



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

Departamento de Química Farmacéutica



IMPORTANCIA Y REQUERIMIENTOS PARA EL DESARROLLO DE
ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN GUATEMALA

Trabajo de graduación presentado por
Andrea Lissette Siguantay Ortiz
para optar al grado académico de
Maestría en Ciencias Farmacéuticas Gestión y Liderazgo

Guatemala

2013

IMPORTANCIA Y REQUERIMIENTOS PARA EL DESARROLLO DE
ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN GUATEMALA



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

Departamento de Química Farmacéutica



IMPORTANCIA Y REQUERIMIENTOS PARA EL DESARROLLO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN GUATEMALA

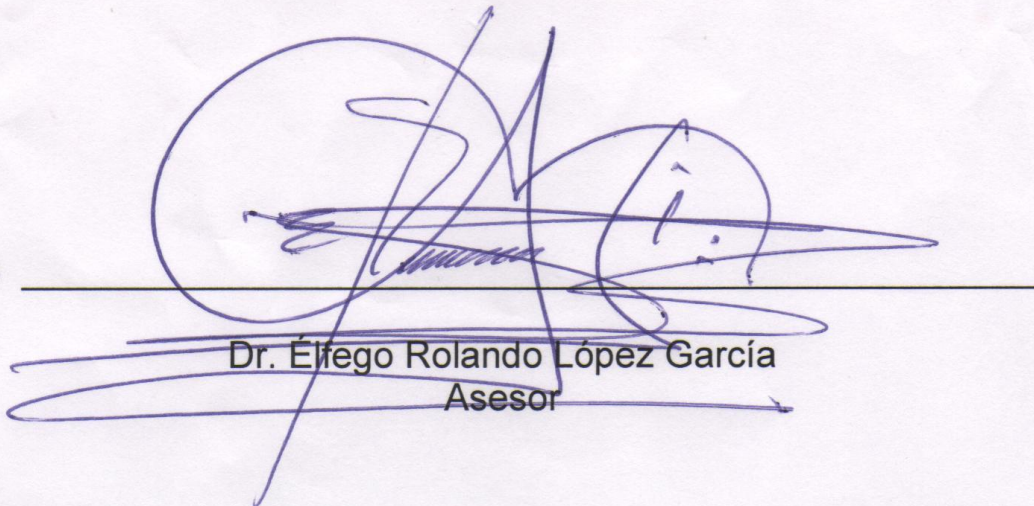
Trabajo de graduación presentado por
Andrea Lissette Siguantay Ortiz
para optar al grado académico de
Maestría en Ciencias Farmacéuticas Gestión y Liderazgo

Guatemala

2013

Vo. Bo. :

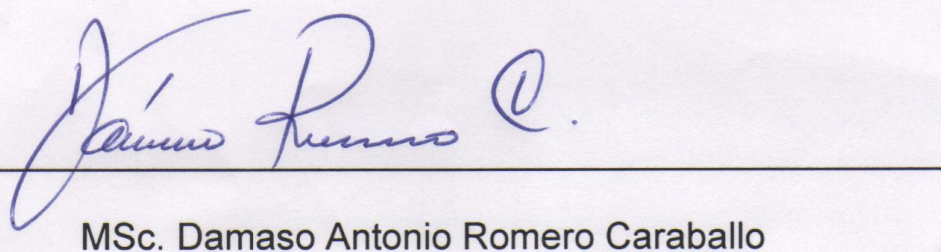
(f)



Dr. Éfego Rolando López García
Asesor

Tribunal Examinador:

(f)



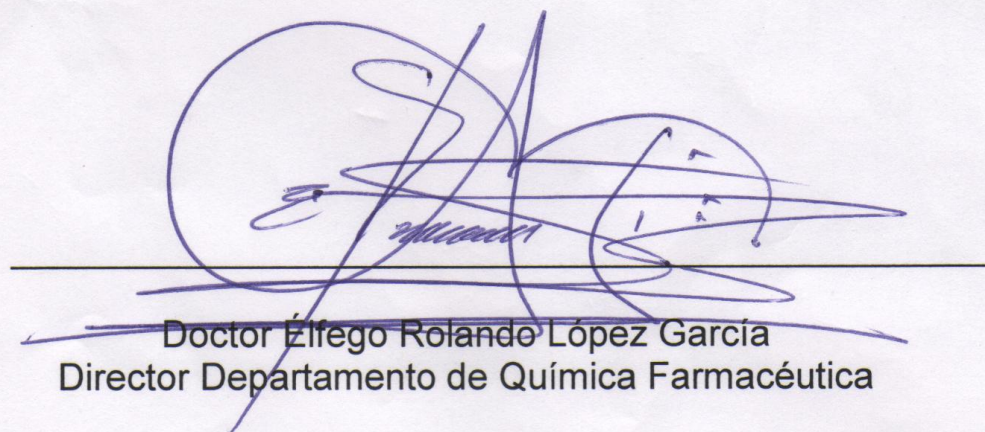
MSc. Damaso Antonio Romero Caraballo

(f)



M.A. Dario Virgilio Castillo

(f)



Doctor Éfego Rolando López García
Director Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 11 de febrero de 2013.

CONTENIDO

	Página
LISTA DE TABLAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ECUACIONES.....	xi
RESUMEN.....	xii
 Capítulos	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL	
A. Antecedentes.....	3
B. Justificación.....	28
C. Planteamiento del problema.....	29
D. Alcances y límites.....	29
III. MARCO TEÓRICO.....	30
IV. MARCO METODOLÓGICO	
A. Objetivos.....	53
B. Población.....	54
C. Muestra.....	54
D. Procedimiento o instrumentos.....	54
E. Diseño de investigación.....	55
F. Análisis estadístico.....	55
V. MARCO OPERATIVO	
A. Recabación y tratamiento de datos.....	56
B. Recursos.....	56
VI. RESULTADOS.....	57
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	64
VIII. CONCLUSIONES.....	70
IX. RECOMENDACIONES.....	71

X. BIBLIOGRAFÍA.....	71
XI. ANEXOS	
A. Glosario	75
B. Propuesta de normativa para el desarrollo de estudios de bioequivalencia	84
C. Propuesta del programa para el desarrollo de estudios de bioequivalencia en Guatemala y en Centroamérica	134
D. Cuestionario	139
E. Declaración de Helsinki	142

LISTA DE TABLAS

	Página.
1. Países incluidos en el estudio diagnóstico de implementación de estudios de bioequivalencia en América	6
2. Comparación de los criterios regulados en 14 países de América Latina	10
3. Definición de medicamento genérico y términos asociados en los documentos regulatorios en 14 países de la región de América	12
4. Resoluciones vigentes sobre bioequivalencia en Chile	15
5. Normativas sobre bioequivalencia aprobadas en Argentina	18
6. Orientaciones éticas en normativas respecto a biodisponibilidad y bioequivalencia en algunos países de América Latina	26
7. Niveles de variabilidad intra sujeto	117
8. Clasificación biofarmacéutica	126

LISTA DE FIGURAS

	Página.
1. Interacción fármaco – receptor	32
2. Curva de concentración plasmática versus tiempo de un fármaco monocompartimental administrado en dosis múltiples de bolus IV	38
3. Triángulo de la región de equivalencia según el enfoque de poder	41
4. Triángulo de la región de equivalencia según el enfoque Schuirmann	41
5. Límites de equivalencia	43
6. Resultados: profesión	57
7. Resultados: área laboral en la que se desempeñan	57
8. Resultados: profesionales que respondieron el cuestionario que han escuchado hablar sobre el tema de bioequivalencia con anterioridad	58
9. Resultados: lugares en donde los profesionales han escuchado hablar sobre el tema de bioequivalencia	58
10. Resultados: profesionales que han asistido a un curso específicamente sobre bioequivalencia	59
11. Resultados: definición del término bioequivalencia	59
12. Resultados: conocimiento de la diferencia entre un medicamento multifuente y un medicamento genérico	60
13. Resultados: vía para demostrar la seguridad y la eficacia de un medicamento además de los estudios de	60

bioequivalencia	
14. Resultados: Diferencia entre estudios de biodisponibilidad y estudios de bioequivalencia y la importancia de su realización	61
15. Resultados: importancia de realizar estudios de bioequivalencia en Guatemala	61
16. Resultados: Medicamentos en los que se considera que deben realizarse estudios de bioequivalencia	62
17. Resultados: impacto que consideran los profesionales que respondieron el cuestionario que tendrá la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala	62
18. Resultados: implicaciones que consideran los profesionales que respondieron el cuestionario que conllevaría la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala	63

LISTA DE ECUACIONES

	Página.
1. Cálculo de la vida media a partir del valor de K_e	34
2. Aclaramiento plasmático	34
3. Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo según el método trapezoidal lineal	35
4. Área bajo la curva del tiempo 0 al infinito	36
5. Área bajo la curva de momentos (AUMC)	36
6. Área bajo la curva de momentos (AUMC) de un tiempo al infinito	37
7. Tiempo de residencia media	37
8. Porcentaje de fluctuación a través del pico	37
9. Concentración promedio	37
10. Cálculo I del valor de T de la diferencia entre las áreas bajo la curva de dos formulaciones	43
11. Cálculo II del valor de T de la diferencia entre las áreas bajo la curva de dos formulaciones	43
12. Cálculo del tamaño de muestra	46
13. Cálculo de f_2	49
14. Exactitud	107

RESUMEN

La bioequivalencia es la ausencia de una diferencia significativa de dos medicamentos en la velocidad y la medida en que el fármaco se hace disponible en el sitio de acción farmacológico, cuando se administra en la misma dosis molar, bajo condiciones similares. En esta investigación se busca recopilar información existente referente a biodisponibilidad y bioequivalencia, proveniente de organismos regulatorios reconocidos mundialmente e información contenida en normativas vigentes respecto a bioequivalencia en otros países de América Latina. El objetivo fundamental fue elaborar una propuesta que oriente a la industria farmacéutica en Centroamérica, para cumplir con este requerimiento, el cual no es solicitado aún por los Ministerios de Salud, y que de esta manera pueda competir en el ámbito internacional, así como ofrecer productos seguros y eficaces. Se pretendió también, determinar el nivel de conocimiento respecto a estudios de bioequivalencia que poseen los profesionales relacionados con el proceso de comercialización de medicamentos y profesionales que se desempeñan en el sector industrial del área farmacéutica de Guatemala. Con esta finalidad se elaboró un cuestionario, el cuál fue respondido por 53 personas que asistieron a cursos impartidos en la Universidad del Valle de Guatemala en el año 2011 y 2012 en el Departamento de Química Farmacéutica. Se incluyeron a 44 profesionales con lo cual se obtuvo un porcentaje de inclusión del 83.01%. El resto de personas fue excluido por ser estudiantes o no laborar en un área relacionada con la comercialización de medicamentos o industria farmacéutica. Se observó que un 95.45% ha escuchado hablar sobre bioequivalencia y en el 72.73% de los casos la información procedió de una universidad. El 56.82% de profesionales indicó que por medio de estudios de bioequivalencia se puede demostrar seguridad, eficacia o intercambiabilidad en un medicamento. Únicamente un 11.36% conoce la diferencia entre medicamentos genéricos y multifuente. Además se evidenció

que un 54.55% no conoce la diferencia entre estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia y la importancia de su realización. También se evaluó la percepción de la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala, para lo cual, el 100% indica que es importante efectuar estudios de bioequivalencia, pero un 65.91% manifestó que serían difíciles de realizar en el país; el 61.36% indicó que tendría un impacto positivo y un 36.36% indicó que tendría un impacto negativo debido a que la industria nacional aún no está preparada. Se determinó que existe confusión con la definición de bioequivalencia, otros términos relacionados y el desarrollo de estudios de bioequivalencia.

Se revisaron las normativas vigentes de la OMS, EMA, FDA, México y Colombia, para estructurar la propuesta de una normativa que regule la realización de estudios de bioequivalencia en Centroamérica. Se elaboró un programa de capacitación sobre la realización de estudios de bioequivalencia en Centroamérica, basada en los resultados obtenidos en el cuestionario.

Con base en los resultados obtenidos, se recomienda armonizar los términos utilizados para el desarrollo de estudios de bioequivalencia e instaurar programas de capacitación dirigidos al personal que se desempeña en la industria farmacéutica y en los Ministerios de Salud con el fin de establecer los requisitos para realizar este tipo de estudios. También se recomienda elaborar un cronograma para solicitar estudios de bioequivalencia iniciando por los fármacos de mayor riesgo terapéutico. Y como parte fundamental de la realización de estudios donde estén involucrados seres humanos, se exhorta a la conformación de un comité de ética independiente y multidisciplinario para evaluar y dictaminar estudios de bioequivalencia.

I. INTRODUCCIÓN

Un fármaco es una sustancia o mezcla de sustancias que ocasionan un cambio en la función biológica produciendo un efecto farmacológico específico por medio de acciones químicas, físicas o biológicas. Un medicamento incluye uno o varios fármacos contenidos en una forma farmacéutica, se administra con el objetivo de prevenir, curar o mitigar una patología y debe demostrar seguridad y eficacia.

Los medicamentos denominados innovadores, son productos que contienen fármacos nuevos y necesitan una serie de investigaciones entre las que se incluyen los estudios clínicos de Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV. Mediante estos estudios se evidencia la seguridad y la eficacia de los medicamentos. Por otro lado, los medicamentos multifuente contienen la misma fracción de principio activo que un medicamento innovador, pero pueden variar en cantidad e identidad de excipientes, método de manufactura y forma química del principio activo (ej. sal, éster, etc). Los medicamentos multifuente pueden evidenciar su seguridad y eficacia al demostrar que son bioequivalentes cuando se comparan con un medicamento innovador, con lo cual pueden llamarse genéricos o intercambiables.

La biodisponibilidad de un medicamento es un concepto relativamente nuevo de la calidad de éste. Ha cobrado importancia en las dos últimas décadas, al haberse demostrado en innumerables trabajos que formas farmacéuticas sólidas de administración oral, si bien eran equivalentes desde el punto de vista de la cantidad de fármaco, no lo eran desde el punto de vista fisiológico. La biodisponibilidad se define como la velocidad y la medida en que se absorbe un fármaco o la fracción activa contenida en un medicamento, la cuál se hace disponible en el sitio de acción. Un medicamento demuestra que es bioequivalente con otro cuando no hay una diferencia significativa en su biodisponibilidad al administrarse en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente. [2]

Actualmente, muchos países, especialmente aquellos en vías de desarrollo, no cuentan con los recursos necesarios para poder adquirir productos innovadores; por lo que optan por adquirir medicamentos llamados “genéricos”.

En algunos de estos países, por razones regulatorias o económicas, no se exige la evidencia de seguridad y eficacia de estos medicamentos, por lo que deberían llamarse medicamentos multifuente, ya que contienen la misma fracción de fármaco que un producto innovador pero no han demostrado ser bioequivalentes.

Guatemala es uno de los países en donde no se exige el desarrollo de estudios de bioequivalencia, no existe una norma vigente que indique la necesidad de dichos estudios y establezca los parámetros para su comprobación, además no se cuenta con la infraestructura y personal capacitado para realizar este tipo de estudios. Debido a que los medicamentos deben garantizar su seguridad y eficacia, es necesario contar con los principios para establecer una regulación, así como un plan para la implementación de estudios de bioequivalencia, los cuales buscan demostrar que un medicamento presenta la misma eficacia y seguridad que el producto innovador después de su administración, para que puedan cumplir con el objetivo de mejorar la calidad de vida de un paciente.

En esta investigación se recopiló información existente referente a biodisponibilidad y bioequivalencia, proveniente de organismos regulatorios reconocidos mundialmente, así como revisar las normativas vigentes respecto a bioequivalencia en otros países de América Latina, con el objetivo de elaborar una propuesta que permita a la industria farmacéutica cumplir con este requerimiento para competir en el ámbito internacional, al ofrecer productos seguros y eficaces.

II.MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

1. Surgimiento de la bioequivalencia en Estados Unidos de América. El costo de la salud ha aumentado globalmente durante las últimas dos décadas y muchas intervenciones en salud son hechas a través de los medicamentos. Una estrategia para disminuir el costo en medicamentos ha sido la introducción de genéricos. Con lo anterior, el promedio nacional de ahorro en Estados Unidos de América del año 1997 al año 2000 fue de 9 billones de dólares, esto equivale al 11% del costo total de las prescripciones. Debido a que los medicamentos genéricos son intercambiados por un producto innovador, se debe demostrar que la seguridad y la eficacia son comparables, esta evaluación de intercambiabilidad es llevada a cabo por estudios de bioequivalencia. [16]

El concepto de bioequivalencia y los enfoques para su evaluación fueron desarrollados en varias etapas durante los últimos 37 años. A principios de los años 70, la United States Food and Drug Administration (FDA), se interesó en la disponibilidad biológica de nuevos medicamentos. Durante este periodo, la Office of Technology Assesmet (OTA) formó un panel de estudios de bioequivalencia para entender las relaciones químicas y de equivalencia terapéutica entre los medicamentos. En base a las recomendaciones establecidas por este panel, la FDA formuló regulaciones para la presentación de datos de biodisponibilidad. [16]

A principios de los años 80, se prestó atención a la evaluación de los estudios de bioequivalencia por medio de métodos estadísticos. La FDA consideró varios enfoques para el análisis de datos y tratamiento estadístico, los principales métodos incluyen el enfoque del poder, el cuál es una reforma de la hipótesis de bioequivalencia; la regla 75/75; el intervalo de confianza y el enfoque bayesiano. [16]

En 1984, el Congreso de Estados Unidos de América aprobó una ley que autorizó a la FDA para aprobar productos genéricos a través de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. De 1984 a 1992, la FDA publicó unas guías

para la industria de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos específicos, así como recomendaciones regulatorias y lineamientos estadísticos para documentar bioequivalencia. [16]

En 1986, se expresó preocupación pública con respecto a la calidad de equivalencia terapéutica de medicamentos genéricos que habían sido aprobados bajo las evaluaciones existentes. Como resultado, la FDA dirigió estas preocupaciones a la bioequivalencia de formas farmacéuticas orales. A partir de ese momento la FDA y otras autoridades regulatorias, la industria y académicos, han logrado avances en el área de evaluación de bioequivalencia. En la actualidad los enfoques para determinar la bioequivalencia de productos farmacéuticos han sido en gran medida estandarizados. Esto ha ocurrido debido a la discusión y el consenso alcanzado entre los diferentes actores en numerosas reuniones nacionales e internacionales, conferencias y talleres. [16]

2. Surgimiento de la bioequivalencia en América Latina. Con la creciente producción de medicamentos multifuente, ha surgido la necesidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia. En la década de 1970, con la aparición del concepto de “genérico” (producto multifuente cuyo objetivo es ser declarado intercambiable) en los Estados Unidos de América, surgió la idea que no era necesario que el fabricante de estos medicamentos presentara información sobre eficacia y seguridad, ya que esta había sido demostrada para el producto innovador en los estudios de Fases I, II y III. Se concluyó que si la formulación genérica demostraba producir similares concentraciones sanguíneas que la formulación innovadora, se podía inferir que ambas formulaciones deberían producir similares perfiles de eficacia y seguridad. [9]

Los estudios de bioequivalencia, las normas que los regulan, los principios activos y formas farmacéuticas que los requieren, se han convertido en temas de discusión para las Autoridades Regulatorias a nivel mundial y un tema muy importante en las políticas de medicamentos de cada país. La bioequivalencia es un tema estudiado por entes como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Food and Drug Administration (FDA), la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), estas organizaciones trabajan en acuerdos a través de grupos de expertos en el tema.

[9]

En noviembre de 1997, se llevó a cabo la I Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, en donde participaron las autoridades reguladoras de los países miembros de la OPS. Una de las conclusiones fue la necesidad de armonizar los distintos temas de la reglamentación farmacéutica en la Región. [9]

En el año de 1999, en la II Conferencia Panamericana, se estableció la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). La Red PARF es un esfuerzo estratégico regional para mejorar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos. En esta conferencia, el tema de bioequivalencia fue considerado como segunda prioridad en los procesos de armonización y se constituyó un Grupo de Trabajo en Biodisponibilidad y Bioequivalencia (GT/BE). La Red PARF recomendó que la implementación de estudios de bioequivalencia sea gradual y se adecúe a la situación de cada país, esto debido a los requerimientos de capacitación del personal que realizará el estudio, capacitación del personal que evaluará el estudio, infraestructura adecuada, el tiempo y los recursos económicos que conllevará su realización. [22]

Posteriormente, por medio de la OPS/OMS, se indicó que dependiendo de las características del principio activo, los estudios podían ser llevados a cabo por métodos *in vitro* o *in vivo*, como fue descrito por la OMS. Además, se dijo que los estudios *in vivo*, son ensayos clínicos complejos debido a sus características éticas y metodológicas; requieren ser llevados a cabo por personal multidisciplinario y entrenado en las áreas clínica, bioanalítica y estadística, además de contar con personal adecuado y capacitado en la autoridad sanitaria para la evaluación. [9]

En marzo del 2005 se realizó la IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, el GT/BE tuvo como objetivo contribuir al desarrollo de criterios armonizados de bioequivalencia en las Américas dentro de los contextos nacional e internacional y proponer el establecimiento de materiales de referencia y comparadores para realizar estudios de bioequivalencia. Entre las principales responsabilidades estuvo el desarrollo de un conjunto de criterios para los ensayos de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos multifuentes, así como la realización de

seminarios técnicos educativos sobre un estudio diagnóstico para la implementación de la bioequivalencia en la Región. [22]

Durante la V Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se presentó el documento “Marco para la puesta en práctica de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos”, el cuál fue aprobado en noviembre del 2008. El documento consta de dos partes, la primera se refiere a los criterios científicos para la implementación de la equivalencia de medicamentos y la segunda se refiere al marco estratégico para la implementación de los estudios de equivalencia de medicamentos. [22]

3. Estudio diagnóstico para la implementación de estudios de bioequivalencia en países de América. Se llevó a cabo un estudio diagnóstico durante los años 2003 y 2004 con el objetivo de evaluar la potencialidad de los países, principalmente de América Latina, para realizar estudios *in vivo*, tanto en sus legislaciones como en aspectos operativos. Se diseñó una encuesta, la cual fue respondida por los siguientes países: [9]

Tabla 1: Países incluidos en el estudio diagnóstico de implementación de estudios de bioequivalencia en América

Área	País
América del Norte	Bermuda Canadá Estados Unidos de América México
Centroamérica	Costa Rica El Salvador Guatemala Honduras Nicaragua Panamá
Caribe	República Dominicana

Continuación Tabla 1

Área	País
Suramérica	Bolivia Colombia Ecuador Perú Venezuela Argentina
Otros	Bahamas Barbados Surinam

Fuente: Giarcovich, Silvia. 2005. Implementación de estudios de bioequivalencia en las Américas: estudio diagnóstico. [9]

Se observó que el 50% de países cuenta con alguna normativa de Buenas Prácticas Clínicas y el 50% de ellos la aplica a estudios de bioequivalencia.

Con respecto a la exigencia de estudios de biodisponibilidad, 10 países exigían estos estudios, 5 países lo tenían planificado para efectuarlo en un futuro y 5 países (Barbados, Bolivia, Nicaragua, Panamá y Surinam) no reportaron estar en proceso de redacción. Con respecto a la realización de los estudios de bioequivalencia, se obtuvo que en el 40% de países la elaboración de protocolos es realizada por expertos y el 50% por médicos con experiencia, el 55% reportó la existencia de comités de ética. [9]

El 45% de países indicó que la Autoridad Sanitaria tiene recursos para evaluar los informes finales de los estudios de bioequivalencia. En el año 2003 Canadá evaluó 138 estudios, Estados Unidos evaluó 397, Argentina evaluó 21, Brasil evaluó 198 y México 93 estudios. [9] El 40% reportó que su personal ha recibido capacitación sobre bioequivalencia, ya sea interna o proveniente de la Red PARF. El mayor porcentaje de personal capacitado corresponde a la industria, seguido por personal de la Autoridad Sanitaria. Entre los temas de mayor interés se encuentra el tratamiento estadístico de los datos. [9]

Se concluyó que en comparación con el año 2000, hubo un aumento en volumen de legislación, dotación de las agencias sanitarias, cantidad de centros y capacitación. [9]

4. Requerimientos de estudios de bioequivalencia para registro de medicamentos en algunos países americanos. La autorización de comercialización de los productos farmacéuticos en el continente americano es heterogénea, existen diferencias en los requerimientos para registrar productos innovadores así como también en los productos “no innovadores”. Además, los productos “no innovadores” incluyen los productos genéricos y los denominados productos “similares”. En la mayoría de los países de América, principalmente Latinoamérica, la declaración de intercambiabilidad no está firmemente ligada a la demostración de equivalencia terapéutica. Más de diez países exigen la demostración de equivalencia terapéutica a productos multifuente, ya sea para registro o comercialización; sin embargo, no siempre son declarados “intercambiables” una vez cumplimentada la exigencia. Sólo cuatro países tienen regulado el registro de productos genéricos y los declararán “Bioequivalentes Intercambiables” una vez que hayan demostrado ser equivalentes terapéuticos con el producto de referencia, estos países son: Canadá, Estados Unidos de América, Brasil y México. [22]

En América se observan tres tendencias sobre el registro de un medicamento no innovador. La primera tendencia es utilizada por Estados Unidos y Canadá, siempre se requiere de una comprobación de equivalencia terapéutica para permitir a las autoridades sanitarias declarar la intercambiabilidad entre el producto no innovador (el producto genérico) y el producto de referencia (generalmente el producto innovador). La segunda tendencia es utilizada por México y Brasil, ambos países cuentan con reglamentos para el registro de productos genéricos desde 1999, con exigencia de pruebas de bioequivalencia para la intercambiabilidad. En Brasil existen también medicamentos similares, los cuales cuentan con una reglamentación expedida en el 2003, la cual establece un cronograma para la exigencia de pruebas de bioequivalencia que se inició en diciembre del 2004 y finalizará en el año 2014. [22]

La tercera tendencia es observada en el resto de los países de habla hispana, que no tienen reglamentaciones del registro de los productos genéricos como tal. Registran los productos no innovadores sin requerir la declaración de la intercambiabilidad, generalmente se les llaman productos “similares”. En varios países se requiere una inferencia de equivalencia terapéutica, mediante

metodología *in vitro* o *in vivo*, como condición para la comercialización de algunos productos no innovadores. En varios países, reuniones de expertos están buscando la manera de incluir los requisitos de estudios de equivalencia terapéutica en sus propios reglamentos. [22]

La Organización Panamericana de la Salud realizó un trabajo comparativo de los requerimientos de los estudios de bioequivalencia entre Estados Unidos de América, Canadá y 7 países latinoamericanos, con información disponible al mes de julio de 2006. Los países latinoamericanos incluidos fueron Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, México y Venezuela. Se utilizó como base el listado de principios activos a los que se les exigen estudios de bioequivalencia en Estados Unidos, Canadá y Alemania, el cual fue publicado en el documento del Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Este grupo de medicamentos lista está basado en la lista modelo de la OMS de medicamentos esenciales y no es excluyente, es posible exigir estos estudios a otros principios activos. No todos los principios activos de la lista se encuentran comercializados en todos los países analizados, para cada principio activo se realizó la sumatoria de los países en que existe el requerimiento de bioequivalencia, para determinar cuáles principios activos son objeto de exigencia de estudios de bioequivalencia con mayor frecuencia en la Región. [22]

De los 98 principios activos analizados, solamente a 5 de ellos se les requieren estudios de bioequivalencia en los 9 países estudiados. Los principios activos son: ácido valproico, carbamazepina, ciclosporina, fenitoína y verapamilo. [22]

Los países con mayor número de principios activos a los que se les exigen estudios de bioequivalencia son Canadá, con 92 principios activos y Estados Unidos de América, con 87 principios activos. [22] En los países de América Latina, se encontraron las siguientes cantidades de principios activos a los que se les exigen estudios de bioequivalencia: 89 en Brasil; 59 en México; 21 en Venezuela; 15 en Chile; 15 en Argentina; 12 en Cuba y 8 en Costa Rica. [22]

Se observó diversidad de requerimientos regulatorios en cada uno de los países. Una similitud, fue la exigencia de estudios de bioequivalencia a principios activos de alto riesgo sanitario, lo que brinda un fundamento al momento de tomar decisiones sobre este tipo de exigencias. [22]

5. Definición de medicamento genérico en América Latina. En América Latina surgió el uso de medicamentos no innovadores antes establecer las normativas necesarias, como consecuencia, hubo dificultad en establecer una misma definición. Se realizó una investigación destinada a caracterizar la situación y las tendencias regulatorias relacionadas con los medicamentos genéricos en 14 países de América Latina y el Caribe. Se incluyeron los países: Argentina, Barbados, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú y Venezuela. La información fue recolectada entre julio de 2004 y abril de 2005. Se investigó respecto a las regulaciones y políticas nacionales que establecían o contenían la definición de medicamento genérico y de los términos asociados, los incentivos para registrar y producir medicamentos competidores y la regulación de los estudios de equivalencia terapéutica. A continuación se presentan los criterios observados.

[30]

Tabla 2: Comparación de los criterios regulados en 14 países de América Latina

País	Definición de Medicamento Genérico	Establece estudios de equivalencia terapéutica			Incentivos Económicos	
		Bioequivalencia	Exenciones de Bioequivalencia	Pruebas <i>in vitro</i>	Exención de impuestos	Promueve la Producción Nacional
Argentina	No	Sí	Sí	ND	ND	ND
Barbados	No	No	No	No	No	Sí
Bolivia	No	ND	ND	ND	ND	Sí
Brasil	Sí	Sí	Sí	Sí	ND	Sí
Colombia	No	Sí	Sí	No	No	ND
Costa Rica	No	Sí	Sí	No	No	Sí
Ecuador	Sí	No	No	No	No	Sí
Guatemala	No	No	No	No	Sí	Sí
México	Sí	Sí	Sí	Sí	ND	ND
Nicaragua	ND	ND	ND	ND	ND	Sí
Panamá	Sí	Sí	Sí	Sí	ND	ND
Paraguay	No	No	No	No	ND	NA

Continuación Tabla 2

País	Definición de Medicamento Genérico	Establece estudios de equivalencia terapéutica			Incentivos económicos	
		Bioequivalencia	Exenciones de Bioequivalencia	Pruebas <i>in vitro</i>	Exención de impuestos	Promueve la Producción Nacional
Perú	Sí	No	No	No	No	No
Venezuela	ND	Sí	No	No	ND	ND
Total de "Sí"	5 (35.7%)	7 (50.0%)	6 (42.9%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)	7 (50.0%)
Total de "No"	7 (50.0%)	5 (35.7%)	6 (42.9%)	8 (57.2%)	5 (35.7%)	1 1 (7.1%)
Total de "ND"	2 (14.3%)	2 (14.3%)	2 (14.2%)	3 (21.4%)	8 (57.2%)	6 (42.9%)

Codificación: Si – existe regulación; No – no existe regulación; ND – no disponible.

Fuente: Vacca, Claudia; Fitzgerald, James; Bermúdez, Jorge. 2006. «Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas». Revista Panamericana de Salud Pública. 20 (5): 314 – 323. [29]

Siete de los países analizados incluían en su regulación la exigencia de estudios de bioequivalencia. En Brasil, México y Panamá existía la posibilidad de presentar estudios *in vitro*. [30]

En base a los resultados se observaron tres tendencias regulatorias.

- Argentina, Colombia, Costa Rica, Ecuador y Paraguay: favorecen la financiación de medicamentos competidores, la promoción extendida del uso de la Denominación Común Internacional (DCI) y no restringen la sustitución de medicamentos innovadores por competidores. [30]
- Brasil, México, Panamá y Venezuela son países que mostraron una orientación hacia la demostración de bioequivalencia y restricción de la sustitución de los medicamentos originales mediante una lista de medicamentos competidores autorizados. [30]
- Países que se encuentran en una etapa incipiente de su proceso de regulación: Barbados, Bolivia, Guatemala, Nicaragua y Perú. [30]

Se observaron diferencias en las definiciones de medicamento genérico y de términos asociados, en algunos países no hubo una definición y se adoptaron

otros términos. A continuación se presenta un cuadro con los resultados obtenidos: [30]

Tabla 3: Definición de Medicamento Genérico y Términos Asociados en los Documentos Regulatorios en 14 países de la región de América.

Grupo	País	Definición
Países con definición de medicamento genérico	Brasil	Medicamento genérico: según la Ley 9787 del 10 de febrero de 1999, es un medicamento genérico similar a un producto de referencia o innovador, que pretende ser intercambiable con este, generalmente producido luego de la expiración o renuncia de la protección por patentes o de otros derechos de exclusividad, comprobada su eficacia, seguridad y calidad y designado por la denominación común brasileña o, en su ausencia, por la denominación común internacional.
	México	Medicamento genérico intercambiable: Según la Norma Mexicana-177-SSA1-1998, es la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, se ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.
	Panamá	Producto farmacéutico genérico o producto genérico: según el Decreto Ejecutivo No. 421, es un medicamento de fuente múltiple que puede ser intercambiable con el producto de referencia. Usualmente es fabricado sin la licencia de la empresa innovadora y se comercializa después de la expiración de la patente o los derechos de exclusividad.
Países sin definición pero con términos asociados	Argentina	Medicamento similar: según la Disposición ANMAT No. 3185/99, es un producto que contiene sustancias terapéuticamente activas como base de su formulación, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país o países de los Anexos, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil, envase primario.

Continuación Tabla 3

Grupo	País	Definición
Países sin definición pero con términos asociados	Costa Rica	<p>Medicamento o producto farmacéutico multiorigen: según Art. 3 del Decreto No. 28466-S, son medicamentos farmacéuticamente equivalentes que pueden o no ser equivalentes terapéuticamente. Cuando son equivalentes terapéuticos son intercambiables.</p> <p>Medicamento de nombre genérico: medicamento que se distribuye o expende rotulado con el nombre común del principio activo, o sea, sin identificarse con una marca de fábrica o nombre comercial.</p>
	Colombia	Medicamento competidor: según la Resolución 1400 de 2001, es el producto farmacéutico que contiene un principio activo que ya ha sido aceptado en las Normas Farmacológicas Colombianas y no es aquel producto con el cual se ha desarrollado la investigación completa de su desarrollo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica.
	Perú	Medicamento genérico: según el Decreto Supremo D.S. 010-97-SA, es el producto farmacéutico cuyo nombre corresponde a la DCI del principio activo, recomendada por la Organización Mundial de la Salud, y no es identificado con un nombre de marca.
Países con Definición Simple de Genérico	Bolivia	A los fines reglamentarios, los medicamentos reconocidos por la Ley No. 1737 de 17 de diciembre de 1996 son: medicamentos genéricos con DCI y medicamentos de marca comercial, entre otros.
	Ecuador	Medicamento genérico: según la Ley 2000-12, debe entenderse como medicamentos genéricos los que se registran y emplean con la DCI del principio activo, propuesta por la Organización Mundial de la Salud, o en su ausencia con una denominación genérica convencional reconocida internacionalmente, cuya patente de invención haya expirado. Estos medicamentos tendrán los mismos niveles de calidad, seguridad y eficacia requeridos para los de marca.
Sin Definiciones	Barbados Paraguay Guatemala	
Sin Información Disponible	Nicaragua Venezuela	

Fuente: Vacca, Claudia; Fitzgerald, James; Bermúdez, Jorge. 2006. «Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas». Revista Panamericana de Salud Pública. 20 (5): 314 – 323. [29]

Se concluyó que existe una variedad en cuanto a definición de términos y requerimientos para registrar un producto, que ocasiona dificultades en la caracterización de los mercados farmacéuticos y puede generar segmentaciones ficticias. La armonización debe tomar en cuenta la posible relación entre las definiciones adoptadas por los países, el desarrollo de los mercados farmacéuticos nacionales y sus políticas de estímulo a la competencia. [30]

6. Origen de normativas en algunos países de América Latina

a. Chile. Los productos “similares” en Chile, son copias con marca que tienen un precio significativamente mayor al genérico y representan aproximadamente un 48% del gasto nacional en medicamentos. Existe un gasto de más de \$800,000.00 en medicamentos sin pruebas de seguridad y eficacia. Se prevé que en Chile se tendrá una política de genéricos bioequivalentes, por medio de la cual, la población tendrá acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces a un costo al alcance de todos. [24]

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), tiene la responsabilidad de la Reglamentación de Productos Farmacéuticos que asegure la calidad y eficacia de los productos comercializados en el territorio nacional. La Sección de Biofarmacia, dependiente del Subdepartamento de Seguridad del Departamento de Control Nacional, tiene la responsabilidad operativa de la aplicación de la norma para la demostración de bioequivalencia de los productos similares en el país. En un inicio se estableció que la aplicación de la norma de bioequivalencia debía estar antecedida de la generación de una masa crítica de profesionales médicos y químico farmacéuticos capacitados en el tema, por lo que se han realizado diversas actividades de capacitación que incluyen un taller internacional de biodisponibilidad y bioequivalencia, un programa internacional de biofarmacia, cursos de formulaciones farmacéuticas y un taller internacional de disolución. [22]

Al año 2004, existía un proyecto elaborado por el ISP denominado “Norma para realizar estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos en Chile”. Este y otros documentos, como la lista consensuada de las formas farmacéuticas y dosificación con 16 principios activos y el cronograma de aplicación, estaban en espera de su oficialización. Sin embargo,

existía presión por parte de los laboratorios y del Colegio Médico, en contra de esta norma, que ya hizo fracasar un anterior decreto (el 375) que buscaba implementar la bioequivalencia en Chile. [20] Se ha redactado y oficializado la siguiente documentación que reglamenta la aplicación de estudios de bioequivalencia en Chile: [5,22]

Tabla 4: Resoluciones vigentes sobre bioequivalencia en Chile.

Resolución	Título
Resolución N° 727 del 14/11/200	Norma que define criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.
Resolución exenta N° 5937 del 31/12/2009	Establece productos de referencia.
Resolución exenta N° 3225/08	Principios activos: carbamazepina y clorfenamina maleato.
Resolución exenta N° 4886/08	Guía técnica <i>in vivo</i> : G-BIOF 01 “Estudios de biodisponibilidad comparativa con producto de referencia para establecer equivalencia terapéutica”. Guía <i>in vitro</i> GBIOF 02: “Bioexención de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas sólidas orales”.
Resolución exenta N° 728/09	Principios activos: diclofenaco sódico y potásico, cloxacilina sódica, zidovudina y ciclosporina.
Resolución exenta N°2803/09	Reconoce como productos equivalentes monodroga a los medicamentos incluidos en el listado de fármacos precalificados por la OMS.
Resolución exenta N° 2920/09	Principios activos: imatinib mesilato, fenitoína sódica, biperideno clorhidrato, levotiroxina sódica, doxiciclina hclato - monohidrato - clorhidrato, abacavir sulfato, efavirenz, didanosina, fosamprenavir cálcico y prednisona.
Resolución exenta N° 5555/09	Se suspende la exigencia de estudios de bioequivalencia a medicamentos con diclofenaco sódico en comprimidos entéricos de 25 mg y 50 mg; diclofenaco potásico en comprimidos entéricos de 12.5 mg, 25 mg y 50 mg; didanosina en cápsulas con gránulos de recubrimiento entérico de 125 mg, 200 mg, 250 mg y 400 mg.

ContinuaciónTabla 4

Resolución exenta N° 244/11	Principios activos: acenocumarol, ácido valproico, atazanavir sulfato, atorvastatina cálcica, cefadroxilo monohidrato, ciprofloxacino clorhidrato monohidrato, clonazepam, clomifeno, clomipramina clorhidrato, digoxina, estavudina, furosemida, glibenclamida, indinavir sulfato, isosorbida dinitrato, ketoprofeno, lamivudina, losartán potásico, metformina clorhidrato, metoclopramida, metotrexato, micofenolato mofetilo, nevirapina, ritonavir, saquinavir mesilato, tacrolimus, tenofovir disoproxil fumarato y verapamilo
--------------------------------	--

Fuente: Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

Actualmente se certifican centros para estudios de bioexención y estudios de bioequivalencia, se ha comenzado con el proceso de exigencia de bioequivalencia a productos que contengan principios activos de los listados oficiales y para los cuales se haya elaborado un cronograma de exigencia. La primera etapa, consiste en aprobar los protocolos previo al comienzo del estudio. Paralelamente se revisan reportes de resultados de estudios de bioequivalencia aprobados por otras agencias regulatorias reconocidas en la Norma Chilena de Bioequivalencia. Al 25 de enero de 2012, se encuentran 53 productos registrados, catalogados como equivalentes terapéuticos. [5]

El organismo regulador ha acreditado para realizar estudios de bioequivalencia al Instituto de Investigación Farmacológica y Toxicológica (IFT), dos laboratorios en Argentina y reconoce la acreditación de ANVISA para los laboratorios de Brasil. Con respecto a los estudios de bioexención, prácticamente todos los laboratorios de Chile se han acreditado, ninguno cuenta con implementación para realizar estudios de permeabilidad pero se acepta información bibliográfica. [21]

El IFT, es una institución académica creada con el propósito de satisfacer las necesidades del área de la industria de los medicamentos y servicios de salud para realizar estudios de calidad, seguridad y eficacia de medicamentos en forma integral. Orienta sus acciones en la investigación científica y asesoría a través de aceptar e informar estudios técnicos entre los cuales se encuentra la bioequivalencia. [4] Se evalúa la creación de otros centros que realicen estudios de bioequivalencia y la separación de la administración de los productos

sanitarios desde el Instituto de Salud Pública de Chile hacia una agencia de medicamentos. [24]

b. Argentina. En este país, los medicamentos similares que se registran pueden ser equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, esto incluye diferentes sales y ésteres, así como distintas formas farmacéuticas; pero la misma vía de administración. [22]

El 25 de junio de 1999, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) promulgó la Disposición 3185/99 “Requerimiento de Estudios de Bioequivalencia”, contemplando comenzar con estudios de bioequivalencia con 15 principios activos críticos, seleccionados en base a los siguientes aspectos: [20]

- 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, cuando la ventana terapéutica del medicamento sea estrecha. [20]
- Medicamentos a los que se les exige ensayos de bioequivalencia en Alemania, Estados Unidos de América y Canadá. [20]

La legislación no establece que puedan intercambiarse ni que se coloque en el envase algún rótulo como en Brasil y México con los medicamentos que han demostrado bioequivalencia con un innovador. [21]

Existe un programa de estudios de bioequivalencia basado en el riesgo sanitario, este se lleva a cabo de forma retrospectiva y prospectiva. Para el año 2008, aproximadamente 150 productos contaban con estudios de bioequivalencia revisados. La ANMAT inspecciona los centros clínicos y otros lugares en donde se realizan ensayos bioanalíticos. El producto tomado como referencia es el innovador comercializado en el país o de lo contrario, se utiliza el árbol de decisiones de la OMS del 2002. Previa realización del estudio de bioequivalencia, la ANMAT solicita demostrar cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en tres lotes y los paquetes técnicos completos. [22] Por medio de la disposición 758/2009, se definen los criterios de bioexención de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata. [21]

En Argentina la aplicación ha sido gradual, a continuación se describen algunas normativas aprobadas. [2]

Tabla 5: Normativas sobre bioequivalencia aprobadas en Argentina.

Norma	Descripción
Disposición No 3185/99	Requerimiento de Estudios de Bioequivalencia.
Resolución Secretarial No 229/00	Inclusión de la piridostigmina en el cronograma de bioequivalencia.
Resolución Secretarial No 40/01	Inclusión de medicamentos antirretrovirales en el cronograma de bioequivalencia.
Disposición No 2807/02	Inclusión de la isotretinoína en el cronograma de bioequivalencia.
Disposición No 2814/02	Descripción de las formas farmacéuticas que no requieren estudios de equivalencia.
Disposición No 500/06 (con modificaciones de Disp. 1746/07)	Aprobación del régimen de buenas prácticas para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.
Disposición No 2446/07	Incorporación de serolimus, everolimus, tacrolimus y micofenolato a la exigencia de realización de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.
Disposición No 758/09	Establecimiento de los criterios de bioexención de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata.
Disposición No 3113/10	Incorporación de la exigencia de realización de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad a los medicamentos con lamotrigina y topiramato.

Fuente: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – Argentina. [2]

c. México. En 1998, se establece la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAI-1998, la cual establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. [15] Al entrar en vigencia la norma, los estudios de bioequivalencia fueron voluntarios y los medicamentos que los presentaban se comercializaban con el nombre genérico y el logo GI que los identificaba como “Genérico Intercambiable”. Posteriormente, la Seguridad Social dispuso como requisito en las licitaciones que los medicamentos debían demostrar que eran genéricos intercambiables. Con este requisito los laboratorios farmacéuticos empezaron a realizar dichos estudios y hubo un aumento de productos intercambiables. Finalmente, otras instancias de salud

adoptaron el requisito de compra de medicamentos a los que demostraban ser genéricos intercambiables. [21]

En el año 2008 se estableció que las formas farmacéuticas sólidas y semisólidas debían presentar estudios de bioequivalencia para la renovación del registro sanitario, la fecha límite fue el 24 de febrero de 2010. Al año 2010, pocos medicamentos, alrededor de 15, podían documentar la intercambiabilidad con estudios *in vitro*. [21]

d. Colombia. En 1995, se reglamenta el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad y la Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, donde se indica el requerimiento de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para los productos definidos por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). [20]

En el año 2001, por medio de la Resolución 1400/2001, se indica que deben presentarse estudios de bioequivalencia para los medicamentos que se comercializan con la denominación genérica o de marca, cuando el productor solicite la certificación de intercambiabilidad con el innovador en el mercado. Además, los siguientes grupos farmacológicos deben presentar estudios de bioequivalencia *in vivo*: anticonvulsivantes, inmunosupresores y medicamentos definidos por el INVIMA cuando lo considere pertinente por sus características de alto riesgo. [6,20]

En la misma resolución, se dio a conocer que los siguientes grupos farmacológicos deben presentar estudios de biodisponibilidad absoluta: antineoplásicos, anticoagulantes, antiarrítmicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, digitálicos, inmunosupresores, teofilina y sus sales, antirretrovirales y medicamentos definidos por el INVIMA. [6]

e. Costa Rica. El 29 de febrero del año 2000, se publicó el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos No. 28466-S, en el artículo 29, se indicó que para inscribir productos farmacéuticos multifuente de riesgo sanitario, se debían presentar estudios de equivalencia terapéutica. [20,22] En ese mismo año la Autoridad Reguladora Nacional (ARN), creó una comisión para desarrollar propuestas de

reglamentación y evaluación de necesidades de capacitación; los temas prioritarios fueron buenas prácticas de manufactura, bioequivalencia, estabilidad y validación de métodos analíticos, entre otros. [20]

En el año 2001, se publicó la primera lista de principios activos con requisitos de bioequivalencia, los cuales fueron: ácido valpróico, fenitoína, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, levotiroxina y verapamilo. El 5 de junio de 2002, el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos del Ministerio de Salud, indicó que exigiría la demostración de bioequivalencia a partir de la aprobación del Reglamento para los Estudios de Equivalencia Terapéutica. [22]

El 4 de agosto de 2005, se publicó el Reglamento para el Registro Sanitario de los Medicamentos que Requieren Demostrar Equivalencia Terapéutica, Decreto No. 32470-S. El artículo No. 5 indica que todo producto multiorigen o innovador de origen alterno que sea clasificado como de riesgo sanitario y se encuentre en el listado priorizado, debe demostrar equivalencia terapéutica para su registro con estudios *in vivo* o *in vitro* según sea el caso. [17]

El 20 de diciembre del 2007, se publicó la lista de principios activos de medicamentos multiorigen que debían cumplir con pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad. Los siguientes deben demostrar bioequivalencia por medio de estudios *in vitro* e *in vivo*: nelfenavir, carbamazepina, ciclospoina, verapamilo y valproato semisódico. Los siguientes debían demostrar bioequivalencia por medio de estudios *in vitro*: didanosina, lamotrigina, levodopa + carbidopa, anastrozol, tamoxifeno, zidovudina, fenitoína, digoxina, levotiroxina sódica y warfarina. [18]

El 30 de junio de 2010, por medio del decreto No 36068-S, se declara la suspensión de presentación del requisito de estudios de equivalencia *in vivo*, manteniéndose los estudios *in vitro* comparativos con el producto de referencia oficial. Se indica que hasta no haber una ley que regule la investigación clínica en seres humanos, se anulan las investigaciones en donde participen seres humanos. [19]

f. Brasil. Hasta el año de 1995, se manejaban los conceptos de medicamento innovador y medicamento similar. En 996, con la Ley de

Patentes 9.279, se habló de medicamento patentado.^[1] Desde 1997, se implementaron políticas con el objetivo de estimular la competencia en el mercado farmacéutico como medio para mejorar el acceso a los medicamentos. Las políticas se centraron en alterar las condiciones de registro de los medicamentos con hincapié en los estudios necesarios para establecer equivalencia entre medicamentos. Se acompañó de una fuerte campaña de propaganda para promover la utilización de los productos genéricos.^[28]

El 10 de febrero de 1999, el Ministerio de Salud de Brasil promulgó la Ley Número 9787 “Ley de Genéricos”, disponiendo la vigilancia sanitaria a la que estarán sujetos los medicamentos genéricos. En concordancia con esta ley, en agosto de ese mismo año, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), aprobó el Reglamento Técnico para Medicamentos Genéricos, donde se indica que la verificación de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad se realizarán por medio de pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad. ^[20]

Desde la adopción de la ley, la ANVISA ha actualizado varias veces la regulación específica para la realización de los estudios de equivalencia por medio de la Resolución 391/99, Resolución 10/01, Resolución 84/02 y Resolución 185/03. En la última versión se extiende la excepción de estudios de equivalencia *in vivo* para formas sólidas de liberación inmediata con principios activos de alta solubilidad, permeabilidad y amplia ventana terapéutica. ^[28] En esa misma ley, se hizo la diferenciación entre medicamento innovador, medicamento similar y medicamento genérico. Se indicó que para el lanzamiento de un medicamento genérico, se debía presentar un protocolo para la evaluación de bioequivalencia. ^[1,14]

De acuerdo a la nueva ley de genéricos, el médico privado puede consignar el nombre genérico si lo desea, incluso puede requerir que la marca consignada no sea reemplazada. En el ámbito público, en cambio, el médico debe consignar exclusivamente el nombre genérico, no debe consignar una marca. El farmacéutico puede cambiar la prescripción de un medicamento de marca por uno genérico. ^[28]

En el 2000, se creó la Gerencia General de Medicamentos Genéricos (GEMEG-ANVISA). En el año 2001 se dictaron normas para los medicamentos

genéricos importados, se fijó un plazo de 6 meses para la comercialización de medicamentos de productos denominados “similares”, sin marcas comerciales, quedando tres clases de productos: [14]

- Medicamentos de referencia: generalmente son medicamentos innovadores, cuya eficacia, seguridad y calidad fueron comprobadas científicamente por intermedio de la ANVISA. [14]
- Medicamentos similares: son los que poseen igual fármaco, concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica que el medicamento de referencia o de marca, pero no tienen su bioequivalencia con el fármaco de referencia comprobada. [14]
- Medicamentos genéricos: son aquellos que contienen el mismo principio activo, en la misma dosis y forma farmacéutica, son administrados por la misma vía y con la misma indicación terapéutica del fármaco de referencia en el país. Presentan la misma seguridad que el medicamento de referencia en el país, pudiendo ser intercambiable. [14]

El Ministerio de Sanidad de Brasil, evalúa las pruebas de bioequivalencia entre el medicamento genérico y su medicamento de referencia para comprobar su calidad. Todos los productos genéricos, presentan igual empaque e inscripciones, se coloca inmediatamente después del nombre del principio activo que los identifica, la frase “Fármaco genérico - Ley 9.787/99”. Además, los productos genéricos son identificados por una letra “G” azul impresa sobre una franja amarilla, situada en la parte inferior de los envases del producto, conforme establecido en la Resolución RDC nº 47, del 28 de Marzo de 2001. Las pruebas de equivalencia farmacéutica y bioequivalencia son realizadas en centros habilitados en la ANVISA. Según la legislación brasileña, el medicamento genérico debe ser el equivalente farmacéutico a su respectivo medicamento de referencia, o sea, debe contener el mismo fármaco, en la misma dosis y forma farmacéutica. La prueba de equivalencia farmacéutica es realizada *in vitro*, por laboratorios de control de calidad habilitados por la ANVISA. [14]

En el año 2002, se regulan mediante normativas las alteraciones post-registro y los diseños para estudios de bioequivalencia con un mínimo de 24 individuos sanos. En el 2003, se establecen detalles del protocolo, etapas y tipos

de diseño, métodos y datos. Actualmente las condiciones de certificación para la elaboración de medicamentos genéricos se encuentran a cargo de Centros especializados en pruebas de bioequivalencias y biodisponibilidad, Brasil cuenta con 16 centros nacionales y 6 más que se están construyendo, 20 centros internacionales y 10 más en construcción para estos fines. Se cuenta con un sistema de inspecciones dentro de Brasil y en el exterior para los protocolos hechos en el exterior por empresas que trabajen en ese país. Los chequeos de la elaboración de los genéricos por los laboratorios oficiales a las industrias farmacéuticas, las inspecciones a fábricas y a los centros de biodisponibilidad se realizan anualmente. [14]

La tendencia brasileña tiene en cuenta que los costos en medicamentos son inferiores en el mercado, ya que los fabricantes de fármacos genéricos no necesitan hacer inversiones en investigación para su desarrollo y no necesitan hacer propaganda, ya que no hay marca que deba ser dada a conocer. Las industrias farmacéuticas extranjeras instaladas en Brasil, fabrican más medicamentos de referencia o de marca, porque hacen investigaciones en grandes centros de alta tecnología en su país de origen, con un gran capital de giro para invertir. Sin embargo, las referidas industrias producen similares y también pueden producir genéricos. Las industrias nacionales tienen una mayor producción de fármacos similares. Actualmente, los medicamentos genéricos forman parte de la producción nacional. Con respecto a los medicamentos genéricos, Brasil puede brindar gratuitamente medicamentos antirretrovirales a toda su población e incluso tiene la oportunidad de exportar a países que lo requieran debido a la necesidad de la región. [14] A mediados de 2005, ANVISA otorgó cerca de 1,600 registros correspondientes a distintas presentaciones de aproximadamente 300 principios activos. La participación de los productos genéricos según ley en las ventas totales alcanzó un 11.5%, medida en unidades y 9.1% medida en valores, de acuerdo a información publicada por Progenéricos y que tiene por fuente IMS Health. [28]

1) Antirretrovirales genéricos. En el año 2004, el ministerio de Salud de Brasil solicitó al fabricante de Kaletra, medicamento indicado en el tratamiento de la infección de VIH, la reducción del precio en un 42%, sin obtener una respuesta favorable. En esa época, el costo anual del medicamento era de 1.4 millones de dólares, lo cual aumentó a 95 millones de dólares en el

siguiente año. El ministerio de Salud, emitió una amenaza final al laboratorio fabricante, indicando que se recurriría a la Organización Mundial del Comercio (OMC), para quebrantar la patente por ser un caso de emergencia para la salud. Finalmente el laboratorio fabricante acordó reducir el precio y mantenerlo por seis años. Este acuerdo que finalizó en el año 2011, permitió el ahorro de \$339.5 millones. El caso contrario ocurrió con el medicamento Efavirenz, el 4 de mayo del 2007 el gobierno de Brasil decretó la autorización de licencia obligatoria del medicamento, lo que permite al gobierno requerir al laboratorio fabricante de un medicamento patentado compartir con el Estado sus datos. En el año 2009, se otorgaron los derechos de fabricación a un laboratorio brasileño teniendo un ahorro de \$1.56 a \$0.44 la unidad. [29]

En octubre del año 2010, Pfizer adquirió un 40% de la empresa farmacéutica de genéricos Laboratorio Teuto Brasileño, en el 2009, Sanofi-Aventis compró Medley, principal marca de genéricos de Brasil. La estrategia de compra de laboratorios fabricantes de medicamentos genéricos ha surgido debido al crecimiento del sector. Durante el año 2010, las ventas de genéricos en Brasil aumentaron en un 53% con respecto al año anterior. El Gobierno brasileño ha invertido en el sector farmacéutico. En el año 2008, se invirtieron 4 mil millones de dólares en laboratorios privados de investigación médica, equipamientos, agentes químicos y materiales de diagnóstico. Uno de los principales objetivos es hacer que los laboratorios nacionales alcancen la innovación y amplíen sus relaciones con los laboratorios globales de Investigación y Desarrollo. [29]

g. Venezuela. En el año 2000, la Comisión Nacional decretó la Ley de Medicamentos, donde se establecen las bases para la realización de los ensayos de bioequivalencia. [20]

La implementación ha sido lenta. El 14 de agosto de 2006, en el país se publicó oficialmente la normativa sobre biodisponibilidad y bioequivalencia para medicamentos. En las disposiciones transitorias de la misma, se define que principios activos requieren la presentación de estas pruebas desde la fecha de la publicación y a cuales se les concede un plazo de 30 meses para su cumplimiento. [22]

A partir de la promulgación de esta normativa, se ha creado un laboratorio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) y se ha fortalecido un laboratorio en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Se ha realizado y sigue en curso, el entrenamiento al personal de la Autoridad Reguladora y de la industria, queda pendiente mayor formación en el área de analítica. La Industria en general, se ha mostrado receptiva en el cumplimiento de la normativa, la mayoría de ellos se inclinan por la exigencia de los estudios *in vitro* y por las exigencias definidas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). [22]

7. Aspectos éticos para el desarrollo de estudios clínicos. Los estudios de bioequivalencia, son utilizados para garantizar la calidad y seguridad de un medicamento, asimismo están involucrados en el ámbito de la ética. En Chile, en el año 2004, se efectuó una investigación que buscó identificar los criterios éticos establecidos en algunos países en donde se tenía una normativa vigente respecto bioequivalencia; además se determinó si los criterios utilizados protegían adecuadamente a los participantes. Se evaluaron a los países de Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela; por medio de una encuesta dirigida a cada ente regulador. Los países anteriores se agruparon en cuatro categorías según su situación regulatoria con respecto a la ética. [20]

- Grupo 1: Argentina, Brasil y México. En estos países se realizan ensayos de biodisponibilidad y bioequivalencia de acuerdo a la legislación vigente. La evolución de la legislación, la acreditación de centros autorizados para llevar a cabo estos estudios y la publicación de documentos complementarios; han permitido estandarizar los procedimientos y mejorar su calidad. El costo promedio se encuentra entre treinta y cien mil dólares, el tiempo estimado es de ocho a cuarenta semanas. [20]
- Grupo 2: Colombia, Costa Rica y Venezuela. Estos países contaban con leyes que regulan los estudios, además de ser requisito para la inscripción, control y registro de medicamentos; sin embargo, aún falta la reglamentación para hacer efectiva la ley. [20]

- Grupo 3: Chile y Perú. Hasta el año 2004, estos países contaban con proyectos de ley o se encontraban en la etapa de preparación de normativa. [20]
- Grupo 4: Bolivia, Ecuador, Paraguay y Uruguay. En estos países la situación se mantuvo sin cambios mayores desde 1999 hasta el año 2004. [20]

Se comparó la legislación de los países que la tenían vigente al año 2004, con algunos aspectos de ética de la investigación contenidos en las pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud (CIOMS) y la Declaración Helsinki; donde se encontraron los datos presentados en la siguiente tabla. [20]

Tabla 6: Orientaciones éticas en normativas respecto a biodisponibilidad y bioequivalencia en algunos países de América Latina.

Orientación	Argentina	Brasil	México	Colombia	Costa Rica	Venezuela
Comité de Ética	X	X	X			
Consentimiento informado	X	X	X		X	X
Código nacional de ética					X	
Sin orientación ética				X		
Declaración Helsinki/Pautas CIOMS			X			X
<ul style="list-style-type: none"> • Obligación de investigadores de proteger la vida, salud, privacidad y dignidad de la persona. 	X		X			

Continuación Tabla 6

Orientación	Argentina	Brasil	México	Colombia	Costa Rica	Venezuela
• Derecho a tratamiento y compensación para sujetos perjudicados.	X*	X*	X*			
• Incentivos para participar en el estudio.			X			
• Beneficios y riesgos de participar en el estudio.						
• Selección de voluntarios sanos, pacientes y mujeres; como sujetos de investigación		X**	X**			
• Características del protocolo de investigación						
• Lugar donde se realizarán las pruebas	X	X	X			
• Protección de la confidencialidad	X		X			
• Conflicto de intereses			X			

* (Se exige el reporte pero no se especifica el tratamiento y la compensación)

** (No se contemplan los cuidados durante el embarazo)

Fuente: Moreno, Luis. 2004. «Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina». Acta Bioethica. [Chile]. X (2):247-259. [20]

Se concluyó que los aspectos éticos no son uniformes en las normativas de cada país y que al unificar los criterios se facilitará el desarrollo de normativas de bioequivalencia en países que aún no cuentan con una. Se recomienda que cuando un país incluya una normativa de bioequivalencia para garantizar calidad

y eficacia de medicamentos, no sólo observe los aspectos técnicos, sino también los éticos. [20]

B. Justificación

Un medicamento es un bien social y un derecho humano, por lo que debe ser seguro, eficaz y encontrarse al alcance de los pacientes. Los medicamentos multifuente son comercializados por más de un fabricante, contienen el mismo ingrediente activo, en la misma forma farmacéutica, son administrados por la misma vía. Estos medicamentos, pueden cumplir con los requerimientos de una monografía oficial en cuanto a criterios de identidad, cuantificación, pureza y calidad; esto no significa que son equivalentes farmacéuticos o pueden no tener el mismo desempeño como medicamento. Es decir que pueden no presentar la misma seguridad y eficacia.

La bioequivalencia, es una herramienta para demostrar que después de la administración de la misma dosis molar de dos medicamentos, las biodisponibilidades son similares, a tal grado que sus efectos con respecto a seguridad y eficacia serán esencialmente los mismos. En América Latina, el inicio del desarrollo de los estudios de bioequivalencia ha sido gradual y de acuerdo a los recursos y capacidades de cada país. Se han utilizado como herramientas la creación de normativas y la capacitación correspondiente para el cumplimiento de las mismas.

En Guatemala, para que un medicamento pueda comercializarse, debe contar con un registro sanitario vigente. El registro sanitario es otorgado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, cuando un medicamento no infringe protección de patente, ha demostrado que cumple con requisitos técnicos y de calidad y de buenas prácticas de manufactura, descritos en la Norma Técnica 65-2010: “La solicitud de estudios que demuestren seguridad y eficacia está dirigida a: medicamentos nuevos cuya seguridad y eficacia no ha sido documentada en la literatura oficial; medicamentos con nuevas entidades químicas, medicamentos con nueva asociación de fármacos, nueva forma farmacéutica, nueva vía de administración, nueva forma de liberación o nuevas potencias o concentraciones de activos”. En el caso que se desee registrar un medicamento con la misma cantidad e identidad del principio activo que un

medicamento innovador, misma forma farmacéutica y misma vía de administración; no se solicita la comprobación de seguridad y eficacia.

Es necesario demostrar que los medicamentos que están accesibles a la población guatemalteca son seguros y eficaces, incluyendo los medicamentos importados y los fabricados en el país. Para demostrar que un medicamento “multifunte” es seguro y eficaz, se debe contar con una propuesta viable para implementar la bioequivalencia en el país. La implementación puede realizarse de forma similar a otros países de Latinoamérica, por medio de una normativa que indique los requisitos mínimos para demostrar bioequivalencia, armonice los términos utilizados, defina los objetivos y regule el desarrollo de estudios para demostrar bioequivalencia; así como también, a través de un programa de capacitación dirigido al personal que llevará a cabo los estudios y al personal que los evaluará.

C. Planteamiento del problema

¿Cómo asegurar que los medicamentos genéricos comercializados en la República de Guatemala sean seguros y eficaces?

D. Alcances y límites

1. Alcance. Mediante esta investigación se estudió la importancia y la necesidad del desarrollo de estudios de bioequivalencia en Guatemala y Centroamérica, así como el conocimiento actual de los profesionales que laboran en la industria farmacéutica sobre el tema. Se proporcionaron los lineamientos para realizar estudios de bioequivalencia y se elaboró un plan para su implementación. [10]

2. Límites. La investigación contempla la implementación de estudios de bioequivalencia en el territorio de la República de Guatemala y Centroamérica. Se incluyen en la presente investigación medicamentos multifunte de administración oral que busquen llegar a la circulación sistémica y se excluyen los medicamentos de acción local.

III. MARCO TEÓRICO

A. Conceptos generales

La *biodisponibilidad* es la velocidad y la medida en que se absorbe el ingrediente activo o la fracción activa de un fármaco y se hace disponible en el sitio de acción. [7]

Los *equivalentes farmacéuticos* son medicamentos que contienen el mismo ingrediente activo, están en la misma forma farmacéutica, se administran por la misma vía y son idénticos en potencia o concentración. Además, son formulados para cumplir con las mismas especificaciones, pero difieren en características como forma, configuración de la ranura, mecanismos de liberación, empaque, excipientes, tiempo de expira y etiquetado. [3,25]

Un producto es una *alternativa farmacéutica* si contiene la misma cantidad molar del mismo principio activo pero difieren en forma farmacéutica y/o en forma química. [31]

La *bioequivalencia* es la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hacen disponible en el sitio de acción farmacológico, cuando se administra en la misma dosis molar, bajo condiciones similares, en un estudio diseñado apropiadamente. [7]

Un medicamento *genérico* o *multifunte*, es un producto que contiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, su bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada por medio de estudios apropiados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa; son considerados la misma sustancia activa, a menos que difieran significativamente en propiedades que afecten la seguridad y la eficacia. Además, las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideran como la misma forma farmacéutica. [8,26]

Los productos multifuente son comercializados por más de un fabricante, muchos de ellos contienen sustancias que cumplen con las especificaciones de una o varias farmacopeas de potencia, calidad, pureza e identidad. Sin embargo, no se consideran automáticamente como productos intercambiables, deben cumplir cierto desempeño *in vivo* y/o *in vitro* para ser considerados equivalentes terapéuticos e intercambiables. [25]

B. Uso de perfiles de concentración plasmática versus tiempo para solicitar equivalencia terapéutica

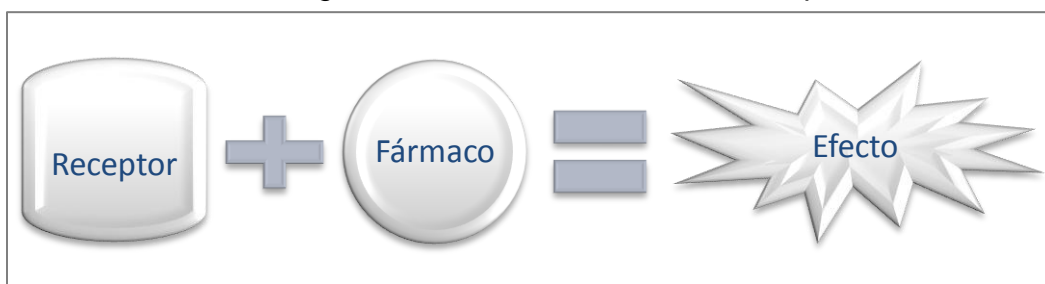
La ruta para demostrar equivalencia terapéutica es comparar la farmacodinamia o los efectos terapéuticos de dos formulaciones, pero este tipo de estudios es obstaculizado frecuentemente por una falta de puntos finales definidos y con variabilidad en su medición. Un método alternativo, es el enfoque farmacocinético, donde hay definición del punto final (concentración plasmática de la droga) y baja variabilidad del mismo. Estas características llevan a estudios más pequeños y más convincentes donde se benefician tanto el fabricante como el paciente. [32]

1. Interacción droga – receptor. Un fármaco es una sustancia que ocasiona un cambio en la función biológica por medio de sus acciones químicas. En la mayoría de casos, la molécula del fármaco interacciona con una molécula específica del sistema biológico llamada receptor, que desempeña una función reguladora [12]

De acuerdo al enfoque cinético, cuando el mismo número de moléculas de un fármaco ocupan el mismo número de receptores, se presentan efectos farmacodinámicos idénticos. La necesidad de demostrar efectos clínicos idénticos es reemplazada por la necesidad de demostrar que un número idéntico de moléculas de fármaco está presente en los receptores a cierto tiempo; sin importar la formulación utilizada para entregar las moléculas. Dentro del mismo sujeto el número de receptores es estable, por lo que cualquier diferencia en el efecto terapéutico es causada por el número de moléculas de fármaco entregadas al receptor. Las diferencias mostradas entre individuos no son de interés, debido a que el objetivo de un ensayo de bioequivalencia es demostrar

intercambiabilidad en un paciente individual, únicamente cuenta la variabilidad intra-individual. La ventaja de este enfoque es que ya no es de interés conocer cuáles son los efectos clínicos y en qué medida se presentan. [32]

Figura 1: Interacción fármaco – receptor.



La circulación sistémica entrega las moléculas del fármaco al receptor, por lo que el número de moléculas en la circulación sistémica es una medida del número de moléculas que se encuentran en el receptor. [31] Los parámetros que controlan la concentración plasmática de un fármaco son la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación. [3,31] Cuando las mediciones de esos parámetros demuestran ser iguales, el número de moléculas de fármaco que alcanzan los receptores son iguales y se concluye que los efectos terapéuticos son iguales. [32]

Los parámetros de distribución, metabolismo y eliminación dependen de la genética del paciente y de la naturaleza del fármaco, sin importar la formulación administrada. El tracto gastrointestinal absorbe la molécula de fármaco de un medicamento genérico o innovador de la misma forma, por lo que cualquier diferencia en la absorción de la formulación A o B, es causada por cambios en la entrega del fármaco desde la formulación como la desintegración de la forma farmacéutica y la disolución del fármaco. [32]

2. Parámetros principales medidos en un estudio de bioequivalencia. En un estudio de bioequivalencia se verifica la similitud de las características de liberación de una formulación A y una formulación B. Las características más importantes son la cantidad de moléculas de fármaco liberadas y la velocidad de liberación, estas son medidas en los estudios de bioequivalencia *in vivo* por medio de los siguientes parámetros: [32]

- *Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC)*: describe el número total de moléculas presentes en el plasma e informa sobre el alcance de la liberación. [23,32]
- *Concentración plasmática máxima (C_{max})*: indica la concentración más alta alcanzada después de una administración, está vinculada a la velocidad de liberación y fundamentalmente a la cantidad de fármaco liberada. [23,32]
- *Tiempo máximo (T_{max})*: es el tiempo al cuál se alcanza la concentración plasmática máxima, está vinculado a la velocidad de liberación [23,32]
- *Vida media de eliminación ($T_{1/2}$)*: está vinculada a la eliminación de la droga y es obtenida al calcular la constante de eliminación (K_e). Representa el tiempo necesario para que cualquier concentración en el plasma se reduzca a la mitad. [32]

Los últimos tres factores determinan la forma de la curva de concentración plasmática versus tiempo, las estrategias para comparar la forma de la curva en vez de los parámetros son de poca utilidad. [32]

El *volumen de distribución* es el factor de proporcionalidad entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática. No corresponde a un valor real acuoso y está afectado por diversos factores como la unión a proteínas plasmáticas, unión de fármaco a eritrocitos y a depósitos tisulares. Generalmente se expresa en litros y presenta una correlación muy estrecha con el peso corporal. Algunos factores patológicos pueden afectar este valor como la hidratación del paciente, proteínas plasmáticas, grasa corporal y otros. [11]

La *eliminación* es considerada frecuentemente como un proceso de primer orden, lo que significa que un porcentaje de la masa presente en la sangre desaparece por una unidad de tiempo. Cuando la eliminación es un verdadero proceso de primer orden, una transformación logarítmica de la medida de la concentración plasmática dará una línea recta durante la fase de eliminación, la cual puede utilizarse para calcular la vida media de eliminación. [32] La constante de velocidad de eliminación es expresada como h^{-1} o min^{-1} . En la práctica clínica, es una medida abstracta de la velocidad de eliminación, ya que se expresa en tiempo recíproco. El tiempo que tarda en un fármaco en desaparecer

totalmente es exponencial y se necesita un tiempo infinito para que la eliminación sea completa. [11]

Ecuación 1: Cálculo de la vida media a partir del valor de K_e .

—

El *aclaramiento plasmático* representa el volumen de plasma depurado de fármaco por unidad de tiempo. Cuando se refiere a un órgano eliminador se dispone del aclaramiento de dicho órgano. [11]

Ecuación 2: Aclaramiento plasmático.

—
—

a. Modelos compartimentales del organismo: el perfil de las curvas

1) Modelo monocompartimental. Considera que todo el organismo constituye un único compartimento acuoso, en el cual el fármaco se distribuye de forma homogénea e instantánea. El fármaco ocupa un único volumen “aparente” de distribución y se elimina con una cinética de orden uno regida por la constante de velocidad de eliminación. [11]

2) Modelo bicompartimental. Considera la diferencia de aporte sanguíneo hacia los órganos y tejidos. Toma en cuenta que el fármaco puede unirse a depósitos no acuosos en el organismo, como proteínas, ácidos nucleicos y grasa. Ambas circunstancias se concretan en un retraso en la consecución del equilibrio en la distribución y retorno de los fármacos. Los dos compartimientos que incluye este modelo es el central y el periférico. [11]

a) El compartimiento central comprende el plasma, fluido intersticial y el agua intracelular de tejidos bien irrigados (flujo $>0,5$ mL/g/min) como el pulmón, el riñón, el sistema hepatoportal, las glándulas de secreción interna y el cerebro. [11]

b) El compartimiento periférico comprende los depósitos no acuosos y el agua intracelular de los tejidos mal irrigados (flujo $<0,05$ mL/g/min) como el tejido muscular, el adiposo y el cutáneo. [11]

La elección de un modelo monocompartimental o bicompartimental depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, de la información fisiológica disponible, del objetivo propuesto y de la exactitud deseada en su aplicación. No obstante, como regla general se utiliza el modelo farmacocinético más sencillo (monocompartimental), compatible con la realidad cinética del proceso a analizar. [11]

3. Área bajo la curva. El área bajo la curva es calculada tomando el promedio de dos concentraciones plasmáticas subsecuentes y multiplicando ese promedio por la diferencia entre medidas consecutivas de tiempo. La absorción del fármaco debe ser trazada adecuadamente, por lo que existen requerimientos mínimos para la duración del esquema de muestreo. Los errores de medida hechos durante esta fase tienen una influencia significativa en los resultados del estudio. Para superar los obstáculos de los errores de medición se utiliza la regla logarítmica trapezoidal. [32]

Ecuación 3: Área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo según el método trapezoidal lineal.

Cuando la AUC_{0-t} es calculada, existe un requerimiento de absorción que debe ser descrito. Generalmente este es el caso cuando AUC_{0-t} es 0.8 veces mayor que la $AUC_{0-\infty}$ extrapolada. La $AUC_{0-\infty}$ no puede ser medida, pero es estimada a través de la K_e . Cuando la AUC_{0-t} es >0.8 de la $AUC_{0-\infty}$ quiere decir que el esquema de muestreo es suficientemente largo para asegurar que la fase de absorción está descrita adecuadamente, la eliminación es un proceso de primer orden y la transformación por logaritmo natural hace posible representar la eliminación con una línea recta. La pendiente de la regresión de esa línea equivale a la K_e . [32]

El $AUC_{0-\infty}$ es un estimado de la masa total del fármaco presente en la sangre y sirve como guía para un muestreo adecuado. La K_e describe la pérdida de fármaco por unidad de tiempo (/h), por lo que la división del valor de la última concentración (mg/L) dentro del tiempo, resulta en el cálculo de la $AUC_{t-\infty}$ (mg/l*h). Al sumar la AUC_{0-t} con la $AUC_{t-\infty}$ se obtiene la $AUC_{0-\infty}$. [32]

Ecuación 4: Área bajo la curva del tiempo 0 al infinito.

4. Parámetros alternativos. La *concentración máxima normalizada* se obtiene al dividir la C_{max} por la AUC. Este valor es menos dependiente de las diferencias intra-sujetos y de las diferencias en el grado de absorción. Resulta ser más eficaz cuando existe la verdadera equivalencia y detecta las diferencias más rápidamente. [32]

El *tiempo de residencia media* (MRT) es una indicación del tiempo que la molécula de un fármaco está presente en el organismo sin ser metabolizada o eliminada. Este parámetro se utiliza frecuentemente en las preparaciones de liberación sostenida. Para su determinación se necesita estimar el tiempo que la molécula pasa en el cuerpo humano, el cuál es obtenido por el cálculo del área bajo la curva de momentos (AUMC). El $AUMC_{0-t}$ es determinada multiplicando las concentraciones plasmáticas por el valor del tiempo antes de agregarlas juntas y divididas por dos. [32]

Ecuación 5: Área bajo la curva de momentos (AUMC).

El $AUMC_{t-\infty}$ utiliza los últimos tiempos y concentraciones plasmáticas así como la K_{el} . Para obtener el $AUMC_{0-\infty}$ se suma el $AUMC_{0-t}$ más el $AUMC_{t-\infty}$. [31]

Ecuación 6: Área bajo la curva de momentos (AUMC) de un tiempo al infinito.

Ecuación 7: Tiempo de residencia media.

5. Parámetros utilizados en preparaciones de liberación sostenida y dosis múltiples. La C_{\min} , que describe la concentración plasmática más baja justo antes de administrar la siguiente dosis. El porcentaje de fluctuación a través del pico (%PTF) describe la oscilación del perfil de concentración plasmática – tiempo entre dos administraciones. El %PTF se calcula de la siguiente forma: [32]

Ecuación 8: Porcentaje de fluctuación a través del pico.

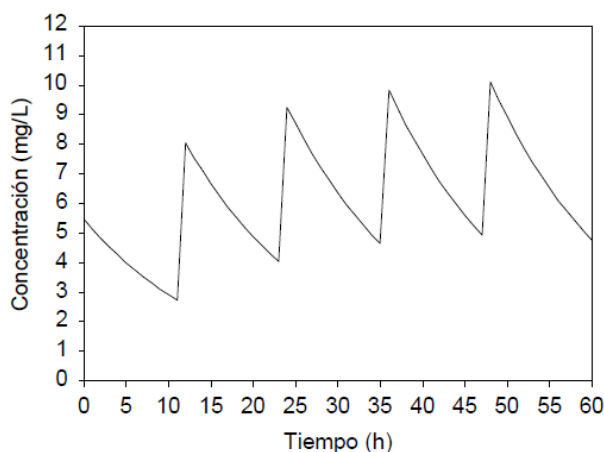
La concentración promedio (C_{aver}) es el promedio de la concentración plasmática en el intervalo de dosificación y es calculada como sigue: [31]

Ecuación 9: Concentración promedio.

En medicamentos de administración intravenosa a dosis múltiples, el fármaco alcanza concentraciones plasmáticas asintóticas eficaces y duraderas. La situación ideal consiste en administrar siempre una misma dosis de mantenimiento a intervalos fijos y uniformemente repartidos en un periodo de tiempo, generalmente de 24 horas. Cuando se administra una nueva dosis todavía no se ha terminado de eliminar la cantidad administrada con anterioridad, por lo que el fármaco es acumulado en el organismo. La acumulación no ocurre de forma indefinida, llega a un momento en que la cantidad de fármaco eliminada durante un intervalo de dosificación se hace igual a la dosis administrada, esto equivale a decir que la velocidad de entrada de fármaco al organismo se ha igualado con su velocidad de salida, en este

momento se ha alcanzado el *estado de equilibrio*, o *estado estacionario*. Así, la concentración máxima que se alcanza tras cada nueva dosis es siempre la misma, la concentración mínima que se obtiene corresponde a un tiempo inmediatamente anterior a cada dosis. [11]

Figura 2: Curva de concentración plasmática versus tiempo de un fármaco monocompartimental administrado en dosis múltiples de bolus IV.



El *índice de acumulación* es el cociente entre la concentración plasmática en estado estacionario y la concentración plasmática correspondiente a la primera dosis, ambas se miden cuando ha transcurrido el mismo tiempo desde la administración de la dosis respectiva. Debido a la acumulación que se produce con las dosis repetidas, el valor de concentración máxima es considerablemente mayor que la concentración máxima correspondiente a una dosis única. [11]

Cuando es de interés obtener los valores de concentración plasmática correspondientes al estado estacionario después de administrar la primera dosis, se administra una dosis inicial elevada o *dosis de choque*. Esta dosis permite obtener el valor de la concentración plasmática deseada y una vez alcanzado éste se mantiene administrando las dosis de mantenimiento habituales. [11]

El *volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario* representa las características de distribución del fármaco. Corresponde al volumen ocupado en el momento en el que se alcanza el equilibrio de distribución entre el compartimento central y el compartimento periférico; es decir, en el momento en el que se alcanza el máximo de la cantidad de fármaco en el compartimento

periférico. En este momento se iguala la velocidad de distribución con la velocidad de retorno. [11]

C. Enfoque general del ensayo de bioequivalencia

1. Límites de equivalencia. La característica más representativa de los ensayos de equivalencia es que cada diferencia entre dos formulaciones A y B, no conduce automáticamente al rechazo de la solicitud de equivalencia. Es posible que la media de las áreas bajo la curva de la formulación de referencia y de la formulación de prueba sea diferente en algún grado, esta diferencia está compuesta de errores aleatorios y diferencias sistemáticas. Los errores aleatorios son inevitables y por lo tanto aceptables. Por otro lado, las diferencias sistemáticas apuntan a un comportamiento diferente de las formulaciones de referencia y de prueba, estas no son aceptables aunque puede convenirse que pequeñas diferencias no son de importancia clínica. [31]

El grado de diferencia entre dos formulaciones no debe causar inequivalencia terapéutica. Elegir un límite muy largo o amplio es atractivo para muchos por el beneficio en cuanto al tamaño de la muestra y el costo, pero la diferencia entre formulaciones puede ser tan grande que sea relevante clínicamente. Por otro lado, elegir límites muy estrechos es de interés, porque se está seguro que la equivalencia existe, pero rechazar la equivalencia por pequeñas diferencias entre formulaciones puede no ser de interés científico cuando se sabe que los límites estrechos no son de importancia clínica. [32]

2. Reducción del riesgo del consumidor. Anteriormente los estudios de equivalencia seguían un “enfoque de poder”, el cual se ha abandonado, pero proporciona la percepción del enfoque actual. El “enfoque de poder” reconoce que la diferencia entre dos formulaciones no debe exceder una diferencia prefijada y clínicamente significativa. Cuando esta diferencia clínicamente relevante no está presente, la verdadera diferencia entre las dos formulaciones debe ser más pequeña y por lo tanto la equivalencia debe existir. Existen ciertos vacíos en este “enfoque de poder”, como demostrar la inexistencia de una diferencia significativa en un estudio con un bajo poder estadístico que es capaz de reconocer sólo diferencias muy grandes. El estudio debe tener por lo menos un 80% de poder para encontrar las diferencias prefijadas entre formulaciones.

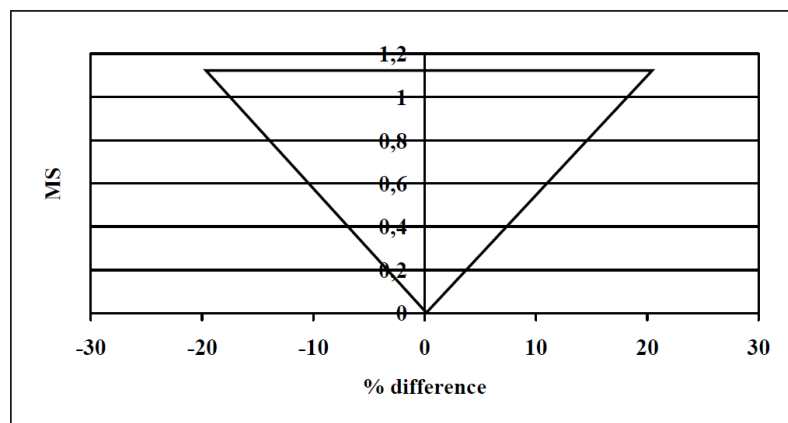
El elemento clave en el “enfoque de poder” es que cuando se muestren diferencias significativas en una muestra de cierto tamaño, la verdadera diferencia entre las formulaciones debe ser más pequeña que la máxima aceptable para que la equivalencia exista. Este “enfoque de poder” carece de suficiente protección del consumidor y posee un alto riesgo de una falsa equivalencia. [32]

La base del método es el cálculo de un tamaño de muestra, el cuál debe garantizar discriminación suficiente para detectar la diferencia prefijada. El problema con cualquier cálculo de tamaño de muestra es que está basado en información obtenida previamente, es decir, en información de una muestra de sujetos que por definición no es la muestra que se utiliza en el estudio. Cuando la variabilidad en la muestra actual sea más grande, comparada con la variabilidad de la primera muestra, el estudio actual perderá poder de discriminación. En teoría, también es posible influenciar el resultado del estudio, seleccionando voluntarios con una variabilidad más alta que la presentada en el estudio anterior, este esquema reduce la probabilidad de detectar diferencias significativas y reduce la protección al paciente, porque es posible que formulaciones no equivalentes sean aprobadas. [32]

La solución sería calcular el poder del estudio en consideración y ver si verdaderamente se encuentra en el 80%, pero esto es imposible, ya que si las dos AUC de las formulaciones son muy similares o cercanas, el poder del estudio sería por definición bajo o incluso cero. Otra solución sería incluir un gran número de voluntarios, pero el incremento en el tamaño de la muestra representa un incremento en el poder discriminativo y aumenta la probabilidad de encontrar diferencias significativas donde no se debería. [32]

A continuación se presenta una figura donde se ilustra en el eje X el porcentaje de diferencia entre dos formulaciones y en el eje Y la desviación estándar (cuadrado medio del error del análisis de la varianza – MS). El triángulo delimita la región de equivalencia. [32]

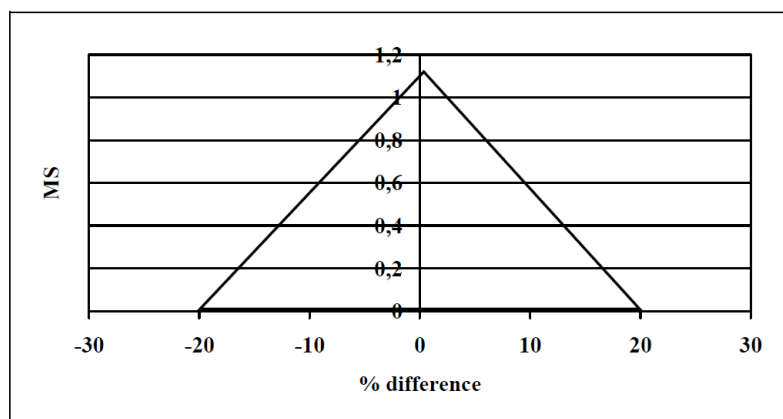
Figura 3: Triángulo de la región de equivalencia según el enfoque de poder.



Cuando la desviación estándar es muy pequeña, cualquier mínima diferencia entre las formulaciones dará como resultado una diferencia significativa, esto sucede generalmente cuando el tamaño de muestra es alto. Al incrementar la desviación estándar, las diferencias entre las formulaciones pueden aumentar sin concluir inequivalencia. Existe un límite superior para incrementar la desviación estándar, el cuál es ilustrado por la base del triángulo, el error es tan largo que es imposible alcanzar un 80% de poder. [32]

Schuirmann de la FDA, argumentó que una reversión del triángulo es una mejor situación, este enfoque es ilustrado a continuación: [32]

Figura 4: Triángulo de la región de equivalencia según el enfoque Schuirmann.



Igual que en el anterior, mientras se está dentro de la región que delimita el triángulo puede declararse equivalencia. El avance del “enfoque de Schuirmann” es que cuando la variabilidad es alta, la probabilidad de declarar equivalencia se reduce enormemente; y cuando la variabilidad es pequeña, aumenta la

probabilidad de declarar equivalencia. Lo anterior resuelve la mayor desventaja del “enfoque de poder” descrito anteriormente. La protección al paciente en contra de una falsa declaración de equivalencia aumenta, porque los estudios que no son controlados adecuadamente o con una muestra muy grande no demostrarán equivalencia; las autoridades regulatorias no los aprobarán y esos productos no entrarán en el mercado. [32]

a. Hipótesis nula y alternativa del “Enfoque Schuirmann”

$$1) H_{01}: \mu_{\text{prueba}} - \mu_{\text{referencia}} \leq -0.20\mu_{\text{referencia}}$$

$$2) H_{02}: \mu_{\text{prueba}} - \mu_{\text{referencia}} \geq 0.20\mu_{\text{referencia}}$$

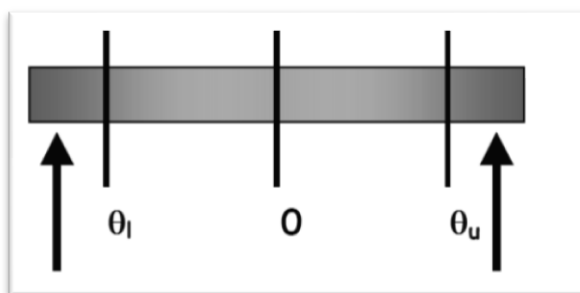
$$3) H_i: -0.20\mu_{\text{referencia}} < \mu_{\text{prueba}} - \mu_{\text{referencia}} < 0.20\mu_{\text{referencia}}$$

Donde $0.2 \mu_{\text{referencia}}$ es el límite de equivalencia.

La diferencia entre la formulación de referencia y la de prueba no debe exceder ciertos límites, los cuales son llamados límites de equivalencia. Si se exceden esos límites, la hipótesis nula, que establece que las diferencias son mayores que los límites de equivalencia, no es rechazada. La hipótesis alternativa establece que la diferencia es más pequeña que en los límites de equivalencia, lo que conlleva a reivindicar equivalencia. La ventaja de este enfoque es que la hipótesis nula solo es rechazada a favor de la hipótesis alternativa cuando el poder del estudio es lo suficientemente alto. La desviación estándar debe ser baja y el tamaño de la muestra lo suficientemente alto. Una característica de este método, es que cuando los dos promedios son iguales, las hipótesis nulas son rechazadas rápidamente utilizando un bajo número de voluntarios. [32]

Si la μ_{prueba} es mayor que la $\mu_{\text{referencia}}$, la diferencia tiene un valor positivo, este no debe exceder el límite superior (θ_{superior}), cuando la diferencia tiene un valor negativo no debe exceder el límite inferior (θ_{inferior}). [32]

Figura 5: Límites de equivalencia.



$$\mu_p - \mu_r$$

$$\mu_p - \mu_r$$

b. Valor de T: la decisión si aceptar o rechazar la hipótesis nula está basada en el cálculo del valor de T. Se establece inequivalencia cuando: [31]

- 1) El valor de T del primer término negativo no excede el valor de T de significancia. [31]
- 2) El valor de T del primer término positivo no excede el valor de T de significancia. [31]

Ecuación 10: Cálculo I del valor de T de la diferencia entre las áreas bajo la curva de dos formulaciones.

Cuando el valor de T es más pequeño que el valor crítico, la hipótesis nula no es rechazada y debe concluirse inequivalencia. El valor de los grados de libertad de la desviación estándar (α) es igual a 0.05. [31] El cálculo también puede hacerse como sigue:

Ecuación 11: Cálculo II del valor de T de la diferencia entre las áreas bajo la curva de dos formulaciones.

En la práctica diaria, se multiplica el término de arriba por 100% para obtener la expresión en porcentaje. Cuando lo anterior es indexado como 1 (100%), los rangos de equivalencia van de 0.8 a 1.2 (80% a 120%). Las pruebas son hechas

con un nivel alfa de 5% y por lo tanto se obtiene un solo lado del intervalo de confianza de 95%. [32]

En resumen, el enfoque actual calcula básicamente con un intervalo del 95% de confianza la medida de los parámetros como AUC, C_{max}, etc. El riesgo del consumidor de inequivalencia es por lo tanto limitado al 5%. [32]

D. Diseño del estudio, evaluación y tamaño de muestra

1. Diseño del estudio. Hay dos tipos de diseños posibles, el paralelo y el cruzado. La diferencia radica en la forma en que manejan la variabilidad intersujeto. La variabilidad intersujeto es una medida de las diferencias entre sujetos, por otro lado, la variabilidad intrasujeto es una medida de las diferencias dentro del sujeto. Ambos tipos de variabilidad están presentes en cada estudio, pero en el diseño cruzado se elimina la variabilidad intersujeto. El sujeto funciona como su propio control y la diferencia entre formulaciones dentro de una persona solo es influenciada por su variabilidad aleatoria. [32]

El diseño más común para un estudio cruzado es el estudio AB/BA. La muestra entera se divide al azar por la mitad, el grupo uno recibe primero el medicamento A y luego el B, la otra mitad recibe primero el medicamento B y luego el A. El orden es llamado secuencia, por lo que cualquier estudio de dos formulaciones es un estudio de dos secuencias. Al mismo tiempo, es un estudio de dos periodos, en el primer periodo el 50% de los voluntarios reciben el medicamento A o de referencia y el otro 50% el medicamento B o de prueba. En el segundo periodo el orden es invertido. [32]

El sujeto, el tiempo y la secuencia, son considerados en la evaluación estadística. Los periodos y las secuencias no deben ejercer una influencia en los parámetros medidos como AUC, $t_{1/2}$ o cualquier otro. Cuando un efecto significativo del periodo o la secuencia es observado, el estudio puede ser inválido. El último factor a ser incluido en la evaluación es el sujeto, si no se realiza, la variabilidad interindividual no se toma en cuenta. [32]

Uno de los problemas con el ensayo AB/BA es el traspaso. El traspaso es cuando los efectos del fármaco administrado en el periodo uno se manifiestan

aún en el periodo dos. En un estudio de bioequivalencia el traspaso se manifiesta cuando el nivel plasmático del fármaco no llega a cero antes de la segunda administración, si este es el caso, el periodo de lavado no fue suficientemente largo. [32]

La FDA y la EMEA favorecen la evaluación de la secuencia. En los estudios de diseño cruzado, existe también el problema que el efecto de algún tratamiento sea influenciado por el periodo. No es posible discriminar entre el traspaso y la interacción del tratamiento por el periodo. [32]

2. Aleatoriedad. Un diseño apropiado es caracterizado por una asignación completamente al azar de los sujetos. En los estudios de bioequivalencia, para garantizar un diseño balanceado, en el primer periodo se administra la formulación A al 50% de los sujetos y al 50% la formulación B. Si un sujeto recibe la formulación A o B depende del azar. [32]

3. Evaluación estadística. Los factores más importantes que se evalúan en un estudio cruzado son los periodos (A y B), las secuencias (A-B y B-A), los tratamientos (formulaciones A y B) y los sujetos (N). [32]

Los hallazgos de un estudio de equivalencia son extrapolados a la población entera, por lo que los sujetos deben reflejar la población, es decir constituir una muestra no sesgada. Cuando se incorporan los factores definidos (formulaciones) y los factores al azar (sujetos) en un modelo ANOVA, el modelo es llamado mixto. [32]

El análisis de varianza es el método de elección para evaluar estudios de bioequivalencia, se asume que toda la información está distribuida normalmente y que hay varias razones para afirmar que los parámetros de cinética están normalmente distribuidos, las razones son las siguientes:

- Farmacocinéticas: el área bajo la curva puede ser abordada como la fracción del tiempo en que la dosis es absorbida y eliminada. Esto es una proporción y por lo tanto tendrá una distribución logarítmica normal.
- Estadísticas: la información biológica muestra frecuentemente una distribución logarítmica normal. Las áreas bajo la curva son

parámetros biológicos y no hay razón para que estén exentas de este principio. [32]

La transformación de la información medida a logaritmo natural es obligatoria, esto conlleva que cuando se evalúa la diferencia entre dos parámetros transformados a logaritmos se evalúa su proporción. [32]

4. Tamaño de la muestra. Las ecuaciones del tamaño de muestra son necesarias por las siguientes razones:

- No se debe atravesar el límite mayor o inferior por falta de fuerza en el estudio. El incremento de variabilidad debe reflejarse en muestras de tamaño mayor. [32]
- Cuando hay desviaciones más grandes del tamaño de la AUC, se deben utilizar tamaños mayores de muestra para encoger el intervalo de confianza y mantenerlo dentro de los límites de equivalencia. [32]

Se debe decidir de antemano cuál será la variabilidad esperada y que tan grande será la diferencia entre las formulaciones. Frecuentemente se sigue el escenario del peor caso y se trata de decidir realmente cuál será la variabilidad más alta, y cuál será la mayor diferencia entre las formulaciones. Esto significa que el ensayo presenta una sobre fuerza, lo que es bueno para estudios de equivalencia, pero puede resultar en diferencias significativas entre las formulaciones. Estas diferencias son más pequeñas que los límites de equivalencia y no tienen consecuencia terapéutica. La ecuación del tamaño de la muestra para un estudio de bioequivalencia basado en información transformada logarítmicamente es la siguiente: [32]

Ecuación 12: Cálculo del tamaño de muestra.

$$N = 2 \times \left[t_{(\alpha, N-2)} - t_{(\beta, N-2)} \right]^2 \left[\frac{CV}{\ln \nabla - \ln \theta} \right]^2$$

El tamaño de la muestra incrementa cuando la variabilidad, expresada como el coeficiente de variación, aumenta. El problema de esta ecuación es que para calcular el número de voluntarios se debe conocer el valor de T de la distribución

T de Student para $N - 2$ grados de libertad. Sin embargo, N es desconocida y no se puede calcular nunca. La solución es un proceso de prueba y error. [32]

5. Límites de equivalencia. Los límites de equivalencia aceptados actualmente por las autoridades regulatorias alrededor del mundo son los siguientes:

- AUC: 0.8 – 1.25 [8,13,31]
- C_{max}: 0.7 – 1.43 (límites aún en discusión) [32]

Puede observarse que los límites no son simétricos. Antes de realizar la transformación logarítmica los límites eran de 0.8 a 1.2 para la AUC y de 0.7 a 1.3 para la C_{max}. Posterior a la transformación logarítmica se obtienen los rangos de -0.22314 a 0.18232 para AUC y de -0.35667 a 0.26236 para la C_{max}. Los rangos transformados no son simétricos, por lo que se decidió adoptar los siguientes rangos simétricos: de -0.22314 a 22314 para AUC y de -0.35667 a 0.35667 para C_{max}. Al volver a transforma los rangos se convierten de 0.8 a 1.25 y de 0.7 a 1.43, respectivamente. [32]

E. Problemas con la interpretación de resultados

Cuando se lleva a cabo el análisis de varianza, no se buscan efectos significativos para el tratamiento, secuencia o periodos; pero estos pueden estar presentes. Las suposiciones que subyacen al diseño cruzado, indican que estos efectos son no significativos, porque invalidan el estudio. [32]

1. Efecto significativo del tratamiento. Un efecto significativo para el tratamiento puede ser ignorado. Este efecto puede estar presente cuando la media cuadrática del tratamiento es pequeña. El procedimiento ANOVA realiza una evaluación idéntica en el enfoque de poder, las diferencias significativas pueden ocurrir al momento en que la variabilidad es baja o el número de voluntarios es lo suficientemente grande. La decisión de equivalencia está basada en la prueba de Schuirmann, cuando el intervalo de confianza del 90% está dentro de los límites de equivalencia, esta puede ser demostrada. [32]

2. Efecto significativo del periodo. Un efecto significativo del periodo es causado por el hecho que en uno de los dos periodos, los niveles plasmáticos

son más altos o más bajos que en el otro periodo. Las causas son diversas, algunos argumentan que si dos tratamientos son afectados en la misma forma, su relación o diferencias no cambian y la comparación es válida. Si se asume que ambos tratamientos han sido afectados por igual, debe demostrarse. [32]

3. Efecto significativo de secuencia. Para estimar el significado del efecto de secuencia, se calcula la diferencia en el AUC de ambas secuencias. Por ejemplo, si la diferencia de la secuencia AB es de -0.5 y la de BA es de 0.5, el total es cero. Si la diferencia de AB fuera -1.5 y la de BA fuera -0.5, el total es -2 y se evidencia un efecto de secuencia. El efecto de secuencia puede ser un efecto de arrastre desigual pero también un efecto de tratamiento por interacción de periodo. Estos efectos pueden ser confundidos y no pueden ser separados, por lo que cuando se presenta una diferencia significativa de secuencia, la causa no puede ser encontrada con certeza. Por lo tanto, bajo circunstancias especiales, el efecto significativo de secuencia puede ser ignorado. El estudio debe tener las siguientes características: [32]

- Ser un estudio de dosis única.
- Realizarse en voluntarios normales sanos.
- No comparar una sustancia endógena.
- Contar con un periodo de lavado adecuado.
- Utilizar un diseño y un análisis apropiados, y la bioequivalencia debe estar presente. [32]

F. Bioexenciones

1. Aplicación de los ensayos de disolución

- a. Durante el desarrollo de un medicamento
 - Identificar factores de la formulación que influyen y pueden tener un efecto crucial en la biodisponibilidad del fármaco. [26]
- b. Para controlar la calidad cuando la fórmula y el proceso de manufactura están definidos

- Asegurar la consistencia lote a lote durante el escalamiento y la producción. [26]
- Cerciorar que los perfiles de disolución permanecen similares a los lotes piloto utilizados en los ensayos clínicos.

[26]

c. Para bioequivalencia

- Demostrar, en ciertos casos, la similitud entre las diferentes formulaciones de una sustancia activa. [26]
- Investigar la consistencia lote a lote de los medicamentos de prueba y de referencia, para efectuar una selección apropiada de los lotes a utilizar en el estudio *in vivo*. [26]

Los ensayos de disolución recomendados en las farmacopeas internacionalmente reconocidas para el control de calidad, han sido diseñados como análisis rutinarios, pero en algunos casos, puede que no cumplan con todos los requerimientos para evaluar similitud en los perfiles de disolución entre un producto multifuente y un producto de referencia. Para esto se deben cumplir los requisitos descritos a continuación. [31]

2. Similitud en los perfiles de disolución. La similitud de los perfiles de disolución y las conclusiones obtenidas de los resultados son válidas si el perfil de disolución ha sido caracterizado satisfactoriamente utilizando un número suficiente de tiempos de muestreo. Para formulaciones de liberación inmediata, la comparación a los 15 minutos es esencial para saber si la disolución completa es alcanzada antes del vaciamiento gástrico. La semejanza de la disolución puede ser determinada utilizando un valor estadístico llamado f_2 , si este valor se encuentra entre 50 y 100, se sugiere que dos perfiles de disolución son similares. [26]

Ecuación 13: Cálculo de f_2 .

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{(n)} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

Cuando más del 85% del fármaco es disuelto dentro de 15 minutos, los perfiles de disolución pueden ser aceptados como similares sin una evaluación matemática adicional. [26]

G. Lineamientos proporcionados por organización internacionales

1. Enfoque de la Food and Drug Administration (FDA). Se pueden utilizar varios métodos para medir la biodisponibilidad como calidad del producto y establecer la bioequivalencia. En orden de preferencia descendente estos métodos incluyen estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios clínicos y estudios *in vitro*. [7]

Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia son empleados para productos farmacéuticos de administración oral, en las solicitudes de nuevos fármacos en fase de investigación clínica y para solicitar su autorización de comercialización. [7]

Los estudios de bioequivalencia tienen como objetivo demostrar que el desempeño de las formulaciones utilizadas proporciona inocuidad y eficacia. Cuando el producto de prueba presenta niveles plasmáticos significativamente altos, se presta atención a la inocuidad del producto. Cuando los niveles son significativamente bajos, se presta atención a la eficacia terapéutica. La información obtenida durante el periodo de investigación de un nuevo fármaco o una nueva aplicación del fármaco, es de utilidad para establecer enlaces entre las formulaciones de los ensayos clínicos iniciales y tardíos; formulaciones utilizadas en estudios de estabilidad y en ensayos clínicos; formulaciones de ensayos clínicos y el fármaco a comercializar y otras comparaciones. [7]

Los estudios de biodisponibilidad tienen muchos objetivos farmacocinéticos que van más allá del desempeño de la formulación; se provee información sobre distribución, eliminación, efectos de nutrientes, linealidad farmacocinética de las fracciones activas, proporcionalidad de la dosis, permeabilidad del fármaco, influencia de enzimas, etc. Pero el enfoque que se les da, en especial a los estudios de bioequivalencia, es como un medio para documentar la calidad del producto. [7]

2. Enfoque de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Los límites de bioequivalencia son establecidos para asegurar un desempeño comparable *in vivo* como la similitud en términos de seguridad y eficacia. [26]

El propósito de establecer bioequivalencia es demostrar equivalencia de la calidad biofarmacéutica entre un medicamento genérico y un medicamento de referencia. Esto permite una conexión de estudios preclínicos y estudios clínicos con el producto de referencia. La demostración de bioequivalencia también puede ser aplicada en estudios comparativos de biodisponibilidad para evaluar diferentes formulaciones utilizadas durante el desarrollo de un nuevo medicamento conteniendo una nueva entidad química y para estudios de biodisponibilidad comparativos que incluyan extensión o aplicaciones híbridas. [26]

En caso que la bioequivalencia no pueda ser demostrada utilizando concentraciones del fármaco, en circunstancias excepcionales, pueden ser necesarios estudios farmacodinámicos o clínicos. [26]

3. Enfoque de la World Health Organization (WHO). Las autoridades regulatorias deben asegurar que todos los productos farmacéuticos están sujetos a los estándares de seguridad, eficacia y calidad. Además, deben asegurar que todas las premisas y prácticas empleadas en la manufactura, almacenamiento y distribución cumplen con las buenas prácticas de manufactura. [31]

Los productos farmacéuticos multifuente necesitan cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que los requeridos para un producto innovador, debe asegurarse que es equivalente e intercambiable con el producto de referencia. [31]

Los tipos de estudios de bioequivalencia *in vivo* incluyen estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y estudios clínicos comparativos. La demostración de equivalencia *in vivo* es necesaria cuando existe el riesgo de posibles diferencias en la biodisponibilidad que pueden resultar en inequivalencia terapéutica. Para algunos productos, la intercambiabilidad es asegurada con la implementación de las buenas prácticas de manufactura, el

cumplimiento de especificaciones farmacopeicas y la demostración de equivalencia *in vitro*. [31]

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Objetivos generales

- a. Elaborar un diagnóstico, respecto al conocimiento que poseen los profesionales que laboran en la industria farmacéutica guatemalteca referente a estudios de bioequivalencia farmacéutica.
- b. Revisar la normativa vigente en algunos países en los que se desarrollan estudios de bioequivalencia farmacéutica.
- c. Evidenciar la necesidad de instaurar los estudios de bioequivalencia para la formulación de medicamentos genéricos en Guatemala.

2. Objetivos específicos

- a. Determinar el nivel de conocimiento que poseen los profesionales que laboran en la industria farmacéutica guatemalteca para el desarrollo de estudios de bioequivalencia farmacéutica.
- b. Enunciar los requisitos mínimos con los que debe cumplir un estudio de bioequivalencia para que pueda ser aceptado por las autoridades de Guatemala y en el ámbito internacional.
- c. Estructurar una propuesta de normativa que incluya los aspectos regulatorios, que puedan contribuir a la implementación de estudios de bioequivalencia en Guatemala, para garantizar el cumplimiento de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se fabrican en Guatemala.
- d. Elaborar un programa de capacitación respecto a estudios de bioequivalencia, que facilite el mejoramiento de competencias de los profesionales, que trabajan en el desarrollo de medicamentos genéricos en Guatemala.

B. Población

Profesionales relacionados con el proceso de comercialización de medicamentos y profesionales que se desempeñan en el sector industrial del área farmacéutica de Guatemala.

C. Muestra

Profesionales que asistieron al Curso – Taller Estrategias para el Desarrollo de Medicamentos Genéricos en el año 2011 y profesionales que asistieron al curso de buenas prácticas de manufactura en el año 2012 en la Universidad del Valle de Guatemala en el Departamento de Química Farmacéutica.

D. Procedimiento

Iniciar con una investigación bibliográfica preliminar para facilitar un panorama sobre bioequivalencia y conducir a la realización del plan de investigación.

Describir mediante el plan de investigación, los lineamientos dentro de los cuales se llevan a cabo todas las actividades. Efectuar una revisión bibliográfica más profunda para proporcionar los fundamentos esenciales que establecen los antecedentes del tema y un marco teórico que abarque los aspectos importantes sobre bioequivalencia.

Elaborar un glosario que contenga los términos más importantes relacionados con el tema de bioequivalencia. Establecer las definiciones en base a las descripciones de la Organización Panamericana de la Salud, The Food and Drug Administration, European Medicines Agency y la Agencia Española de Medicamentos. Plantear el glosario con la finalidad de armonizar los términos descritos, promover el uso correcto de los mismos y evitar ambigüedades (Ver anexo I).

Elaborar un cuestionario como instrumento, dirigido a profesionales que laboran en la industria farmacéutica guatemalteca referente a bioequivalencia. Conformar el instrumento por título, instrucciones y un formato de 15 preguntas. Por tener un fin diagnóstico, utilizar preguntas abiertas y cerradas. Tabular y analizar los datos obtenidos con el fin de identificar el nivel de conocimiento acerca del tema bioequivalencia y la diferencia entre los términos de

medicamento genérico y medicamento multifuente. Conocer a través del cuestionario, la percepción de los profesionales acerca de la implementación de estudios de bioequivalencia en el país para demostrar seguridad y eficacia de los medicamentos, detectar la necesidad de un programa de capacitación y los temas a impartir de mayor interés (Ver anexo II).

Elaborar una propuesta de normativa con terminología armonizada, que incluya la comprobación de seguridad y eficacia de los medicamentos a través de estudios de bioequivalencia, los objetivos de la realización de los estudios y los requisitos para llevarlos a cabo. Incluir en la propuesta los lineamientos proporcionados por organismos regulatorios reconocidos mundialmente como The U.S. Food and Drug Administration (FDA), World Health Organization (WHO), The International Conference on Harmonisation (ICH) y The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA); así como normativas de otros países de América Latina que hayan implementado estudios de bioequivalencia como requisito para registro sanitario de medicamentos.

Finalmente, elaborar un plan para realizar estudios de bioequivalencia en Guatemala y el resto de Centroamérica con un inicio gradual, priorizando los medicamentos con fármacos de mayor riesgo terapéutico y aplicando estudios *in vivo* y estudios *in vitro*.

E. Diseño de investigación

Esta investigación presenta un diseño no experimental transeccional de tipo descriptivo en donde se recopilarán los datos para determinar el conocimiento de profesionales químicos farmacéuticos acerca de la bioequivalencia. [10]

F. Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de los datos obtenidos a partir del cuestionario con el programa de análisis Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versión 11. Se evaluó la estadística de distribución de frecuencias y medidas de tendencia central. [10]

V. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de datos

Para diagnosticar el conocimiento referente a bioequivalencia de profesionales que laboran en la industria farmacéutica y asisten al Curso – Taller Estrategias para el Desarrollo de Medicamentos Genéricos, se utilizarán los datos obtenidos de un cuestionario, los cuáles se codificarán y registrarán en una tabla de frecuencias. Ver anexo II.

B. Recursos

1. Recursos humanos

- a. Autora: Licda. Andrea Lisette Siguantay Ortiz
- b. Colaborador: Lic. Dámaso Romero Carabayo
- c. Asesor: Dr. Élfego Rolando López García

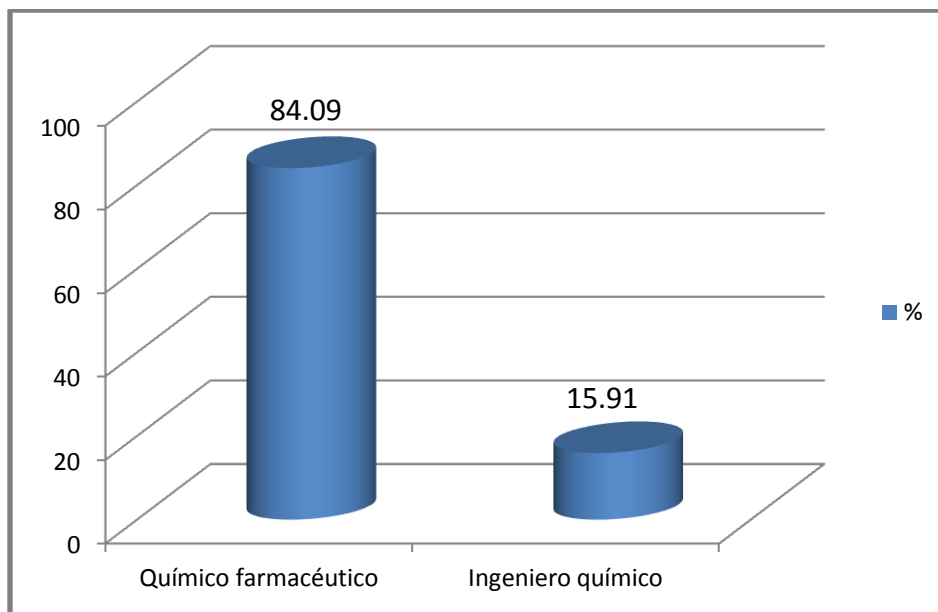
2. Recursos materiales

- a. Servicio de internet
- b. Guías de entes regulatorios internacionales
- c. Normativas de bioequivalencia existentes de países de América Latina
- d. Computadora, impresora, tinta para impresora, fotocopidora
- e. Otros útiles de oficina

VI. RESULTADOS

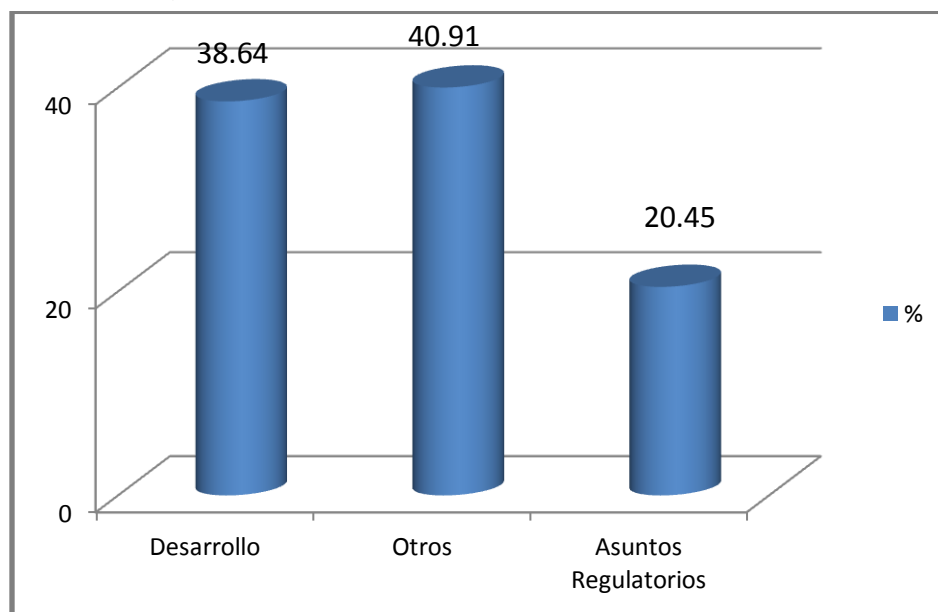
A. Características de la muestra conformada por 44 profesionales que respondieron el cuestionario

Figura 6: Profesión



Fuente: experimental

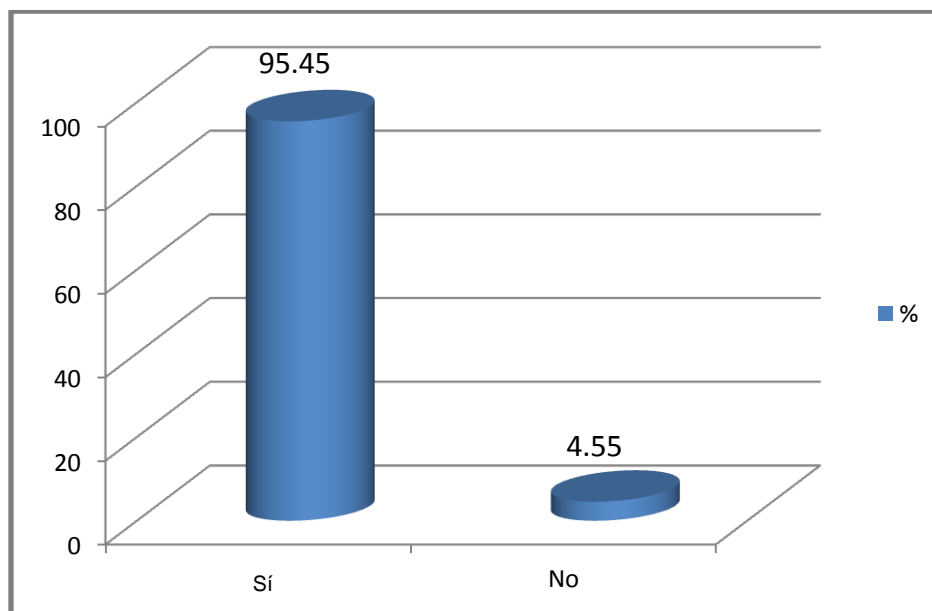
Figura 7: Área laboral en la que se desempeñan



Fuente: experimental

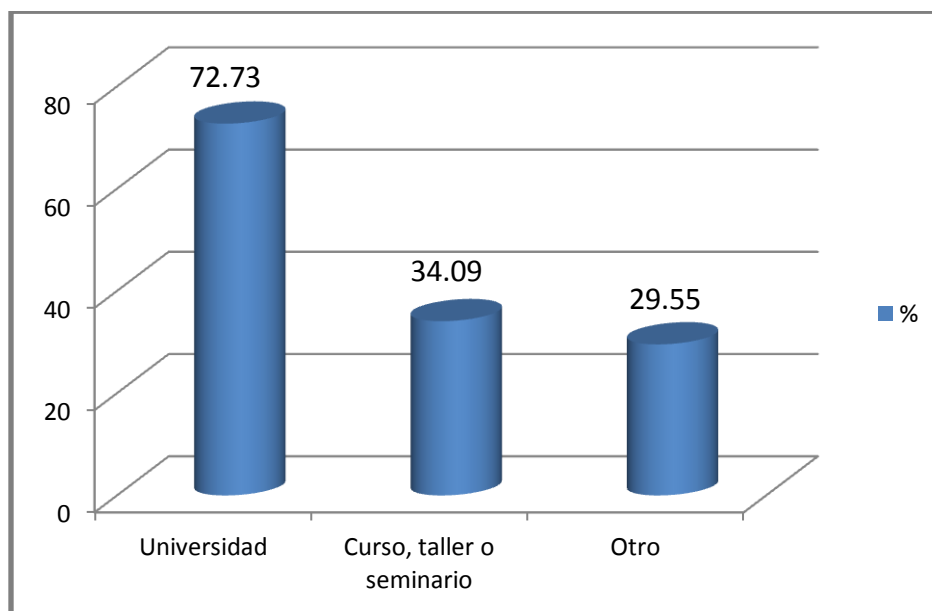
B. Información previa sobre bioequivalencia recibida por los 44 profesionales que respondieron el cuestionario

Figura 8: Profesionales que respondieron el cuestionario que han escuchado hablar sobre el tema de bioequivalencia con anterioridad



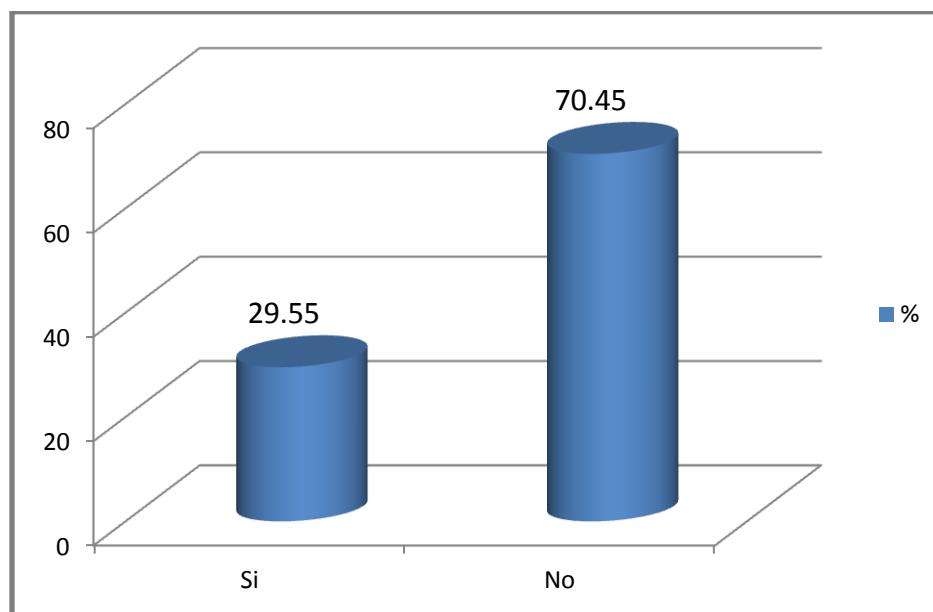
Fuente: experimental

Figura 9: Lugares en donde los profesionales han escuchado hablar sobre el tema de bioequivalencia



Fuente: experimental

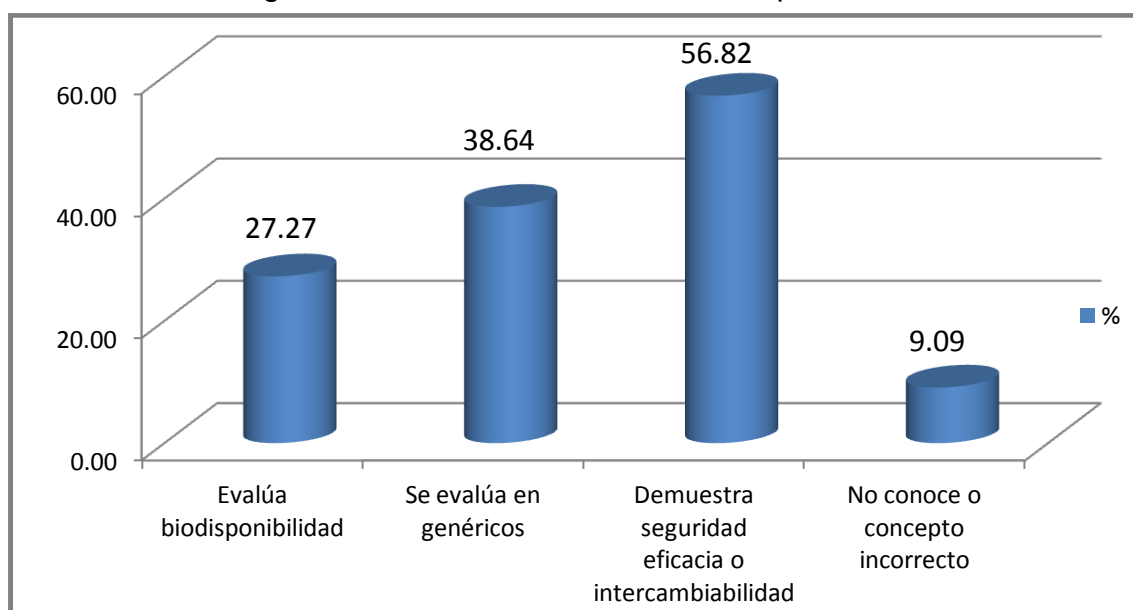
Figura 10: Profesionales que han asistido a un curso específicamente sobre bioequivalencia



Fuente: experimental

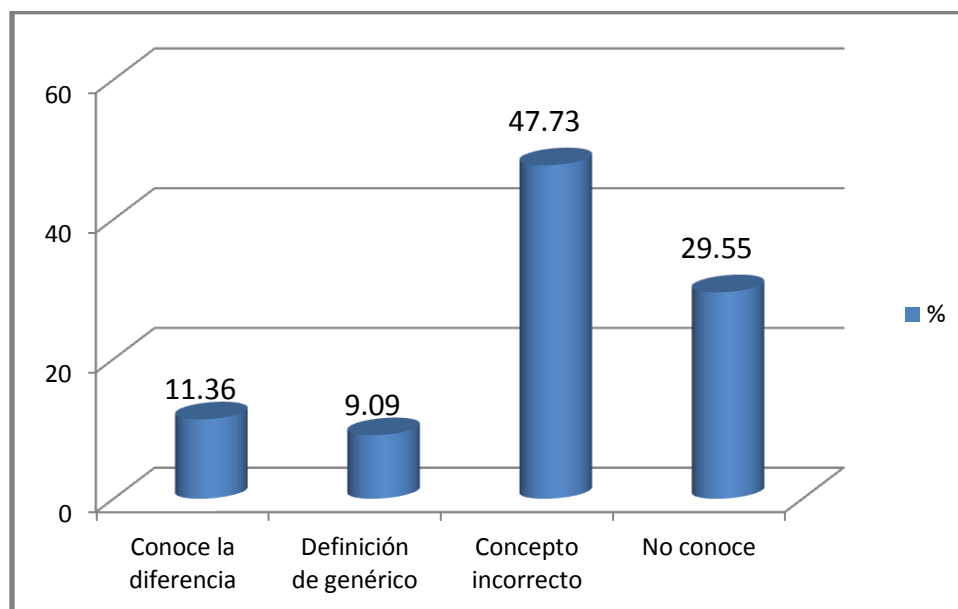
C. Nivel de conocimiento teórico sobre el tema de bioequivalencia por parte de los 44 profesionales que respondieron el cuestionario

Figura 11: Definición del término bioequivalencia



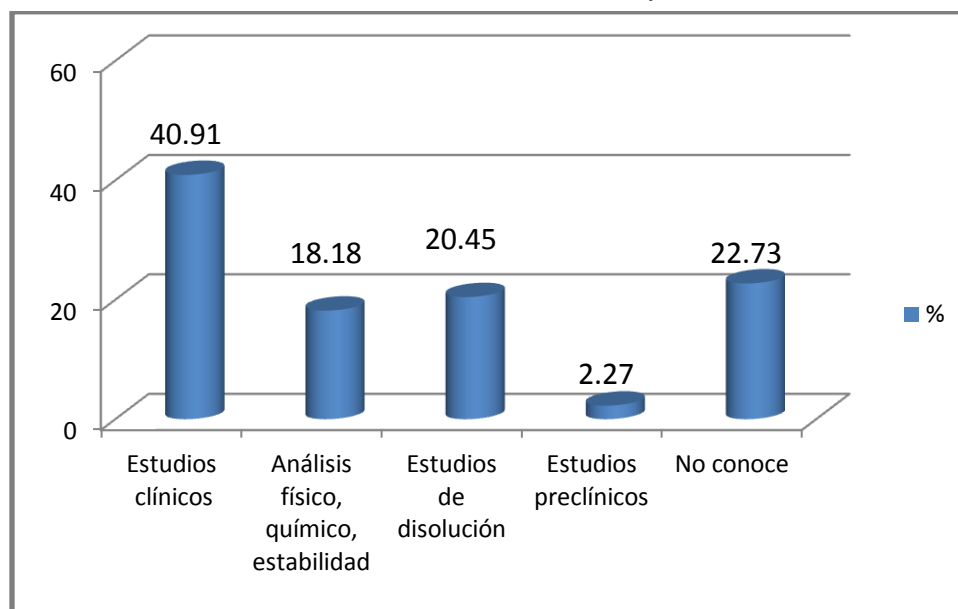
Fuente: experimental

Figura 12: Conocimiento de la diferencia entre un medicamento multifuente y un medicamento genérico



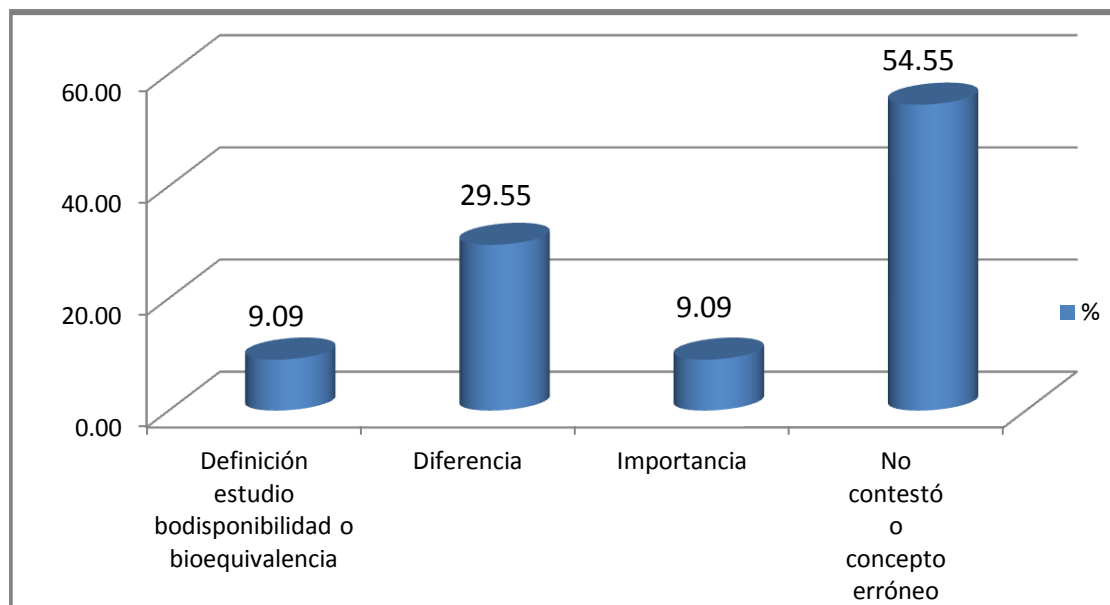
Fuente: experimental

Figura 13: Vía para demostrar la seguridad y la eficacia de un medicamento además de los estudios de bioequivalencia



Fuente: experimental

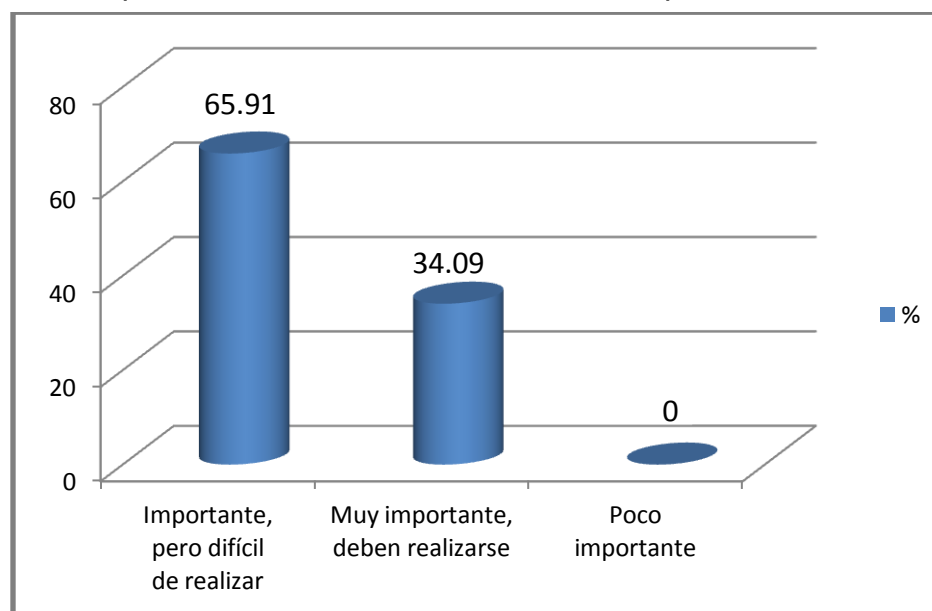
Figura 14: Diferencia entre estudios de biodisponibilidad y estudios de bioequivalencia y la importancia de su realización



Fuente: experimental

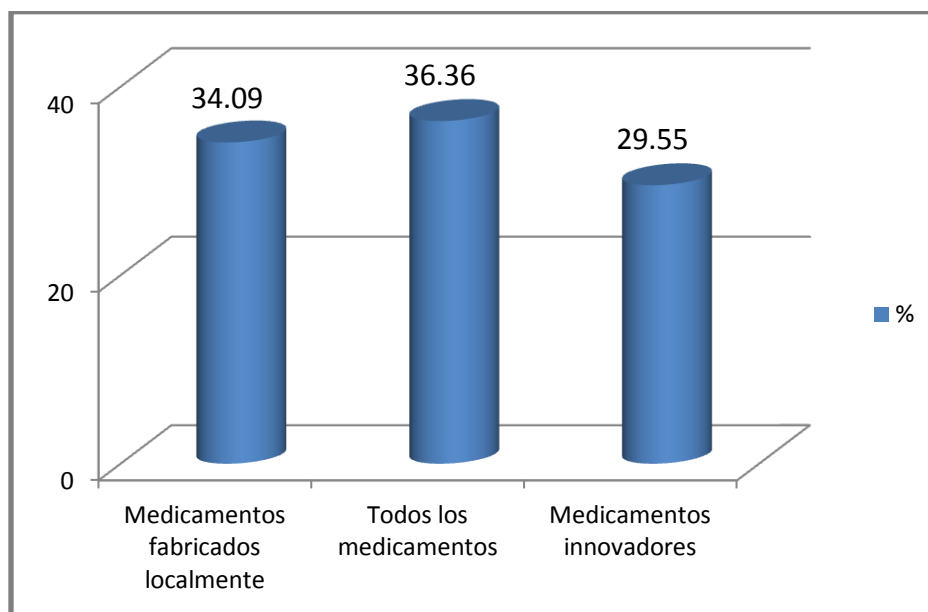
D. Criterio de los 44 profesionales que respondieron el cuestionario acerca de los estudios de bioequivalencia y la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala

Figura 15: Importancia de realizar estudios de bioequivalencia en Guatemala



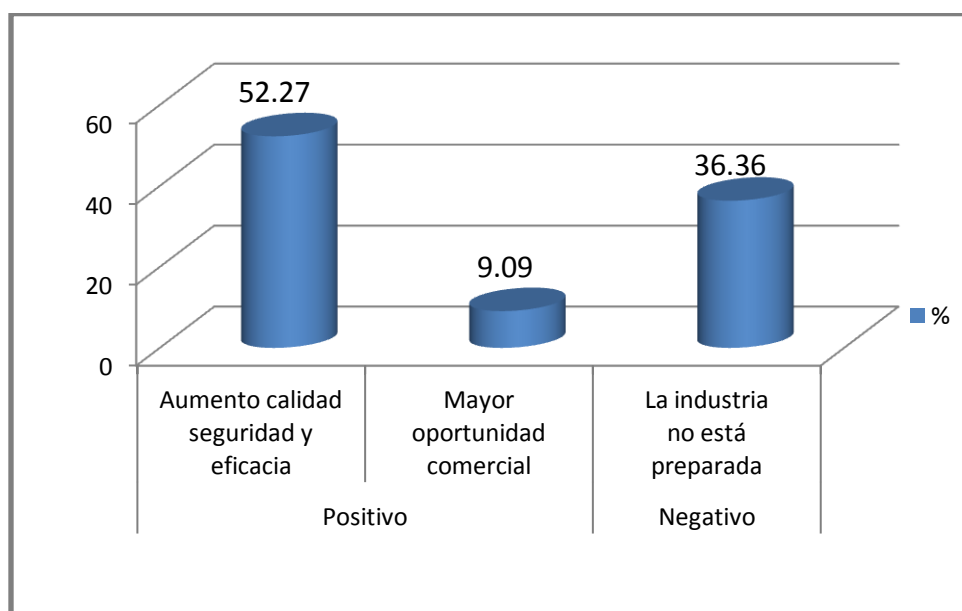
Fuente: experimental

Figura 16: Medicamentos en los que se considera que deben realizarse estudios de bioequivalencia



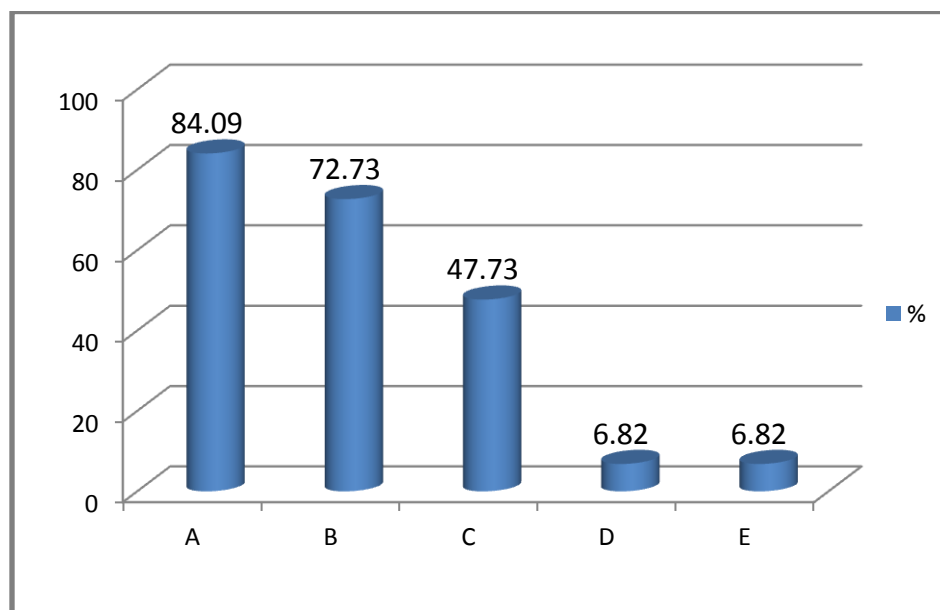
Fuente: experimental

Figura 17: Impacto que consideran los profesionales que respondieron el cuestionario que tendrá la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala



Fuente: experimental

Figura 18: Implicaciones que consideran los profesionales que respondieron el cuestionario que conllevaría la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala



CLAVE: A) Aumento de seguridad y eficacia de los medicamentos, creando un sistema de salud más eficiente. B) Aumento del costo de medicamentos. C) Existencia de ventaja competitiva de las industrias transnacionales sobre las nacionales. D) Desempleo. E) Cierre de industrias nacionales.

Fuente: experimental

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Mediante una evaluación tipo encuesta se determinó el conocimiento sobre bioequivalencia que tienen los profesionales relacionados con el proceso de comercialización de medicamentos y profesionales que se desempeñan en el sector industrial del área farmacéutica de Guatemala. El cuestionario fue contestado por los asistentes a al curso – taller “Estrategias para el desarrollo de medicamentos genéricos” en el año 2011 y por los asistentes al curso de “Auditores en buenas prácticas de manufactura” en el año 2012, ambos impartidos en la Universidad del Valle de Guatemala, en el Departamento de Química Farmacéutica. La muestra total fue conformada por 53 personas, de las cuales se excluyeron a 5 por ser aún estudiantes y se excluyeron a 4 profesionales que no laboraban en la industria farmacéutica o en un área relacionada con la comercialización de medicamentos. Finalmente se incluyeron a 44 profesionales, teniendo un porcentaje de inclusión del 83.01%.

Los resultados se dividieron en cuatro secciones, la primera presenta las características laborales de los 44 profesionales que respondieron el cuestionario [Figuras 6 - 7], la segunda indica la información relacionada con bioequivalencia que han recibido los profesionales con anterioridad [Figuras 8 - 10], la tercera evidencia el nivel de conocimiento teórico de bioequivalencia [Figuras 11 - 14] y la cuarta sección presenta el criterio y opinión de los profesionales acerca de los estudios de bioequivalencia y la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala [Figuras 15 - 18].

Se observa que el porcentaje más alto de profesionales que respondieron el cuestionario, 84.09%, es químico farmacéutico y el 15.91% es ingeniero químico [Figura 6]. De estos profesionales, el 38.64% se desempeña en el área de desarrollo de medicamentos; el 20.45% en el área de asuntos regulatorios y el 40.91% en otras áreas relacionadas como lo son control de calidad, producción y mercadeo [Figura 7].

Con respecto a la información recibida acerca de bioequivalencia, se puede observar que un 95.45% ha escuchado hablar de bioequivalencia en general [Figura 8], de ese porcentaje el 72.73% ha escuchado el tema en la universidad, el 34.0% en algún curso y el 29.55% en otro lugar por ejemplo el trabajo [Figura 9].

La mayor fuente de información son las universidades, por lo que constituyen el medio más importante para instruir conocimientos relativos a bioequivalencia. Únicamente un 29.55% de profesionales ha asistido a un curso donde se trate específicamente el tema de bioequivalencia [Figura 10], manifestando que en la actualidad hay poca información sobre el tema en Guatemala.

Posteriormente se evaluó que tan familiarizados están los profesionales con el concepto de bioequivalencia y otros términos relacionados. De acuerdo al concepto de bioequivalencia, no se encontró ninguna respuesta con el concepto completo, por lo que fue necesario desglosarlo en segmentos para la evaluación. Se observó que el 27.27% indicó que evalúa biodisponibilidad, el 38.64% indicó que se evalúa en medicamentos genéricos y el 9.09% no respondió o indicó un concepto incorrecto. Aunque no se proporcionó un concepto completo, el 56.82% supo identificar que por medio de bioequivalencia se puede demostrar seguridad, eficacia o intercambiabilidad; lo cual es una parte fundamental en este tema [Figura 11].

Posteriormente se evaluó si se conocía la diferencia entre un medicamento genérico y un medicamento multifuente. Según la OMS, un medicamento multifuente es un equivalente farmacéutico que puede o no ser terapéuticamente equivalente; mientras que un medicamento genérico presenta la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, misma forma farmacéutica y bioequivalencia demostrada con respecto al innovador. [9] En base a esto se determina que la diferencia radica en que el medicamento genérico ha demostrado ser bioequivalente con medicamento innovador. En las respuestas obtenidas se observa que únicamente un 11.36% conoce la diferencia entre un medicamento multifuente y un medicamento genérico, un 9.09% no conoce la diferencia pero indicó la definición de un medicamento genérico y un 29.55% no conoce la diferencia. Un 47.73% proporcionó una respuesta incorrecta lo que indica que en un alto porcentaje de profesionales existe confusión con la definición de los términos genérico e intercambiable [Figura 12].

Se preguntó con respecto a cómo se puede demostrar la seguridad y la eficacia de un medicamento además de evidenciarlo con estudios de bioequivalencia. El 40.91% indicó que puede realizarse por medio de estudios

clínicos. Los estudios clínicos son la vía para demostrar seguridad y eficacia en un medicamento innovador, [12] también pueden utilizarse en el caso de un medicamento multifuente, aunque son los de última elección por la alta cantidad de personas involucradas y el alto costo. [31] El 20.45% indicó que puede demostrarse seguridad y eficacia por medio de estudios de disolución, aquí se observa una confusión con respecto a los estudios de bioequivalencia, ya que los estudios de disolución son parte de los estudios de bioequivalencia *in vivo* e incluso los mismos estudios de disolución constituyen la evidencia de seguridad y eficacia como estudios de bioequivalencia *in vitro*. Al evidenciar bioequivalencia por medio de estudios *in vitro* es a lo que se le llama bioexención, y su uso depende de las propiedades del fármaco en discusión. [31] El 18.18% indicó que puede demostrarse seguridad y eficacia por medio de análisis físico, análisis químico o estudios de estabilidad. Sin embargo, los productos multifuente deben cumplir con los criterios de calidad establecidos en las farmacopeas y adicionalmente deben cumplir ciertos estándares de desempeño *in vivo* o *in vitro* para ser considerados intercambiables y por lo tanto demostrar que son seguros y eficaces. [25] El 2.27% indicó que puede demostrarse seguridad y eficacia por medio de estudios preclínicos, no obstante, por realizarse en animales y utilizarse únicamente los fármacos y no los medicamentos [12], no proporcionan esta información. El 22.73% no conoce una vía alterna para demostrar seguridad y eficacia de los medicamentos [Figura 13].

La última pregunta en la evaluación del conocimiento teórico fue con respecto a diferenciar entre estudios de biodisponibilidad y estudios de bioequivalencia y la importancia de su ejecución. Se puede observar que el 9.09% no indicó la diferencia, pero proporcionó la definición de un estudio de biodisponibilidad o la definición de un estudio de bioequivalencia. El 29.55% estableció la diferencia, la cual radica en que en los estudios de biodisponibilidad, se evalúa la velocidad y la magnitud con la que un fármaco llega al lugar de acción; en cambio en los estudios de bioequivalencia, se comparan las biodisponibilidades de dos medicamentos. [31,32] Únicamente el 9.09% indicó la importancia de la realización de los estudios, la cual es evaluar el desempeño de un medicamento en cuanto a su acción y seguridad. El 54.55% no respondió o indicó un concepto erróneo, en donde se indicó que los estudios de biodisponibilidad son estudios *in vitro* y los estudios de bioequivalencia son estudios *in vivo* [Figura 14]. Esto evidencia

nuevamente que existe confusión en las actividades que comprende la realización de estudios de bioequivalencia.

Finalmente se evaluó el criterio de los profesionales con respecto a la importancia de la realización de los estudios de bioequivalencia en Guatemala, los medicamentos a los cuales se deben realizar estos estudios, así como el impacto y las implicaciones que conllevaría implementar una normativa de estudios de bioequivalencia en Guatemala [Figuras 15 – 18].

Se observa que todos los profesionales indican que es importante realizar los estudios de bioequivalencia en Guatemala, lo que refleja preocupación por la seguridad y eficacia de los medicamentos. Un 65.91% indicó que aunque estos estudios son importantes, serían difíciles de realizar en el país [Figura 15].

Los estudios de bioequivalencia se deben realizar en los medicamentos multifuente, ya que los medicamentos innovadores demuestran la seguridad y eficacia por medio de estudios clínicos [31]. En las respuestas del cuestionario, un 36.36% indicó que los estudios de bioequivalencia deberían de realizarse en todos los medicamentos y un 34.09% indicó que deberían realizarse en los medicamentos fabricados localmente [Figura 16].

Con respecto al impacto que tendría la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala, el 61.36% expresó que tendría un impacto positivo; de ese porcentaje, el 52.27% indicó que habría un aumento de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y el 9.09% indicó que habría mayor oportunidad comercial. El 36.36% indicó que la implementación tendría un impacto negativo y todos coincidieron en que el motivo es que la industria farmacéutica nacional no está preparada. Es importante observar que aunque la mayoría se basa en la seguridad y eficacia de los medicamentos o en indicar que la industria nacional no está preparada, el hecho de contar con mayor oportunidad comercial, es un aspecto importante a considerar como oportunidad de crecimiento para la industria farmacéutica y para el país [Figura 17].

Se percibió las implicaciones que los profesionales consideran que tendrá la implementación de una normativa de bioequivalencia en el país. El 84.09% indicó que se incrementaría la seguridad y la eficacia de los medicamentos

comercializados en el país, esto conllevaría la creación de un sistema de salud más eficiente. El 72.73% indicó que habría un incremento en el costo de los medicamentos, esto puede ser justificable debido al precio de los estudios de bioequivalencia, aunque posteriormente habrán medicamentos no solo con mayor seguridad y eficacia si no que también con mayor oportunidad de comercialización en el extranjero, esto tomando en cuenta que cada vez son más países en Latinoamérica que entre sus requisitos para registrar los medicamentos incluyen los estudios de bioequivalencia. El 6.82% indicó que habría más desempleo, en este aspecto, debe tomarse en cuenta que durante y posterior a la implementación de una normativa de bioequivalencia, se necesitaría de profesionales químicos farmacéuticos y de otras carreras afines para la práctica de estos estudios. El 47.73% indicó que existiría una ventaja competitiva de las industrias transnacionales sobre las nacionales y el 6.82% indicó que la implementación de bioequivalencia tendría como consecuencia el cierre de industrias nacionales [Figura 18]. Aunque se perciba que para la implementación de una normativa de bioequivalencia en Guatemala la industria nacional no está preparada, que existirá ventaja de las industrias farmacéuticas transnacionales y que habrá cierre de algunas industrias, debe tenerse presente que la tendencia en Latinoamérica es la ejecución de este tipo de estudios que en otros países de Europa, México y Estados Unidos de América ya son obligatorios. Como respuesta a esta tendencia debe existir una estrategia para no quedar fuera de este tema, puede tomarse como modelo la implementación de otros países en Latinoamérica.

Se elaboró una propuesta de normativa con los requisitos necesarios para realizar estudios de bioequivalencia (ver anexo B, página 87), se tomaron en consideración los aspectos más importantes expuestos por la WHO, FDA y EMA; los cuales enuncian lineamientos aceptados a nivel internacional. Además se incluyeron aspectos de las normativas vigentes para estudios de bioequivalencia de México y Colombia, que son países en Latinoamérica que han implementado la realización de estos estudios. A continuación se presenta la propuesta de la normativa para aplicarse en Centroamérica.

Tomando en cuenta la recomendación de la OMS, sobre implementar el requerimiento de estudios de bioequivalencia para medicamentos genéricos en

forma gradual, se presenta un plan para implementar estudios de bioequivalencia en Centroamérica (ver anexo C, página 134).

VIII. CONCLUSIONES

- A. Se determinó que los profesionales relacionados con el proceso de comercialización de medicamentos y profesionales que se desempeñan en el sector industrial del área farmacéutica presentan confusión con la definición de bioequivalencia, medicamento genérico, medicamento multifuente y la realización de estudios de bioequivalencia.
- B. Se evidenció que el tema de bioequivalencia no es desarrollado en Guatemala y que la mayor fuente de información proviene de las universidades.
- C. Se revisaron las normativas vigentes de la OMS, EMA, FDA, México y Colombia para conocer los requerimientos y procedimientos para realizar estudios de bioequivalencia.
- D. Se estructuró una propuesta de normativa que incluye los requisitos con que deben cumplir los estudios de bioequivalencia para evidenciar la seguridad y eficacia de los medicamentos que se fabrican en Centroamérica.
- E. Se elaboró un programa de capacitación sobre la realización de estudios de bioequivalencia en Centroamérica con base en los resultados obtenidos en el cuestionario.
- F. Se concluyó que los profesionales relacionados con el proceso de comercialización de medicamentos y profesionales que se desempeñan en el sector industrial del área farmacéutica, consideran importante la realización de estudios de bioequivalencia para contar con un sistema de salud más eficiente.

IX. RECOMENDACIONES

- A. Armonizar la terminología utilizada con respecto a medicamentos genéricos y estudios de bioequivalencia para disminuir las brechas innecesarias que existen entre países de Centroamérica y el resto de Latinoamérica.
- B. Sensibilizar a los profesionales de la salud con respecto a la importancia de evidenciar la seguridad y la eficacia de los medicamentos a través de estudios de bioequivalencia y educar a la población en general, con respecto al uso de los medicamentos genéricos.
- C. Crear programas de capacitación, talleres y diplomados con evaluaciones finales y constancias de aprobación, de acuerdo a los temas sugeridos en el presente trabajo.
- D. Tomar como base la normativa presente en este trabajo para redactar y oficializar una versión aplicable en Centroamérica, que regule la realización de estudios de bioequivalencia *in vivo* y la evaluación de bioequivalencia mediante estudios *in vitro* (en el caso de las bioexenciones), que establezca que los medicamentos que han demostrado bioequivalencia pueden ser declarados como intercambiables y que se consigne una leyenda distintiva en el empaque para estos medicamentos.
- E. Elaborar un cronograma para solicitar estudios de bioequivalencia iniciando por los fármacos de mayor riesgo terapéutico.
- F. Conformar un comité *adoc* que involucre a las instituciones de investigación, universidades e industria farmacéutica, para evaluar y dictaminar estudios de bioequivalencia.
- G. Implementar un centro de desarrollo de estudios de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* en Guatemala que sea soporte para la investigación de la industria farmacéutica.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1 *Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – Gerencia General de Medicamentos Genéricos*. Política de Medicamentos Genéricos en Brasil. 2002. 1º Congreso Argentino – Brasileño de Medicamentos Genéricos. Argentina. 32 págs.
- 2 *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*. Autoridad reguladora de referencia regional para medicamentos – OPS. Argentina. Consultado en enero de 2012. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/principal.asp>
- 3 Brunton, Lauance; Lazo, John; Parker, Keith. 2006. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. España, McGraw-Hill. 2017 págs.
- 4 *Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas y Bioequivalencia*. 2012. Universidad de Chile, Facultad de Medicina. Chile. Consultado en enero de 2012. Disponible en <http://www.ift.cl/>
- 5 Chile. 2012. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. *Resoluciones exentas vigentes*. Instituto de Salud Pública.
- 6 Colombia. 2001. Ministerio de la Protección Social. *Resolución Número 1400 de 2001*. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. 21 págs.
- 7 *Food and Drug Administration*. 2010. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales. Estados Unidos. Consultado en febrero de 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
- 8 Garcia Arieta A.; Hernández García, C.; Avendaño Sola, C. 2010. «Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos». *IT del Sistema Nacional de Salud*. [España]. 34 (3): 71 - 82.
- 9 Giarcovich, Silvia. 2005. «Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas: Estudio Diagnóstico». *Documentos de la IV Conferencia Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica OPS-OMS*. 23 págs.
- 10 Hernández, Roberto; Fernández, Carlos; Baptista, Pilar. 2010. *Metodología de la investigación*. 5a ed. México D.F., McGraw Hill. 613 págs.

- 11 Jiménez, Víctor; Casabó, Vicente; Sancho, Vicente. 1997. *Manual de procedimientos para farmacocinética clínica*. España, Fundación para el desarrollo clínico de la farmacia. 321 págs.
- 12 Katzung, Bertram. 2004. *Farmacología básica y clínica*. 9a ed. México D.F., El Manual Moderno. 1152 págs.
- 13 Lorenzo, P. 2008. *Farmacología básica y clínica*. 10 ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana. 1369 págs.
- 14 Matassa, Verónica. 2004. «Bioequivalencia». *Informe sobre el panel realizado en el X Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clínicas*. Argentina. Consultado en febrero de 2012. Disponible en: <http://www.cancerteam.com.ar/poli140.html>
- 15 México. 1998. Centro de Documentación Institucional – Normas Oficiales SSA. *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998*. Secretaría de Salud de México. Consultado en enero de 2012. Disponible en: <http://portal.salud.gob.mx/>
- 16 Midha, Kamal; McKay, Gordon. 2009. «Bioequivalence; its history, practice and future». *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*. [Estados Unidos]. 11 (4): 664 – 670.
- 17 Ministerio de Salud de Costa Rica, 2005. «Decreto No 32470-S» *La Gaceta, Diario Oficial* [Costa Rica]. 4 de agosto, pág. 2, col. 2.
- 18 Ministerio de Salud de Costa Rica, 2007. «Aviso No 027-S» *La Gaceta, Diario Oficial* [Costa Rica]. 20 de diciembre. Consultado en enero de 2010. Disponible en: <http://www.gaceta.go.cr/pub/2012/05/04/>
- 19 Ministerio de Salud de Costa Rica, 2010. «Decreto No 36068-S» *La Gaceta, Diario Oficial* [Costa Rica]. 30 de junio, pág. 4, col. 2.
- 20 Moreno, Luis. 2004. «Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina». *Acta Bioethica*. [Chile] X (2): 247 – 259.
- 21 Nella, María. 2010. «Perspectivas de la bioequivalencia en América Latina». *III Workshop Asociación brasileña de centros de biodisponibilidad y bioequivalencia*. Universidad de Chile. [Brasil]. 53 págs.
- 22 *Organización Panamericana de la Salud*. 2008. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Red PARF. Argentina. 50 págs.
- 23 Remington, Joseph. 2003. *Farmacología práctica de Remington*. 20a ed. Argentina, Editorial Médica Panamericana. 1389 págs.
- 24 Saavedra, Iván. 2010. *Aporte de los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia en la calidad asistencial. Laboratorio de investigaciones farmacológicas y toxicológicas*, Universidad de Chile. 23 págs.

- 25 Shargel, Leon. 2009. «Drug product performance and interchangeability of multisource drug substances and drug products». *Pharmacoepial Forum*. **35** (3): 744 - 749.
- 26 *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use*. 2001. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. 18 págs.
- 27 *The European Medicines Agency*. Committe for medicinal productos for human use (CHMP). 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence. 27 págs.
- 28 Tobar, Federico; Sánchez, Delia. 2005. *El impacto de las políticas de medicamentos genéricos sobre el mercado de medicamentos en tres países del MERCOSUR*. Informe Final del Centro de Informaciones y Estudios del Uruguay. 71 págs.
- 29 *Universia Knowledge@Wharton*. Economía de la Sauld. 2011. «Guerra de medicamentos: empresas farmacéuticas luchan por los genéricos brasileños». Consultado en febrero de 2012. Disponible en: <http://www.wharton.universia.net/index.cfm?fa=viewArticle&ID=2024>
- 30 Vacca, Claudia; Fitzgerald, James; Bermúdez, Jorge. 2006. «Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas». *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health*. **20** (5): 314-323.
- 31 *World Health Organization*. 2006. WHO Tehnical Report Series. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Fortieth Repot. Geneva. 461 págs.
- 32 Zanen, Pieter. *Bioequivalene and Generic Medicines*. The Utrecht University. European Generic Medicines Association. Países Bajos. 27 págs.

XI. ANEXOS

A. Glosario

Absorción	Paso de un principio activo desde el exterior del organismo a la circulación.
Actividad intrínseca	Capacidad del fármaco para unirse al receptor y producir una acción farmacológica. A diferencia de la afinidad, la actividad intrínseca de un medicamento está siempre relacionada con la capacidad del fármaco de producir un efecto. Ver <i>eficacia</i> .
Acumulación	Situación que resulta cuando la cantidad de medicamento que llega al organismo o a uno de sus compartimientos durante un intervalo temporal, excede la cantidad que es eliminada durante el mismo periodo. El fenómeno de acumulación del medicamento es función de su semivida de eliminación y de la frecuencia de su administración. En cambio, el nivel de acumulación, es función de las dosis administradas. La acumulación conduce progresivamente a un estado de equilibrio comúnmente denominado estado estacionario.
Afinidad	Capacidad del fármaco para unirse al receptor y producir una respuesta farmacológica cuando es agonista o bloquearlo cuando es antagonista.
Aleatorización	Método o mecanismo para asignar sujetos a dos o más grupos (uno o más grupos de tratamiento y de control), de forma que cada sujeto tiene una probabilidad prefijada de ser asignado a un grupo determinado. Generalmente sólo hay dos grupos (experimental y de control) y la probabilidad de asignación a cada grupo es 50%.
Alternativa farmacéutica	Dos productos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma cantidad molar de la misma fracción de fármaco(s), pero difieren en forma farmacéutica (ej. tabletas versus cápsulas) o forma química (sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejo o derivado de un fracción activa). Pueden ser o no, bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes con el producto de referencia.

Biodisponibilidad	Término genérico que describe la cantidad (biodisponibilidad en magnitud) y la velocidad (biodisponibilidad en velocidad) a la cual el fármaco o su fracción activa, es absorbida de una forma farmacéutica y se vuelve disponible en el sitio de acción. Para fármacos destinados a exhibir un efecto terapéutico sistémico, la biodisponibilidad es la cantidad y la velocidad a la cual el fármaco o su fracción activa es absorbida de una forma farmacéutica a la circulación sistémica. En este último caso, el fármaco en la circulación sistémica está en intercambio con el fármaco en el sitio de acción.
Biodisponibilidad absoluta	Cociente de la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica a partir de una administración extravascular dividido por la cantidad del mismo fármaco que llega a la circulación sistémica a partir de una administración intravenosa, a una dosis idéntica.
Biodisponibilidad en magnitud	Cantidad de fármaco que procede de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la circulación sistémica. Se expresa en relación con la cantidad de fármaco que contiene la forma de dosificación (ver grado de absorción). La expresión pueden ser en tanto por ciento mediante una B (p.e. $B = 95 \%$) o en tanto por uno o fracción (ver fracción biodisponible) por una F (por ejemplo $F = 0,95$). La biodisponibilidad en magnitud puede determinarse en términos absolutos o relativos.
Biodisponibilidad relativa	Cociente de la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica a partir de la administración extravascular de un medicamento y de la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica a partir de la administración oral de un producto de referencia que contiene la misma cantidad del mismo fármaco.
Bioequivalencia	Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son <i>equivalentes farmacéuticos</i> o <i>alternativas farmacéuticas</i> , y sus biodisponibilidades (en términos de área bajo la curva, concentración máxima y tiempo máximo), después de la administración en la misma dosis molar, son similares, a tal grado que se espera que sus efectos sean esencialmente los mismos.
Bioexención	El término es aplicado a un proceso de aprobación regulatoria de un medicamento, cuando el expediente es aprobado en

	<p>base a la evidencia de equivalencia por medio de otro tipo de estudios que no sean <i>in vivo</i>.</p>
Calidad	<p>En general, la naturaleza esencial de un producto y la totalidad de sus atributos y propiedades, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina. En el caso de un medicamento, su calidad estaría determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.</p>
Circulación sistémica	<p>Flujo sanguíneo que llega a todos los tejidos del organismo, excepto la vía porta. También se conoce como circulación mayor o periférica.</p>
Combinación a dosis fija	<p>Combinación de dos o más fármacos en una relación fija de dosis.</p>
Comité de ética o comité institucional de revisión	<p>Junta encargada de evaluar, aprobar y supervisar, a nivel de cada institución u hospital, los estudios en que participan sujetos humanos. El comité institucional de revisión tiene la obligación de proteger los derechos de los sujetos que participan en los estudios clínicos y de establecer si los estudios propuestos cumplen con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.</p>
Concentración terapéutica o nivel terapéutico	<p>Concentraciones plasmáticas, séricas o hemáticas del fármaco superiores a la concentración mínima efectiva e inferiores a la concentración mínima tóxica o concentración máxima tolerada.</p>
Criterios de elegibilidad	<p>Criterios que permiten definir y seleccionar los sujetos apropiados para participar en un estudio o en un ensayo clínico. Según la naturaleza del estudio clínico, los criterios de elegibilidad pueden ser criterios estrictos o amplios.</p>
Depuración o aclaramiento	<p>Volumen hipotético de sangre del cual el fármaco es totalmente removido por unidad de tiempo. La depuración también se puede definir como la velocidad de eliminación del fármaco dividida por la concentración plasmática del mismo.</p>
Efectividad	<p>Parámetro que valora la utilidad práctica en la población de pacientes de un medicamento de comprobada eficacia y eficiencia. La efectividad evalúa la utilidad del fármaco en grupos mucho más numerosos que los empleados en los ensayos clínicos controlados de fase II y III. Se determina por lo tanto mediante estudios epidemiológicos, o sea, en estudios</p>

	clínicos de fase IV.
Eficacia	Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos. La eficacia del medicamento se determina por métodos científicos y, a partir de estudios clínicos de fase II, requiere comparar los tratamientos que emplean el medicamento problema con un grupo control (grupo que no recibe tratamiento o recibe un placebo). La eficacia puede ser el resultado de las propiedades inherentes a un fármaco o puede deberse a las propiedades del sistema receptor-efector, o a ambos. La eficacia de un medicamento se refleja en la meseta de la curva de dosis-efecto gradual, o sea en el efecto máximo. La eficacia de un medicamento es una medida de su capacidad para estimular una respuesta una vez que se enlaza al receptor.
Eliminación	Suma de todos los procesos que contribuyen al aclaramiento del fármaco del organismo. Comprende tanto los procesos de biotransformación como los de excreción (renal o biliar) del fármaco intacto o sus metabolitos.
Ensayo de disolución	Determinación de la velocidad de liberación de un fármaco desde un medicamento, empleando ciertos aparatos (de paletas o canastas) y determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación, medio de disolución y otros.
Ensayo de disolución <i>in vitro</i> en control de calidad	Procedimiento del ensayo de disolución de un producto, generalmente con un punto (tiempo) de muestreo para productos de liberación inmediata y con tres o más puntos de muestreo para productos de liberación modificada.
Equivalencia farmacéutica	Productos que contienen la misma cantidad molar del mismo fármaco(s) en la misma forma farmacéutica, si cumplen normas comparables y si está previsto que se administren por la misma vía. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en los excipientes, el proceso de fabricación y otras variables pueden dar por resultado diferencias en el desempeño del producto.
Equivalencia terapéutica	Dos productos farmacéuticos son terapéuticamente equivalentes si son <i>equivalentes farmacéuticos</i> o <i>alternativas farmacéuticas</i> ; y además, si después de su administración bajo condiciones especificadas en su etiqueta, por la misma vía y a

	<p>la misma dosis molar, sus efectos con respecto a seguridad y eficacia son esencialmente los mismos. Esto puede ser demostrado por estudios apropiados de bioequivalencia como farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos o estudios <i>in vitro</i>. Los productos con equivalencia terapéutica son intercambiables.</p>
Estudio clínico fase I	<p>Etapa inicial en los estudios clínicos de un medicamento. Su finalidad es determinar la seguridad del medicamento en seres humanos e investigar las características farmacocinéticas. Los sujetos participantes en esta etapa son sanos y su número oscila entre 20 y 80. Puede denominarse también, "fase de farmacología clínica".</p>
Estudio clínico fase II	<p>Etapa en los estudios clínicos de un medicamento cuya finalidad es la de dar inicio a los estudios de eficacia. Los sujetos participantes son pacientes y su número suele oscilar entre 100 y 200. Puede denominarse también, "fase de investigación clínica".</p>
Estudio clínico fase III	<p>Etapa en los estudios clínicos de un medicamento cuya finalidad es confirmar los resultados obtenidos en fase II sobre la seguridad y, especialmente, la eficacia de un medicamento. Requiere del estudio del medicamento en un grupo de 300 a 3,000 pacientes. Puede denominarse también, "fase de pruebas clínicas".</p>
Estudio clínico fase IV	<p>Describe el estudio del medicamento en una población muy numerosa, generalmente la que recibe el medicamento cuando el mismo ha sido autorizado para uso clínico. Puede denominarse también "farmacovigilancia", "fase de vigilancia del medicamento post-comercialización" o "fase de mercadeo controlado".</p>
Estudio de bioequivalencia	<p>Pruebas destinadas a establecer la existencia de bioequivalencia entre un producto de prueba y un producto de referencia el cual es, generalmente, un producto innovador de biodisponibilidad conocida y cuya seguridad, eficacia y posología han sido determinados a través de estudios clínicos. Los estudios se efectúan en sujetos sanos y generalmente implican la administración de una sola dosis del producto de prueba y del de referencia.</p>
Estudio de equivalencia <i>in vitro</i>	<p>Un estudio de equivalencia <i>in vitro</i> es un ensayo de disolución que incluye la comparación de los perfiles de disolución entre</p>

<i>vitro</i>	un producto multifuente y un producto de referencia en tres medios: pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.
Estudios preclínicos	Conjunto de estudios para el desarrollo de un medicamento que se efectúan in vitro o en animales de experimentación, se diseñan para obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en seres humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados.
Excipiente o ingrediente inactivo	Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Ello no excluye la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Los excipientes se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más fármacos. En la medida en la que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden modificar la magnitud y el perfil temporal de la actividad farmacológica del medicamento a través de cambios en su biodisponibilidad.
Fármaco, principio activo o ingrediente activo	Sustancia o mezcla de sustancias que ocasionan un cambio en la función biológica produciendo un efecto farmacológico específico por medio de acciones químicas, físicas o biológicas. Las sustancias pueden ser de origen vegetal, animal, mineral o de síntesis. Este término se debe emplear exclusivamente para denotar el principio activo, no el producto farmacéutico.
Forma farmacéutica	Una forma farmacéutica es un producto farmacéutico formulado para producir una forma física específica (tableta, cápsula, solución, etc) adecuada para la administración de uno o varios fármacos a pacientes.
Fracción biodisponible	Porción del fármaco presente en un medicamento administrado por cualquier vía extravascular, generalmente la vía oral, que llega en forma intacta a la circulación sistémica. La fracción biodisponible generalmente se calcula a partir del área bajo la curva de la concentración sanguínea del fármaco entre tiempo cero y tiempo infinito.
Grado de absorción	Fracción del medicamento administrado que llega a la <i>circulación sistémica</i> .
Intervalo de concentraciones terapéutica	Intervalo de concentraciones plasmáticas de un fármaco dentro del cual la posibilidad de obtener una terapia exitosa es satisfactoria. Este intervalo se establece entre las

	<p>concentraciones mínimas que pueden producir efectos terapéuticos y las concentraciones mínimas que pueden generar efectos tóxicos.</p>
Intervalo de confianza	<p>La teoría estadística permite fijar límites alrededor de una media obtenida experimentalmente y dentro de los cuales se encuentra, con un cierto grado de probabilidad el verdadero valor de la media de la población. Estos límites se denominan límites de confianza y el intervalo que definen se conoce como intervalo de confianza.</p>
Liberación sostenida	<p>Modalidad de <i>liberación extendida</i> que se logra con la liberación rápida de una dosis o fracción del fármaco, seguida de una liberación gradual de la dosis remanente por un periodo de tiempo prolongado. Esta liberación evita los altibajos de concentraciones plasmáticas característicos de la administración sucesiva de formas convencionales y de la liberación repetida y es típica de cápsulas que contienen gránulos recubiertos en los cuales se encuentra el fármaco.</p>
Liberación extendida	<p>Categoría de <i>liberación</i> modificada, la cual es lo suficientemente lenta para poder extender el intervalo de dosificación por un factor de dos o más veces.</p>
Liberación inmediata, liberación convencional o liberación rápida	<p>Característica de las formas farmacéuticas cuyo patrón de liberación del fármaco, no ha sido modificado a propósito para prolongarlo o para introducir un retardo en su inicio. Este tipo de liberación es propio de las soluciones o de las formas farmacéuticas que liberan rápidamente el fármaco.</p>
Liberación modificada	<p>Forma de liberación en la cual se seleccionan las características de liberación temporal del fármaco y la ubicación de esta, para lograr determinados objetivos terapéuticos o de conveniencia para el paciente. Esta puede ser <i>liberación extendida</i> o <i>liberación retardada</i>.</p>
Liberación retardada	<p>Tipo de liberación que requiere el transcurso de un determinado periodo después de la administración de la forma farmacéutica para el inicio de la absorción del fármaco.</p>
Margen terapéutico	<p>Relación entre la dosis de un medicamento que produce un efecto terapéutico y la que produce un efecto tóxico.</p>
Medicamento	<p>Producto farmacéutico terminado que contiene uno o varios fármacos (principios activos), empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de</p>

	la persona a quien le fue administrado.
Medicamento de nombre de marca	Medicamento que se comercializa con un nombre de marca registrada.
Medicamento patentado	Medicamento que contiene uno o varios principios activos, cuya síntesis y uso son protegidos por una patente de invención.
Nombre comercial de un medicamento	Nombre o marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo. El propósito principal de la marca comercial es darle al producto una designación única con la cual puede promocionarse.
Perfil de disolución	Curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente el tiempo contra la cantidad o concentración del fármaco disuelto.
Producto de referencia	El producto de referencia es un producto farmacéutico con el cual el <i>producto multifuente</i> intenta ser intercambiable en la práctica clínica. Normalmente, el producto de referencia será el producto innovador para el cual se ha establecido calidad, seguridad y eficacia. Cuando el producto innovador no se encuentra disponible, el producto de referencia puede ser el producto líder en el mercado, siempre que haya sido autorizado para su comercialización y su seguridad, eficacia y calidad se han establecido y documentado.
Producto farmacéutico	Cualquier preparación para uso humano o veterinario que contiene uno o más fármacos, con o sin excipientes o aditivos, que se destina a modificar o explorar sistemas fisiológicos o estados patológicos para el beneficio del paciente.
Producto farmacéutico innovador	Primer producto farmacéutico que recibe autorización para ser comercializado (generalmente patentado) en base a la demostración de calidad, seguridad y eficacia.
Producto farmacéutico multifuente	Un producto multifuente es un <i>equivalente farmacéutico</i> o una <i>alternativa farmacéutica</i> , que puede ser o no terapéuticamente equivalente. Si es un <i>equivalente terapéutico</i> , es intercambiable.

Un producto multifuente puede ser obtenido de múltiples proveedores porque no está protegido por patentes o porque el propietario de la patente ha otorgado licencia a otros proveedores para producirlo o comercializarlo. Puede ser fabricado por diversos laboratorios o que, siendo fabricado por

Producto genérico	un mismo laboratorio, se distribuye bajo distintos nombres. <i>Ver producto farmacéutico multifuente.</i>
Producto intercambiable Seguridad	Producto terapéuticamente equivalente a un producto de referencia, puede ser intercambiado por él en la práctica clínica. Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. Las mediciones del intervalo de concentraciones terapéuticas permiten, en ciertos casos, la comparación de la seguridad relacionada con el uso de determinados medicamentos. Existen otros índices de seguridad que se establecen en animales de laboratorio y que ofrecen cierta utilidad, como la dosis letal. Existe una distinción entre seguridad y toxicidad del medicamento, ya que la toxicidad es una característica intrínseca del fármaco, en tanto que la seguridad es función tanto del medicamento como de las condiciones de uso.
Sistema de clasificación biofarmacéutica	Marco científico para clasificar los fármacos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando el sistema es combinado con la disolución del producto farmacéutico, se toman en cuenta los tres factores más importantes que gobiernan la velocidad y el grado de la absorción del fármaco desde una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Los fármacos se clasifican como sigue: <ul style="list-style-type: none"> • Clase 1: alta solubilidad y alta permeabilidad. • Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad. • Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad. • Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad.
Toxicidad	Calidad tóxica de una sustancia. Grado en que una sustancia es nociva.
Velocidad de absorción	Velocidad con que el fármaco contenido en el medicamento administrado, llega a la circulación sistémica. Este término no debe emplearse como sinónimo de velocidad del proceso cuando existe el efecto del primer paso. <i>Ver biodisponibilidad.</i>
Vía de administración	Procedimiento mediante el cual, el medicamento está en contacto con el paciente para que pueda ejercer acción local o sea absorbido y ejerza acción sistémica.

Vida media o semivida de absorción	Expresión utilizada para cuantificar la velocidad de absorción de un fármaco. Corresponde al tiempo que tarda en reducirse a la mitad del número de moléculas disponibles para absorberse.
------------------------------------	--

B. PROPUESTA DE NORMATIVA PARA EL DESARROLLO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

1. PROPÓSITO NORMATIVA. Los productos multifuente necesitan cumplir con los mismos patrones de calidad, eficacia y seguridad que los requeridos por un producto innovador. Esta propuesta de normativa tiene como propósito enunciar los requerimientos *in vivo* e *in vitro* para asegurar la intercambiabilidad de medicamentos multifuente sin comprometer la seguridad, la calidad y la eficacia. [31]

2. CRITERIOS PARA EXIGENCIA DE BE (ABSOLUTA, *IN VIVO*, *IN VITRO*). Los productos multifuente al considerarse intercambiables, deben demostrar que son terapéuticamente equivalentes al producto de referencia. Los métodos para evaluar la equivalencia son los siguientes:

- Estudios farmacocinéticos comparativos en humanos, en donde el fármaco y sus metabolitos son medidos en función del tiempo en un fluido biológico accesible como la sangre, el plasma, el suero o la orina; para obtener medidas farmacocinéticas.
- Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos
- Estudios clínicos comparativos
- Ensayos *in vitro* comparativos [31]

a. SITUACIONES DONDE NO SON NECESARIOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA. Los siguientes productos multifuente son considerados equivalentes sin la necesidad de documentación adicional.

Criterio	Requisitos			
	Forma farmacéutica del equivalente farmacéutico	Fármaco	Excipientes	Otros
A	Solución acuosa de administración parenteral (IV, IM, SC)	Contiene el mismo fármaco en la misma concentración molar que el producto de referencia.	Contiene mismos o similares excipientes que el producto de referencia, en concentraciones comparables.	Algunos excipientes (antioxidantes, preservantes y amortiguadores) pueden ser diferentes si se demuestra que el cambio no afectará la seguridad o eficacia del medicamento.

Criterio	Requisitos			
	Forma farmacéutica del equivalente farmacéutico	Fármaco	Excipientes	Otros
B	Solución para uso oral (Ejemplo: jarabe, elixir y tintura).	Contiene el mismo fármaco en la misma concentración molar que el producto de referencia.	Contiene los mismos o similares excipientes que el producto de referencia, en concentraciones comparables.	Los excipientes que se sabe que afectan el tránsito y la permeabilidad gastrointestinal y por lo tanto afectan la absorción o estabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal son críticamente revisados.
C	Polvo para reconstitución.			La solución resultante cumple con los criterios a o b.
D	Gas			---
E	Solución acuosa para administración ótica u oftálmica.			Algunos excipientes como preservantes, amortiguadores, sustancias para ajustar la tonicidad o agente espesante, pueden ser diferentes si no se espera que su uso afecte la seguridad o la eficacia.
F	Solución acuosa para administración tópica			---
G	Solución acuosa o spray nasal para administrarse por nebulización			El producto puede incluir diferentes excipientes si se espera que su uso no afecte la seguridad o eficacia del producto

Fuente: World Health Organization. 2006. WHO Technical Report Series. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Fortieth Report. Annex 7. Geneva. 461 págs.

NOTA: Para los criterios b, c, e, f y g; es obligatorio demostrar que los excipientes son esencialmente los mismos que los utilizados en el producto de referencia y en

concentraciones comparables. Cuando aplique, debe demostrarse también que su uso no afectará la seguridad y la eficacia del producto. En caso de no poder presentar dicha información es obligatorio realizar estudios para demostrar que las diferencias en excipientes o dispositivos no afectarán el desempeño del producto.

b. SITUACIONES DONDE SE REQUIEREN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA *IN VIVO*. Salvo en las situaciones del epígrafe (a), siempre se requieren estudios de bioequivalencia *in vivo*, en casos excepcionales (bioexenciones) pueden sustituirse por ensayos de disolución. En general, los siguientes requieren estudios de bioequivalencia *in vivo*:

- 1) Medicamentos de administración oral de liberación inmediata con acción sistémica donde uno o más de los siguientes criterios aplique:
 - Medicamento de uso crítico.
 - Rango terapéutico estrecho.
 - Evidencia de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionada con el fármaco o su formulación (no relacionada con problemas de disolución).
 - Evidencia científica que sugiera que el polimorfismo del fármaco, los excipientes de la formulación o que el proceso de manufactura utilizado puede afectar la bioequivalencia.
- 2) Medicamentos que no sean de administración oral ni parenteral, diseñados para presentar una acción sistémica como parches, supositorios, chicles, gel, insertos de piel, etc.
- 3) Medicamentos de liberación modificada con acción sistémica.
- 4) Medicamentos combinados con acción sistémica donde al menos uno de los fármacos requiere un estudio *in vivo*.
- 5) Medicamentos que no están en solución, destinados para uso no sistémico (ejemplo: aplicación oral, nasal, ocular, dérmica, rectal o vaginal) y que actúan sin que ocurra absorción sistémica. En estos casos, la equivalencia es establecida a través de estudios clínicos, farmacodinámicos, dermatofarmacocinéticos o estudios *in vitro*. En algunos casos las mediciones de la concentración del fármaco pueden ser requeridas por razones de seguridad, por ejemplo para evaluar la absorción sistémica no intencionada. ^[31]
- 6) Medicamentos en suspensión, por lo general debe establecerse BE

igual que para los medicamentos orales sólidos de liberación inmediata. Se recomiendan estudios *in vivo* o *in vitro*. [7]

c. SITUACIONES ESPECIALES DONDE SE REQUIEREN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA IN VITRO. En el caso de algunas formas farmacéuticas puede demostrarse equivalencia por medio de documentación de estudios *in vitro*. Ver inciso 6 (Estudios *in vitro*) de este anexo. [31]

d. JUSTIFICACIÓN. Considerar los objetivos específicos, problemas, riesgos y beneficios del estudio con humanos, el diseño debe ser científicamente sólido y justificado éticamente. [31]

3. PARÁMETROS PREVIOS A LA FASE EXPERIMENTAL

a. PROTOCOLO. Previo al estudio debe redactarse un acuerdo sobre el protocolo, el monitoreo, la auditoría, los procesos de operación estándar y la asignación de responsabilidades relacionadas con el estudio. El estudio debe ser planeado, organizado, realizado y monitoreado de forma que el perfil de seguridad sea aceptable, en especial para los voluntarios. [31] A continuación se enumeran los elementos que debe incluir el protocolo:

- 1) Información general
 - Título del protocolo
 - Número de protocolo y fecha
 - Nombre y firma del investigador principal y co-investigadores
 - Nombre y dirección del patrocinador
 - Nombre y dirección del monitor [15]
- 2) Información del fármaco
 - Nombre del fármaco
 - Descripción, farmacocinética y farmacodinamia
 - Estudios existentes relevantes
 - Otra información relevante para el estudio [15]
- 3) Justificación de la realización en humanos
- 4) Objetivos del estudio
- 5) Diseño del estudio
 - Descripción detallada del tipo de estudio y el diseño incluyendo la descripción de la secuencia y duración de los periodos
 - Medidas para evitar sesgo

- Duración de la participación de los sujetos
- 6) Medicamentos
- Medicamento de prueba
 - Medicamento de referencia
 - Proceso de manufactura y los ensayos realizados en el lote del medicamento de prueba.
 - Ensayos realizados en el lote del medicamento de referencia
 - Dosis y régimen de dosificación
 - Forma de administración de medicamentos
 - Códigos, etiquetado, almacenamiento y retención de muestras de medicamentos
- 7) Sujetos
- Descripción de la población de estudio
 - Criterios de inclusión y exclusión
 - Procedimiento de selección de voluntarios
 - Historia clínica y pruebas de laboratorio
 - Criterios de reemplazo, terminación o suspensión del estudio
 - Seguimiento de los sujetos al finalizar el estudio (si aplica)
 - Programa de ayuno y descripción de la alimentación
 - Condiciones para el alojamiento de los voluntarios y estandarización de la actividad
- 8) Muestreo
- Metodología de muestreo
 - Tipo y número de muestras
 - Cronograma de recolección de muestras
 - Procedimiento de manipulación de las muestras
- 9) Aspectos éticos
- Integrantes del comité de ética
 - Información a presentar a los sujetos
 - Modelo del consentimiento informado
 - Naturaleza y grado de cualquier riesgo conocido
- 10) Instalaciones
- Nombre, dirección y teléfono de las instalaciones en donde se realizará el estudio.
 - Plano de las instalaciones del estudio.
- 11) Personal
- Listado de las personas involucradas en el estudio con nombre completo y firma.

- Hoja de vida del personal involucrado en el estudio (director, investigadores, monitor, responsable de aseguramiento de calidad, médico)
- 12) Efectos adversos
 - Reacciones adversas y procedimientos de emergencia
 - Formato del reporte de caso
- 13) Análisis de la información recolectada
 - Procedimiento de validación de la metodología analítica
 - Parámetros a evaluar
 - Descripción de los métodos estadísticos a utilizar
 - Establecimiento de los límites de aceptación
 - Determinación del tamaño de muestra y cantidad de sujetos que se planean incluir en el estudio
 - Procedimientos para reportar cualquier desviación en el análisis estadístico.
- 14) Documentación
 - Procedimiento de almacenamiento y seguridad de la información del estudio
 - Procedimientos y registros de las actividades realizadas con los sujetos, los medicamentos y las muestras

El protocolo debe ser revisado, evaluado y aprobado por la regulación correspondiente y por un comité de ética antes de la ejecución del estudio. Para la solicitud del registro sanitario es necesario presentar el protocolo aprobado y el informe final. ^[31]

b. DISEÑO. Los estudios de BE deben estar diseñados para comparar el desempeño *in vivo* de un producto multifuente con un innovador. Los estudios farmacocinéticos pueden utilizarse como sustitutos de pruebas clínicas para evidenciar equivalencia y proveer una medida *in vivo* de la calidad farmacéutica.

El diseño del estudio debe minimizar la variabilidad que no es causada por efectos de formulación y eliminar el sesgo en la medida de lo posible. Las condiciones del estudio deben reducir la variabilidad dentro y entre sujetos.

Al comparar dos formulaciones, se recomienda un estudio cruzado, aleatorio, de dosis simple, con dos secuencias y dos periodos en voluntarios sanos. ^[27,31]

Los periodos de tratamiento deben estar separados por un periodo de lavado, que asegure que al inicio del segundo periodo, las concentraciones del fármaco están por debajo del límite de cuantificación en todos los sujetos. Generalmente es posible alcanzar esto con el tiempo equivalente a 5 vidas medias de eliminación. El periodo de lavado debe ser mínimo de 7 días y puede extenderse en algunos casos, por ejemplo si el fármaco presenta una vida media prolongada o si la eliminación presenta alta variabilidad entre sujetos. Previo a la administración del tratamiento durante el segundo periodo, se determina la concentración del fármaco, la cuál debe ser menor al 5% de la C_{max} . [27,31]

Según las características del fármaco, puede justificarse el uso de otros diseños.

1) Si un fármaco presenta una **farmacocinética no proporcional** o un **problema de solubilidad**, puede requerirse un estudio de dosis múltiple, cruzado, de estado estacionario en pacientes o en un grupo paralelo. En los **estudios de estado estacionario** el periodo de lavado de la última dosis puede traslaparse con el segundo tratamiento, siempre que el periodo sea lo suficientemente largo, por lo menos 3 veces la vida media.

2) Si el fármaco presenta una **vida media muy larga** y el periodo de lavado excede 3 – 4 semanas, puede ser apropiado realizar un estudio con un diseño paralelo. La recolección de muestras debe ser adecuada para asegurar la terminación del tránsito gastrointestinal, aproximadamente 2 – 3 días. El muestreo debe llevarse a cabo hasta 72 horas después de la administración.

3) En casos excepcionales pueden utilizarse **estudios de dosis múltiple**:

- Fármacos con cinética no lineal en el estado estacionario, por ejemplo cuando hay un metabolismo saturable o secreción activa.
- Cuando la sensibilidad del ensayo es muy baja para caracterizar el perfil farmacocinético después de una administración.
- Para formas farmacéuticas de liberación prolongada con tendencia a acumulación.

4) Para productos de **liberación modificada** (liberación prolongada, liberación retrasada) debe llevarse a cabo un estudio de dosis simple, cruzado, no replicado y en ayuno. Debe compararse la dosis más alta del producto multifuente con el innovador. Se prefieren dosis únicas porque proveen mediciones más sensibles de la liberación del fármaco. Debe considerarse la tendencia a acumulación. La administración de comida con el medicamento puede influenciar la biodisponibilidad del

fármaco, por lo que se requiere además un estudio bajo condiciones de alimentación. La omisión de cualquier estudio, ya sea en condiciones de alimentación o en condiciones de ayuno, debe ser justificada. [31]

c. MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y DE REFERENCIA

1) Medicamento de prueba (medicamento multifuente). La composición, las características de calidad (incluyendo la estabilidad) y el método de manufactura (incluyendo equipo y procedimiento) deben ser los mismos que serán utilizados en los lotes industriales futuros. Idealmente, las muestras deben tomarse de lotes de escala industrial. Cuando no es posible, utilizar lotes piloto representativos, de por lo menos 1/10 del tamaño de un lote industrial o 100,000 unidades, lo que sea mayor. [27,31]

Para el medicamento de prueba y de referencia, deben indicarse los resultados de los atributos de calidad, incluyendo la uniformidad de unidades de dosificación. Realizar los perfiles de disolución comparativos a 3 valores de pH previo a realizar el estudio de BE. [31]

NOTA: En caso de entregar muestras de un lote piloto adicional o de un lote de tamaño industrial para la solicitud del Registro Sanitario, deben compararse con las muestras del lote utilizadas en el estudio de bioequivalencia y mostrar perfiles de disolución in vitro similares. Se deben realizar perfiles de disolución comparativos en los primeros tres lotes industriales previo a su comercialización. [27]

2) Medicamento de referencia. El medicamento de referencia es usualmente el producto innovador, en el cual la calidad, la seguridad y la eficacia han sido evaluadas y documentadas. Debe encontrarse comercializado, de ser posible en la misma forma farmacéutica que el medicamento de prueba. En algunos casos, cuando el medicamento innovador no pueda ser identificado, comercializado o no esté disponible; puede utilizarse un producto genérico como producto de referencia. De preferencia, el producto genérico debe estar aprobado para este uso por la WHO, FDA, EMA o ICH. [27,31]

Se debe demostrar la selección de un lote representativo del producto de referencia en base a los datos de cuantificación y disolución. El valor de f_2 debe ser mayor a 50 entre lote a lote del medicamento de referencia, se recomienda estudiar más de un lote. El contenido del fármaco del medicamento de referencia debe ser cercano al contenido reportado y no debe variar más del $\pm 5\%$ del lote del medicamento a evaluar. [15,27,31]

a) Recepción, almacenamiento y manejo de los medicamentos. El patrocinador del estudio debe registrar toda la información relacionada el transporte, recepción, condiciones de almacenamiento, administración, devolución o descarte. La información de los medicamentos debe incluir la forma farmacéutica, la concentración, el número de lote, la fecha de expira y otra que identifique las características de los medicamentos. [31]

El medicamento de referencia puede ser entregado por el patrocinador o ser adquirido por el laboratorio que realiza el estudio. Debe entregarse en su envase original y con copia de la factura de compra. [15]

La cantidad de los medicamentos debe ser suficiente para realizar dos veces el estudio de bioequivalencia. Los medicamentos deben ser almacenados desde la recepción hasta un año después de finalizar el estudio de bioequivalencia, posteriormente serán devueltos al patrocinador. Las condiciones de almacenamiento deben estar de acuerdo a lo especificado en la información oficial del medicamento. Los medicamentos del estudio debe mantenerse en un área segura, cerrada y con acceso restringido. [15,31]

El etiquetado, la aleatorización y la dispensación de los medicamentos debe realizarse de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura y documentarse en detalle. La documentación debe incluir las precauciones a tomar para evitar e identificar errores potenciales de dosificación, se recomienda una verificación final por un segundo responsable. [27,31]

Los medicamentos deben ser empacados en forma individual para cada sujeto y periodo. Debe ser posible identificar el medicamento administrado a cada sujeto en cada periodo del estudio. [27]

d. SELECCIÓN DE LA DOSIS. En un estudio para evaluar BE debe utilizarse la misma dosis molar del producto a evaluar y del producto de referencia. En general, se debe administrar una dosis única de la concentración comercializada con mayor sensibilidad para evaluar BE, usualmente es la dosis más alta. Puede administrarse una dosis más alta, por ejemplo más de una unidad, cuando existen dificultades analíticas; siempre y cuando esa dosis no exceda la máxima diaria recomendada. En algunos casos puede administrarse una dosis menor si se justifica su elección por razones de seguridad. [31] Si se desean evaluar varias concentraciones de un producto, puede ser suficiente establecer BE en una o dos concentraciones, dependiendo de la composición y la linealidad de la farmacocinética. [27]

1) Criterio General. Los siguientes requerimientos deben cumplirse cuando se desee una exención para una concentración adicional:

a) Los productos son elaborados por el mismo proceso de manufactura.
b) La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es la misma.

c) La composición de las diferentes concentraciones es cuantitativamente proporcional (para formas farmacéuticas de liberación inmediata no se requiere esta regla en los componentes del recubrimiento, cápsula, colorantes y saborizantes). Si hay alguna desviación de la composición cuantitativa proporcional, aún se considera el cumplimiento de este numeral si los criterios c.1) y c.2) o los criterios c.1) y c.3) aplican a la concentración utilizada en el estudio de bioequivalencia y aplican a la concentración para la cual se considera una exención.

c.1. La cantidad de fármaco es menor al 5% del peso total del núcleo de la tableta o del peso total del contenido de la cápsula.

c.2. Las cantidades de los excipientes contenidos en el núcleo de la tableta o en la cápsula son las mismas para las concentraciones de interés y sólo la cantidad del fármaco es cambiada.

c.3. La cantidad del relleno es cambiada para ajustar el cambio en la cantidad del fármaco. Las cantidades de los excipientes del núcleo o del contenido de la cápsula deben ser las mismas para las concentraciones de interés.

d) Se debe proporcionar la información apropiada de la disolución *in vitro* para confirmar la exención de ensayos adicionales de BE *in vivo*. [27]

2) Criterio para fármacos con farmacocinética lineal. Se considera que la farmacocinética es lineal si la diferencia en la dosis ajustada del AUC media no es más del 25% cuando se compara la concentración de estudio con la concentración a la cual se busca una bioexención.

Para productos donde se llenan los requisitos mencionados en los enunciados a), b), c) y d) del criterio general, es suficiente establecer BE con una sola concentración. En general, el estudio de BE debe conducirse con la concentración más alta. Para productos con farmacocinética lineal y donde el fármaco es altamente soluble, la selección de una concentración más baja es aceptable. También es justificable la selección de una concentración más baja si la concentración más alta no puede ser administrada a voluntarios sanos por razones de seguridad o tolerancia. Adicionalmente, si existen problemas de sensibilidad del método analítico que evitan

obtener una precisión suficiente en las medidas de concentración plasmática, tras la administración de la dosis de la concentración más alta, puede seleccionarse una concentración mayor (preferiblemente utilizando múltiples tabletas de la concentración más alta). La dosis seleccionada puede ser mayor que la máxima dosis terapéutica, siempre que esta dosis sea bien tolerada en voluntarios sanos y que no existan limitaciones de solubilidad o absorción. [27]

3) Criterio para fármacos con farmacocinética no lineal. Para fármacos con farmacocinética no lineal, caracterizada por un incremento mayor al proporcional en el AUC al aumentar la dosis dentro del intervalo terapéutico, el estudio de BE debe conducirse, en general, a la concentración más alta. Al igual que para los fármacos con farmacocinética lineal, puede justificarse el uso de una concentración más baja si la concentración más alta no puede ser administrada a los voluntarios sanos por razones de seguridad o tolerancia. Igualmente, una dosis mayor puede utilizarse en caso de haber problema con la sensibilidad del método analítico siguiendo los lineamientos dados para productos con farmacocinética lineal.

Para fármacos con farmacocinética no lineal, caracterizada por un incremento menor al proporcional en la AUC al aumentar la dosis dentro del intervalo terapéutico, el estudio de BE debe conducirse, en general, a la concentración más alta y a la concentración más. En esta situación se necesitan dos estudios de BE. Si la falta de linealidad no es causada por una solubilidad limitada, pero es debida a otros factores (como por ejemplo la saturación de los transportadores de recaptación) y siempre que las condiciones a), b), c) y d) del criterio general se cumplan y los productos de prueba y de referencia no contienen excipientes que pueden afectar la motilidad gastrointestinal o el transporte de proteínas, es suficiente demostrar BE a la concentración más baja. La selección de otras concentraciones puede ser justificada si hay problemas de sensibilidad analítica a la concentración más baja o si la concentración más alta no puede ser administrada a voluntarios sanos por razones de seguridad o tolerancia. [27]

4) Enfoque Bracketing. Se puede utilizar cuando es necesario evaluar BE en más de dos concentraciones. Es aceptable llevar a cabo dos estudios de BE en las concentraciones de los extremos por ejemplo la más alta y la más baja o las dos concentraciones que difieran más en la composición, para que cualquier diferencia en la composición de las concentraciones restantes sea cubierta por los dos estudios.

Cuando se necesita evaluar BE en ayuno y con alimentación, y a dos concentraciones por la absorción no lineal o desviación de la composición proporcional, puede ser suficiente evaluar BE en ayuno y con alimentación a una de las

concentraciones. La exención del estudio en ayuno o con alimentación a la otra concentración puede ser justificada con información farmacocinética del estudio realizado a la concentración probada en ayuno y con alimentación. La condición seleccionada (ayuno o alimentación) para probar la otra concentración debe ser la más sensible a detectar diferencias entre productos. [27]

5) Combinaciones fijas. La condición de composición proporcional debe ser cumplida por todos los fármacos de un medicamento. Cuando se considera la cantidad de cada fármaco en una combinación fija, los otros fármacos pueden ser considerados como excipientes. En el caso de tabletas bicapa, cada capa puede ser considerada independientemente. [27]

e. SUJETOS. La población para estudios de BE debe seleccionarse con el propósito de detectar las diferencias entre los productos de muestra y de referencia. Se recomienda que los estudios se realicen en individuos representativos de la población en general, tomando en cuenta los factores de edad, sexo y raza. Para disminuir la variabilidad que no está relacionada con las diferencias entre productos, los estudios deben desarrollarse en voluntarios sanos de ambos sexos. Si el fármaco produce efectos adversos conocidos o los efectos farmacológicos y los riesgos son considerados inaceptables para voluntarios sanos, puede ser necesario incluir pacientes tomando las precauciones pertinentes y la supervisión necesaria. [7,27]

Los criterios de inclusión y exclusión deben indicarse en el protocolo. Si el propósito del estudio está dirigido a preguntas específicas, por ejemplo evaluar BE en una población específica, el criterio de selección debe ser ajustado. Los sujetos que están siendo tratados o han sido tratados por problemas gastrointestinales, convulsivos, depresivos o desórdenes hepáticos, o en quienes hay un riesgo de recurrencia durante el periodo de estudio, deben ser excluidos. Debe evaluarse la capacidad de los voluntarios para comprender y cumplir con el protocolo del estudio. [31]

El número de sujetos debe basarse en un cálculo de muestra apropiado. El número evaluable de sujetos en un estudio de bioequivalencia no debe ser menor a 12. Los sujetos deben tener entre 18 y 55 años, de preferencia con un índice de masa corporal entre 18.5 y 30 kg/m². Los sujetos deben ser evaluados con pruebas de laboratorio, historia clínica y examen físico. Entre los exámenes deben incluirse una prueba de orina, química sanguínea completa, prueba de hepatitis A, B y C, prueba de VIH y VDRL. Si es necesario, realizar investigaciones médicas especiales antes del estudio según la farmacología del fármaco a investigar, por ejemplo un electrocardiograma. Los resultados de los exámenes tendrán una vigencia de 3 meses. Debe considerarse la

posibilidad de que los sujetos de sexo femenino pueden presentar un embarazo, lo cual debe verificarse justo antes de la administración de la primera dosis por medio de un examen de orina o de sangre. Los sujetos no deben contar con un historial de problemas de abuso de drogas o alcohol, de preferencia no deben fumar. [15,2731]

Considerar fenotipo y genotipo por razones de seguridad y farmacocinéticas. El fenotipo puede ser importante en:

- 1) Estudios de fármacos con aclaramiento elevado que son metabolizados por enzimas con polimorfismo genético (ejemplo: propranolol).
- 2) Estudios donde los fármacos muestran un metabolismo dependiente del fenotipo, en estos casos se recomienda el uso de un diseño de grupo paralelo que permite distribuir en los dos grupos a los sujetos con metabolismo rápido y lento. [31]

f. ASPECTOS ÉTICOS. Los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y clínicos deben realizarse de acuerdo a la normativa nacional. Todos los estudios que involucren humanos deben realizarse de acuerdo a los principios éticos contenidos en la versión actual de la Declaración de Helsinki, incluyendo el respeto para las personas, la beneficencia, y la no maleficencia. Los estudios deben ser aprobados por un comité de ética antes de realizarse, el cuál debe ser independiente del patrocinador y el investigador. Las discusiones, recomendaciones y decisiones del comité deben ser documentadas. Debe proporcionarse suficiente tiempo al comité de ética para la revisión de protocolos, formularios de consentimiento informado y documentación relacionada. [31]

La identidad de los sujetos debe ser tratada como información confidencial, a menos que exista autorización de los mismos. La información del estudio que se da a los participantes debe ser en un lenguaje con una complejidad apropiada y entendible para el sujeto, debe transmitirse oralmente y por escrito. Antes de iniciar cualquier actividad relacionada con el estudio, el sujeto debe dar su consentimiento informado y este debe ser documentado. [6,31]

La información debe aclarar que la participación es voluntaria y que el sujeto tiene el derecho a retirarse del estudio por su propia iniciativa en cualquier momento, sin tener que dar una razón. La compensación debe ser pagada en proporción al tiempo en que el sujeto permanece en el estudio. Si el sujeto indica las razones por las cuales se retira, estas deben ser documentadas. El sujeto debe tener acceso a información sobre

seguro y otros procedimientos para compensación o tratamiento en caso de ser heridos o incapacitados como resultado de su participación en el ensayo. [31]

g. INSTALACIONES. Se debe contar con un plano de las instalaciones en donde se lleva a cabo el estudio. Debe haber suficiente espacio para acomodar al personal y realizar las actividades requeridas en el estudio. El sitio del estudio debe tener facilidades, incluyendo laboratorios. Las áreas deben estar bien organizadas para permitir llevar a cabo las actividades en un orden lógico. La entrada debe ser restringida y controlada. Debe haber acceso a teléfono, correo electrónico y facilidades para asegurar buena comunicación. Debe haber el equipo de oficina necesario para llevar a cabo las actividades. Además deben haber instalaciones adecuadas y estables de agua, gas y electricidad. [15,31]

1) Laboratorio clínico. Un laboratorio clínico calificado debe utilizarse para analizar las muestras. El laboratorio debe contar con una estructura que establezca la jerarquía y asegure la confiabilidad y seguridad de los datos obtenidos en los estudios. Se debe contar además con las descripciones de puestos, hojas de vida y registros de capacitación del personal. [15,31]

Los ensayos hematológicos, análisis de orina y otros exámenes deben llevarse a cabo como se especificó en el protocolo. Las instalaciones del laboratorio deben ser diseñadas para adaptarse a las operaciones que se llevan a cabo en él. Debe haber suficiente espacio para evitar confusiones, contaminación y contaminación cruzada. Las instalaciones del laboratorio deben contar con lo siguiente:

- Espacio adecuado para el almacenamiento de muestras, patrones, instrumentos, equipos y archivos.
- Área para almacenamiento de reactivos con campana de extracción y detección de humo. Debe especificarse el tratamiento de los desechos químicos y biológicos del laboratorio.
- Sistema de alarma y un sistema adecuado para monitorear la temperatura de la fase crítica y las áreas de almacenamiento. Si hay un sistema de alarma automático, debe ser probado regularmente para asegurar su funcionamiento. Los registros de la temperatura diaria deben llevarse y las revisiones de la alarma deben ser documentadas.
- Área separada para la preparación de muestras, con espacio suficiente para la manipulación con balanza, centrífuga y otros instrumentos necesarios.
- Área para pruebas y análisis con condiciones ambientales controladas según se requiera de acuerdo a las características del fármaco.
- Área de lavado de material de equipo y cristalería que incluya horno.

- Área de pesado con balanzas analíticas. [15,31]

2) Equipos, instrumentos, materiales y reactivos. Debe contarse con los equipos e instrumentos necesarios para realizar las pruebas y análisis correctamente. Deben cumplir con los siguiente requisitos:

- Los equipos deben estar identificados e incluidos en un programa de limpieza, verificación, calibración y mantenimiento. Debe haber procedimientos y registros para la operación, uso, calibración y mantenimiento preventivo del equipo. Debe permitirse verificar que los equipos utilizados durante el estudio han sido calificados y calibrados.
- Los métodos utilizados deben ser descritos y validados.
- Los reactivos, solventes y soluciones deben ser etiquetados para indicar la identidad, pureza, concentración, persona que los preparó, fecha de expira, condiciones de almacenamiento y precauciones.
- El material volumétrico debe estar calibrado. [15,31]

3) Instalaciones para los sujetos. Las instalaciones para los sujetos deben contar con lo siguiente:

- a) Espacio suficiente para acomodar a los sujetos del estudio, sus objetos personales y otros insumos.
- b) Cuando sea apropiado, deben haber camas disponibles para los voluntarios. La necesidad de camas o facilidades para quedarse durante la noche dependen del tipo de estudio y el fármaco en investigación.
- c) Facilidades para cambio, almacenamiento y lavado de ropa.
- d) Baño apropiado para el número de usuarios.
- e) Si es apropiado, debe contarse con las siguientes áreas por separado:
 - Habitación para registro del voluntario y evaluación.
 - Área para recreación.
 - Áreas para dosificación y administración de los medicamentos a investigar y recolección de muestras.
 - Área para toma de muestras con condiciones adecuadas de ventilación e iluminación, que permita el tránsito libre de voluntarios y personal involucrado. Deben haber relojes sincronizados.
 - Área para almacenar insumos de limpieza.
 - Áreas para preparar los alimentos y un comedor.
 - Área disponible para emergencias o un equipo de primeros

auxilios. [15,31]

h. PERSONAL. Debe haber un número suficiente de personal calificado y entrenado para las actividades que se llevarán a cabo, debe contarse con la hoja de vida de cada uno. La cantidad debe ser de acuerdo a la complejidad del estudio. El personal que permanece durante el estudio, incluso durante la noche, debe asegurar que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos se mantenga en todo momento; además de tomar las medidas correspondientes en caso de emergencia. Se sugiere el siguiente personal para el desarrollo de estudios de BE *in vivo*:

- Director médico/científico: responsable por la integridad, salud y el bienestar de los sujetos durante el estudio, y la documentación adecuada de toda la información clínica relacionada con el estudio.
- Investigador principal y co-investigadores: responsables de la realización del estudio clínico, incluyendo los aspectos clínicos del diseño del estudio, la administración de los productos bajo investigación, contactar con las autoridades locales y el comité de ética, y de firmar el protocolo y el informe final del estudio.
- Director del estudio: responsable de la realización de la parte bioanalítica del estudio.
- Gerente de aseguramiento de calidad
- Director técnico
- Monitor

Una persona puede desarrollar más de una actividad, sin embargo, la persona responsable por el aseguramiento de calidad debe ser independiente y reportar únicamente a la organización. Pueden contratarse asistentes para desarrollar ciertas actividades.

El personal responsable de planificar y realizar el estudio debe tener calificación apropiada y suficiente conocimiento y experiencia en el campo. Deben mantenerse los registros de capacitación y evaluación de los conocimientos.

La institución que realiza el estudio clínico es la responsable de seleccionar al (los) investigador (es). El investigador debe contar con las cualidades apropiadas, tener un entrenamiento adecuado y tener experiencia en la conducción de estudios de BE. Por lo menos uno de los investigadores debe estar reconocido por la ley para practicar medicina. [31]

Todo el personal debe guardar confidencialidad sobre la información con respecto a los estudios llevados a cabo en la organización. Debe evidenciarse que el personal de nuevo ingreso ha recibido la inducción y capacitación adecuada. [15]

1) Aseguramiento de calidad El laboratorio debe tener una unidad de aseguramiento de calidad, la cual debe ser independiente de la persona responsable del trabajo analítico, y debe asegurar que el método analítico en uso está validado y vigente. ^[31] Esta unidad es responsable de:

- Establecer, documentar, implementar, evaluar y mejorar el sistema de calidad.
- Elaborar un manual de calidad que señale las políticas de calidad y un manual de organización que describa la estructura.
- Contar con un procedimiento para el control de documentos (procedimientos, instructivos, registros y otros documentos).
- Asegurar la correcta emisión, revisión, aprobación, divulgación, distribución, control y actualización de los procedimientos.
- Verificar todas las actividades durante el estudio.
- Asegurar que el sistema de aseguramiento de calidad de sistemas, incluyendo los procedimientos, son seguidos, revisados y actualizados.
- Revisar que toda la información del estudio es confiable y trazable.
- Planificar y llevar a cabo auditorías internas a intervalos regulares y definidos y dar seguimiento a las acciones correctivas.
- Asegurar que las instalaciones contratadas, como el caso de laboratorios analíticos, cumplan con las buenas prácticas de laboratorio vigentes.
- Verificar que el reporte del estudio refleje exactamente y completamente la información del estudio.
- Asegurar la correcta transferencia de datos evitando la pérdida, modificación, alteración, omisión y falsificación.
- Asegurar la integridad y la confidencialidad de la información. ^[15,31]

Se debe permitir al patrocinador monitorear los estudios y llevar a cabo auditorías del estudio clínico, el estudio analítico y sus instalaciones. ^[31]

2) Monitor. El monitoreo es una parte esencial del estudio clínico. El monitor debe ser una persona calificada para dicha actividad. La mayor responsabilidad del monitor en un estudio de BE es asegurar que el estudio se realice de acuerdo a lo establecido en el protocolo. Esto incluye orientar sobre la correcta ejecución de los procedimientos para la terminación y la verificación de la exactitud de los datos obtenidos. La frecuencia de las visitas de monitoreo deben ser acordadas entre el patrocinador y el que ejecuta el estudio. Sin embargo, debe realizarse una visita antes y después del estudio. El monitor debe preparar un reporte escrito después de cada visita. Debe contarse con procedimientos escritos sobre las visitas donde se indique en qué grado se hará la verificación de los datos y la adherencia al protocolo. Se

recomienda contar con procedimientos o listas de chequeo diferentes para la visita inicial, la visita final y las que se realizan durante el estudio. [31]

i. ALMACENAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Debe existir un procedimiento para archivar la información e indicar el periodo de tiempo que se tendrá la información en bruto. El acceso a las áreas de almacenamiento debe ser controlado y restringido a personal autorizado.

La entrada de la información incluye la transferencia de información de los formularios de la fuente de los datos, los formularios de reportes de casos e información analítica al sistema para un análisis farmacocinético y estadístico y efectuar el reporte. Los procedimientos para ingresar los datos deben estar diseñados para prevenir errores, el ingreso debe llevarse a cabo por duplicado. Los cambios en los datos ingresados deben realizarse únicamente por personas autorizadas, estos deben ser especificados y documentados.

Los sistemas de computación deben estar calificados. La calificación comprende la planificación, realización y registro de los ensayos en equipos y sistemas, los cuales forman parte de un proceso validado, para demostrar que se desempeña como se desea. [31]

1) Hardware. Debe haber un número suficiente de computadoras para permitir al personal la entrada y el manejo de los datos, cálculos requeridos y recopilación de reportes. Las computadoras deben contar con capacidad y memoria suficiente para el uso que se desea. El acceso a la información del estudio debe estar controlado. Indicar en el protocolo la restricción del acceso y el listado del personal que ingresará. [31]

2) Software. Los programas deben ser adecuados para el uso que se desea. Deben especificarse los programas utilizados, la frecuencia de búsqueda de virus, almacenamiento y creación de los datos, archivado y back ups. Los programas deben proveer la calidad requerida y el manejo de la información de forma confiable y exacta. Los programas necesarios para la gestión de datos incluyen un procesador de texto, entrada de datos, bases de datos, gráficas, programas estadísticos y farmacocinéticos. [31]

4. PARÁMETROS DURANTE LA FASE EXPERIMENTAL

a. ESTANDARIZACIÓN. Estandarizar las condiciones del estudio es importante para minimizar la magnitud de variabilidad que no corresponda al producto farmacéutico. La estandarización debe cubrir la dieta; la ingesta de fluido; el ejercicio; la postura; la restricción de ingesta de alcohol, café, jugos de frutas y medicamentos; durante un tiempo específico antes y durante el estudio. [27,31]

Los sujetos deben abstenerse de comidas y bebidas que puedan interactuar con la función circulatoria, gastrointestinal, hepática o renal durante un periodo de tiempo adecuado previo al estudio y durante el estudio. No debe haber consumo de café, tabaco o bebidas que contengan xantinas por lo menos durante 10 horas antes de iniciar el estudio. No se deben tomar otros medicamentos concomitantemente, incluyendo medicinas naturales, por un intervalo apropiado de tiempo previo al estudio y durante el estudio. Los contraceptivos son permitidos. En caso de ser necesario administrar otros medicamentos concomitantemente para tratar efectos adversos como dolor de cabeza, el uso debe ser reportado e indicar los posibles efectos en el estudio.

[15,27]

Los medicamentos son administrados generalmente después de un ayuno durante la noche de por lo menos 10 horas. La hora del día a la cual se administra el medicamento debe ser especificada. La ingesta de agua puede ser como se desee excepto una hora antes y 2 horas después de la administración del producto. Los medicamentos deben administrarse con un volumen de fluido estándar de 150 – 250 mL. No es permitida la ingesta de alimentos hasta 4 horas después de la administración del medicamento. Los alimentos después de la administración deben estar estandarizados en composición y tiempo durante las próximas 12 horas. [27,31]

En caso de que el medicamento se administre con las comidas, se recomienda que el tiempo de administración del medicamento en relación a la ingesta de comida esté de acuerdo a las instrucciones de administración del producto de referencia. En general, se recomienda que se inicie la alimentación 1 hora previa a la administración del producto y que la duración del tiempo de comida sea de 30 minutos. El producto debe administrarse de acuerdo al protocolo y dentro de 30 minutos después que se ha comido.

La actividad física y la postura deben estandarizarse en la medida de lo posible para limitar sus efectos en la motilidad gastrointestinal y flujo sanguíneo. Debe mantenerse el

mismo patrón de postura y actividad cada día del estudio. Los voluntarios deberán permanecer en reposo relativo durante el estudio. [15,27,31]

1) Condiciones de ayuno y alimentación. En general un estudio de BE debe conducirse bajo condiciones de ayuno, ya que se considera la condición más sensible para detectar diferencias potenciales entre formulaciones. Cuando el producto de referencia recomiende la administración con el estómago vacío o independiente de la ingesta de alimentos, el estudio debe conducirse bajo condiciones de ayuno. Sin embargo, en el caso de productos con características específicas de formulación (ejemplo: microemulsiones, dispersiones sólidas), los estudios de BE deben realizarse bajo condiciones de ayuno y alimentación, a menos que el producto se administre únicamente en condiciones de ayuno o únicamente en condiciones de alimentación. Cuando se requiera evaluar ambas condiciones, ayuno y alimentación, se acepta conducir dos estudios cruzados de dos vías por separado o un estudio cruzado de 4 vías. [27]

En los estudios realizados bajo condiciones de alimentación, se recomienda que la composición de la comida sea de acuerdo al resumen de las características del producto (SmPC) de referencia. Si no hay una recomendación específica, la comida debe ser rica en grasas (aproximadamente el 50% del contenido calórico total de la comida) y alta en calorías (aproximadamente de 800 a 1000 calorías). Esta comida debe derivar aproximadamente 150 calorías provenientes de proteína, 250 calorías provenientes de carbohidratos y 500 – 600 calorías provenientes de grasas. La composición de la comida debe describirse con respecto al contenido de proteínas, carbohidratos y grasas. La descripción debe darse en gramos, calorías y contenido relativo calórico (%). [27] Debe registrarse el tiempo y duración de la alimentación, así como la cantidad de comida y bebidas consumidas. [31]

b. MUESTREO. La especificación de las muestras, el método de muestreo, el volumen y el número de muestras debe estar establecido en el protocolo y previamente informado al voluntario. Debe haber un número suficiente de muestras que describan adecuadamente el perfil tiempo – concentración plasmática. Debe evitarse que el primer punto de muestreo esté en la concentración máxima. El muestreo debe ser más frecuente alrededor del tiempo máximo. Los puntos de muestreo deben incluir una muestra previa a la administración, 1 – 2 puntos antes de alcanzar la C_{max} , 2 puntos alrededor de C_{max} y 3 – 4 puntos durante la fase de eliminación. Por lo tanto, se necesitan por lo menos 7 puntos para estimar los parámetros farmacocinéticos. En la mayoría de casos el número de muestras será mayor para compensar las diferencias entre sujetos en cuanto a absorción y eliminación. [27,31]

El muestreo debe cubrir la curva de concentración plasmática, lo suficiente para proveer un estimado confiable del grado de exposición, lo cual es alcanzado si la $AUC_{(0-t)}$ cubre por lo menos un 80% de la $AUC_{(0-\infty)}$. No se considera necesario un periodo de muestreo mayor a 72 horas para formulaciones de liberación inmediata. En estudios de dosis múltiple, la muestra previa a la dosis debe ser tomada 5 minutos antes de la administración. La última muestra debe tomarse dentro de 10 minutos del tiempo nominal para el intervalo de dosificación, para asegurar una determinación exacta del AUC. [27]

Si el fármaco es excretado predominantemente sin cambios en la orina, esta puede ser muestreada. En este caso, la muestra debe ser tomada no menos de 3 veces la vida media de eliminación. No es necesario tomar muestras después de 72 horas. Se debe medir el volumen de cada muestra y registrarlo y no excluirse ninguna muestra. Se recomienda administrar 400 mL de agua en ayuno, 1 hora antes de iniciar el estudio; 250 mL de agua con el medicamento y 200 mL de agua cada hora durante las siguientes 4 horas. El voluntario debe vaciar la vejiga antes de la administración del medicamento, esta muestra servirá como blanco. [15,27,31]

Para sustancias endógenas, el muestreo debe permitir la caracterización del perfil basal para cada sujeto en cada periodo. Frecuentemente, la línea base es determinada de 2 – 3 muestras tomadas antes de administrar los medicamentos; en otros casos, se realiza un muestreo a intervalos de 1 – 2 días previos a la administración. [27]

1) Recolección de las muestras, almacenamiento y manejo de material biológico. Debe registrarse el tiempo actual de muestreo y las desviaciones ocurridas. El etiquetado de las muestras recolectadas debe ser claro para asegurar la correcta identificación y la trazabilidad de cada muestra. Se recomienda mantener muestras por duplicado almacenadas y transportadas por separado. [31]

Al recibir las muestras se debe verificar la cantidad, integridad de las muestras durante el transporte, identificación y estado físico (congelada, descongelada, hemolizada, lipémica). Las condiciones de almacenamiento de las muestras dependen del fármaco a investigar y deben especificarse en el protocolo. Las condiciones deben ser controladas, monitoreadas y registradas durante el periodo de almacenamiento y transporte. Deben existir procedimientos para asegurar la integridad de la muestra en caso que ocurra alguna falla en el sistema. [15,31]

Las muestras de sangre deben ser procesadas y almacenadas bajo condiciones que hayan demostrado que el analito no se degrada, esto puede ser probado por análisis duplicado de muestras. En caso de utilizar muestras de plasma, debe utilizarse el anticoagulante especificado en el protocolo. Debe haber un ultracogelador de tamaño adecuado y que asegure mantener las condiciones de almacenamiento. [15,31]

c. METODOLOGÍA BIOANALÍTICA. Debe contarse con un responsable del estudio analítico, el cuál debe ser un profesional químico biólogo o químico farmacéutico con experiencia necesaria para desarrollar y validar métodos analíticos y bioanalíticos. La parte bioanalítica debe llevarse a cabo de acuerdo a los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio. [15,27]

Los métodos analíticos a utilizar deben estar validados y documentados para demostrar que la medición cuantitativa del analito en la matriz biológica es confiable y reproducible. El procedimiento de validación, la descripción de la metodología analítica y el criterio de aceptación deben estar especificados en el protocolo de validación. [27,31]

La validación del método debe incluir como mínimo la evaluación de los siguientes parámetros: [15]

1) Selectividad. Analizar las siguientes muestras:

- 6 muestras blanco de la matriz biológica de 6 distintos donadores.
- Muestra blanco de la mezcla de la matriz biológica de 6 donadores.
- Muestra blanco de la mezcla de la matriz biológica adicionando fármaco a la concentración más baja de la curva de calibración.
- Muestra blanco de la mezcla de la matriz biológica adicionando el patrón.
- Muestra blanco de la mezcla de la matriz biológica adicionando los posibles metabolitos.
- Muestra blanco de la mezcla de la matriz biológica adicionando excipientes y otros fármacos que pueden estar presentes.
- Si es necesario, preparar una muestra blanco de un plasma hemolizado o plasma lipémico con y sin adición de patrón.

Si se presenta alguna interferencia en el tiempo de retención del analito de interés, esta debe ser 5% menor a la respuesta obtenida con el patrón de referencia. [15]

2) Curva de calibración. El rango de calibración debe ser apropiado para las muestras del estudio. Debe prepararse una curva de calibración en la misma matriz biológica en la que se estudiarán las muestras por adición de una concentración conocida de analito. La curva de calibración debe contener un blanco, una muestra 0, y 6 – 8 muestras distintas de 0 que cubran el rango esperado. Las concentraciones de los patrones deben ser elegidas en base al rango de concentración esperado en cada estudio en particular. El coeficiente de variación debe ser menor o igual a 15% en cada nivel de concentración. En el nivel más bajo, el coeficiente de variación puede ser menor o igual a 20%. [15,31]

3) Recobro absoluto. Preparar no menos de 3 muestras por triplicado a 3 concentraciones (concentración más baja, media y más alta de la curva de calibración) en la matriz biológica. Posteriormente preparar las mismas muestras por triplicado en solución, estas respuestas constituyen el 100%. Comparar los resultados obtenidos en la matriz biológica con los obtenidos en solución. El porcentaje de recobro debe ser preciso y reproducible en el intervalo de la curva de calibración. [15]

4) Límite de cuantificación y de detección. El límite inferior de cuantificación debe ser $1/20$ de la C_{\max} o más bajo. Este es determinado preparando 5 muestras a la concentración más baja de la curva de calibración, el coeficiente de variación debe ser menor o igual a 20%. La concentración mínima detectable debe ser 5% de la C_{\max} o inferior. [15,27]

5) Precisión. Preparar 5 muestras de 3 concentraciones diferentes a las utilizadas en la curva de calibración, pero que estén dentro del rango de la curva de calibración. Calcular la concentración recuperada, el coeficiente de variación debe ser menor o igual al 15%. [15]

6) Reproducibilidad. Preparar 5 muestras de 3 concentraciones diferentes a las utilizadas en la curva de calibración, pero que estén dentro del rango de la curva de calibración. Calcular la concentración recuperada, el coeficiente de variación debe ser menor o igual al 15%. Realizar este procedimiento 3 días distintos o con 3 analistas distintos. [15]

7) Exactitud. Determinar el porcentaje de desviación relativa en las determinaciones realizadas en la repetibilidad y en la reproducibilidad utilizando la siguiente fórmula:

Ecuación 14: exactitud

La desviación relativa promedio debe ser $\pm 15\%$.^[15]

8) Estabilidad. El conocimiento de la estabilidad del fármaco y su biotransformación en el material de muestra es un prerrequisito para obtener resultados confiables. ^[31]

- Evaluar las condiciones de almacenamiento, preparando por triplicado muestras de dos concentraciones. Almacenar bajo las condiciones que tendrán las muestras durante el estudio por un periodo de tiempo equivalente al que transcurre desde la toma de muestra hasta su análisis.
- Evaluar la estabilidad del ciclo congelación – descongelación, preparando por triplicado muestras de dos concentraciones. Almacenarlas durante 24 horas en las condiciones reales en que se encontrarán las muestras, posteriormente descongelar. Repetir este procedimiento 3 veces y analizar.
- Evaluar la estabilidad a corto plazo, preparando por triplicado muestras de dos concentraciones, descongelar y mantener a temperatura ambiente el tiempo máximo necesario para su preparación y analizar.
- Evaluar la estabilidad durante el análisis, demostrando que tanto el patrón como la muestra son estables durante el tiempo de análisis. ^[15]

Las muestras serán consideradas estables si cumplen con los criterios de precisión y exactitud. ^[15]

9) Recomendaciones: Si el análisis será utilizado en distintos lugares, debe ser validado en cada sitio y establecer una comparación. Un ensayo que no se lleva a cabo regularmente requiere de revalidación para demostrar que se desempeña de acuerdo al procedimiento de validación original. El uso de dos o más métodos para evaluar muestras en la misma matriz sobre un rango calibración similar, está fuertemente desaconsejado. ^[31]

10) Análisis químico de las muestras. Debe existir un procedimiento donde se indique el responsable del análisis, criterios de aceptación, rechazo y reanálisis. Debe haber un criterio para los resultados de las muestras reanalizadas e incluirse un listado de estas muestras con el motivo de la repetición, todos los valores obtenidos deben ser reportados. Todos los resultados de las muestras de control de

calidad analizadas deben ser reportados y tomadas en cuenta en el análisis estadístico descriptivo. La exclusión de valores debe ser considerada únicamente en el caso de un problema analítico documentado y la razón de la exclusión debe ser reportada. [15,31]

El análisis de las muestras debe realizarse de acuerdo a lo establecido en la validación. Cada muestra debe contar con un código que el analista no relacione con la identidad del producto en estudio.

Durante la corrida analítica debe llevarse a cabo lo siguiente:

- Verificar que no hay interferencias en la matriz biológica utilizada como blanco y que no existen interferencias en la cuantificación del compuesto de interés en las muestras previas a la dosis de cada periodo.
- Preparar muestras control en la misma matriz biológica a tres concentraciones (alta, media y baja según la curva de calibración). Almacenarlas en las mismas condiciones que las muestras.
- Analizar cada día las muestras control por duplicado, distribuidas durante la corrida analítica. Estas muestras deben cumplir con los criterios de precisión y exactitud. El 67% de las muestras control deben estar dentro del 20% de su concentración nominal.
- Realizar cada día una curva de calibración igual a la utilizada en la validación del método analítico.
- De ser posible, todas las muestras de un sujeto en todos los periodos, deben ser analizadas con la misma curva de calibración, en la misma corrida analítica y en el mismo equipo.
- Registrar todas las condiciones instrumentales durante la corrida analítica. Todos los resultados deben tener trazabilidad.
- Incluir en el reporte analítico los resultados de la curva de calibración, muestras control y muestras de sujetos.
- El reanálisis de las muestras debe ser definido previamente en el protocolo, no es aceptable el reanálisis por razones de farmacocinética. [15,27,31]

Cualquier modificación del método durante el estudio requerirá de una adecuada revalidación. Puede realizarse un estudio preliminar en un número pequeño de sujetos para validar la metodología analítica, evaluar la variabilidad, optimizar los intervalos de tiempo de recogida de las muestras y obtener otra información de valor. [7,31]

d. REPORTE DE CASO. El reporte de caso debe utilizarse para registrar la información de cada sujeto durante el desarrollo del estudio, incluyendo la incidencia de efectos adversos. La información a ser recolectada de cada voluntario debe ser

especificada en el protocolo. Debe tenerse un archivo para cada sujeto para registrar su participación en estudios sucesivos y registrar información que pueda ser de utilidad para estudios siguientes. Se recomienda utilizar un formato estandarizado, el cuál debe adaptarse para cada estudio de acuerdo a los requerimientos particulares. Deben establecerse procedimientos para documentar la información. Cualquier error u omisión, debe ser aclarada con el investigador, corregida, registrada, firmada y explicada en el reporte. [31]

Los sujetos deben ser monitoreados para detectar el inicio de efectos adversos, toxicidad u otra enfermedad intercurrente y tomar las medidas apropiadas. Debe reportarse la incidencia, severidad y duración de cualquier reacción adversa y efectos secundarios. La evaluación previa, durante y posterior al estudio debe llevarse a cabo por personal calificado. En caso de presentarse efectos adversos el investigador debe notificarlo de forma inmediata a las autoridades de salud, al patrocinador y cuando aplique, al comité de ética. [31]

e. PARÁMETROS A ANALIZAR. En estudios de BE, la forma y el área de las curvas de concentración – tiempo son evaluadas principalmente por la tasa (C_{max} , t_{max}) y grado (AUC) de absorción. Debe utilizarse el tiempo actual de muestreo para calcular los parámetros farmacocinéticos. Se recomienda el uso de métodos no compartimentales para determinar los parámetros farmacocinéticos. [27,31]

Para estudios de dosis única los siguientes parámetros deben ser medidos y calculados:

- El $AUC_{(0-t)}$, donde t es el último punto con concentración medible del fármaco. El método para calcular los valores del AUC deben ser especificados, en general debe utilizarse el método de integración trapezoidal lineal/logarítmico. No se recomienda el uso exclusivo de parámetros compartimentales.
- La C_{max} es el pico de máxima concentración observado.
- El $AUC_{(0-\infty)}$ representa la exposición total, donde $AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + C_{last}/\beta$; donde C_{last} es la última concentración medible y β es la constante de velocidad de eliminación calculada por un método apropiado. En estudios con un periodo de muestreo de 72 horas y donde la concentración a las 72 horas es cuantificable, el $AUC_{(0-\infty)}$ y el área residual no necesita ser reportado; es suficiente reportar el AUC truncada a 72 horas, $AUC_{(0-72)}$.
- El t_{max} , es el tiempo donde se observa la C_{max} .
- Los parámetros adicionales que pueden incluirse son la terminal de velocidad constante (λ_z) y el $t_{1/2}$. [27,31]

En estudios para determinar BE para formulaciones de liberación inmediata en el estado estacionario, los siguientes parámetros pueden ser calculados el $AUC_{(0-t)}$, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ y $t_{max,ss}$. [27,31]

Se considera que se ha alcanzado el estado estacionario cuando dos determinaciones de C_{min} son semejantes. [15]

1) Estudios en orina. Cuando se utilizan muestras en orina deben determinarse:

- $Ae_{(0-t)}$, en lugar de AUC, representa la excreción urinaria acumulativa desde la administración hasta un tiempo t .
- $Ae_{(0-\infty)}$, es la excreción urinaria acumulativa extrapolada al infinito.
- $\delta Aex/\delta t$, es la tasa de excreción urinaria, expresada como el cambio de la cantidad excretada con respecto al tiempo.
- R_{max} en lugar de C_{max} , si aplica. [15,27]

El uso de los datos de excreción urinaria en lugar de concentraciones plasmáticas puede ser aceptable en la determinación de la medida de exposición cuando no es posible medir confiablemente el perfil plasmático tiempo – concentración del compuesto original. Si puede determinarse una C_{max} confiable en plasma, esto debe ser combinado con los datos en orina en la medida de exposición para evaluar BE. Cuando se utilizan datos en orina, debe presentarse la información que apoye que la excreción urinaria reflejará la exposición plasmática. [27]

2) Estudios de metabolitos. La evaluación de BE debe basarse en medidas de la concentración del compuesto original, ya que la C_{max} de un compuesto original usualmente es más sensible para detectar diferencias entre las formulaciones en la tasa de absorción que la C_{max} de un metabolito. El uso de los datos del metabolito en lugar del compuesto original no es recomendable. Esto puede ser considerado únicamente se justifica adecuadamente y la sensibilidad del método analítico para la medida del compuesto original no puede ser mejorada y no es posible medir confiablemente el compuesto original después de una administración, tomando en cuenta la opción de utilizar una dosis más alta. Debe presentarse evidencia que indique que la exposición del metabolito reflejará al compuesto original y que la formación del metabolito no es saturada a dosis terapéuticas. [27]

Es importante establecer en el protocolo la entidad química que será analizada en las muestras. Puede ser necesaria la medición de la concentración de un metabolito en lugar del compuesto original en las siguientes situaciones:

- La sustancia a estudiar es un profármaco.
- La concentración del compuesto original es muy baja para permitir una medición analítica confiable o cuando el compuesto original es inestable en la matriz biológica.
- Algunos profármacos pueden presentar bajas concentraciones plasmáticas y eliminarse rápidamente. En esta situación se acepta demostrar BE para el metabolito principal sin medir el compuesto original. [27,31]

Cuando se miden los metabolitos, el periodo de lavado y los tiempos de muestreo pueden requerir un ajuste para la caracterización adecuada de la farmacocinética del metabolito. [31]

3) Estudios de enantiómeros. Los enantiómetros deben medirse individualmente cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

- Los enantiómeros exhiben distintas farmacocinéticas.
- Los enantiómeros exhiben diferencias pronunciadas en su farmacodinámica.
- La relación de exposición (AUC) de los enantiómeros es modificada por una diferencia en la velocidad de absorción.

Los enantiómeros deben ser medidos individualmente si las condiciones anteriores se cumplen o son desconocidas. Si un enantiómero es farmacológicamente activo y el otro es inactivo o presenta una baja contribución a la actividad, es suficiente demostrar BE para el enantiómero activo. [27]

4) Estudio de sustancias endógenas. Si la sustancia a estudiar es endógena, los cálculos de los parámetros farmacocinéticos deben realizarse utilizando una corrección de la línea base para que los parámetros farmacocinéticos calculados hagan referencia a las concentraciones adicionales provistas por el tratamiento. Puede considerarse la administración de dosis supra terapéuticas, siempre que la dosis sea bien tolerada, de modo que las concentraciones adicionales sobre la línea base puedan ser determinadas confiablemente. [27]

Si la detección posterior a la administración de distintas dosis de una sustancia endógena en particular no se ha establecido previamente, debe demostrarse en un estudio piloto, utilizando diferentes dosis de la formulación de referencia para asegurar que la dosis utilizada para la comparación de BE es sensible para detectar diferencias potenciales entre formulaciones. [27]

El método exacto para la corrección de la línea base debe ser especificado y justificado en el protocolo del estudio. En general, se prefiere el método de corrección sustractiva de la línea base, en donde la sustracción se hace con la media de concentraciones endógenas previas a la dosis o la sustracción de las concentraciones individuales endógenas previas a la dosis. En casos raros, donde se observan incrementos sustanciales sobre la línea base, puede no necesitarse una corrección. [27]

La línea base es determinada de 2 – 3 muestras tomadas antes de administrar el medicamento. En otros casos puede ser necesario muestrear a intervalos regulares por 1 -2 días previo a la administración del medicamento para tomar en cuenta las fluctuaciones de la línea base endógena debido a los ritmos circadianos. [27]

Debe tenerse extremo cuidado para asegurar que el periodo de lavado es de duración adecuada, ya que no puede evaluarse un efecto de arrastre. [27]

f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. El análisis estadístico de un estudio de BE debe demostrar que una diferencia clínica significativa en biodisponibilidad, entre el producto de referencia y el producto a evaluar, es poco probable. Los procedimientos estadísticos deben ser especificados en el protocolo antes que inicie la recolección de los datos. Debe contarse con una persona responsable del análisis estadístico con experiencia en bioestadística y manejo del software utilizado. [15,31]

Los parámetros farmacocinéticos no deben ser ajustados para diferencias en el ensayo del contenido de los lotes de referencia y de prueba. En casos excepcionales, cuando no se encuentra un lote de referencia que contenga menos del 5% de diferencia de contenido del producto de prueba, se acepta la corrección del contenido. [27]

Los parámetros farmacocinéticos en consideración deben analizarse utilizando el análisis de varianza (ANOVA). Los términos utilizados son la secuencia, sujeto dentro de la secuencia, periodo y formulación. Los efectos fijos, en lugar de los efectos aleatorios, se deben usar para todos los términos. No es aceptable un análisis no paramétrico. [27]

El objetivo general es construir un intervalo de confianza del 90% y alcanzar una conclusión de bioequivalencia farmacocinética si este intervalo se encuentra dentro de los límites establecidos. El intervalo de confianza en la escala transformada logarítmicamente es obtenido del modelo ANOVA, este intervalo de confianza es transformado de regreso para obtener los intervalos de confianza deseados para la razón en la escala original. [27,31]

La evaluación de BE es basada en este intervalo de confianza para la relación de las medias de población geométrica (estudio/referencia) de los parámetros en consideración. Los antilogaritmos de los límites de confianza obtenidos constituyen el intervalo de confianza al 90% para la tasa de medias geométricas entre el producto a evaluar y el producto de referencia. El mismo procedimiento debe ser utilizado en estudios de estado estacionario y en estudios en orina. Este método es equivalente a dos ensayos unilaterales con la hipótesis nula de bioinequivalencia al 5% de nivel de significancia. Los procedimientos deben conducir a un esquema de decisión simétrico con respecto a las dos formulaciones (que conduzca a la misma decisión si el producto a evaluar es comparado con el producto de referencia o viceversa). [27,31]

Todos los parámetros dependientes de la concentración (por ejemplo la AUC y la C_{max}) deben ser transformados logarítmicamente utilizando logaritmos naturales o de base 10. La decisión sobre el uso del tipo de logaritmo debe ser consistente y declarada en el informe. [31]

Para t_{max} debe presentarse estadística descriptiva. Si t_{max} es sujeto de análisis estadístico, este debe ser basado en métodos no paramétricos y debe ser aplicado a los datos no transformados. Deben tomarse un número suficiente de muestras alrededor de la concentración máxima para mejorar la exactitud del t_{max} estimado. Para los parámetros que describen la eliminación únicamente debe presentarse estadística descriptiva. [31]

Si la distribución de los datos transformados logarítmicamente no es normal, pueden considerarse métodos no paramétricos. La justificación del uso intencionado de estos métodos debe ser incluido previamente en el protocolo. [31]

El análisis estadístico debe tomar en cuenta las fuentes de variación de las cuales se puede asumir razonablemente que tendrán un efecto en la variable de respuesta. Los métodos para identificar y manejar los posibles datos atípicos deben ser especificados en el protocolo. Debe buscarse y discutirse una explicación médica o farmacocinética para ese tipo de observaciones. Como los valores atípicos pueden ser indicativos de falla del producto, la eliminación de estos está fuertemente desaconsejada. [27,31]

1) Efectos de arrastre. No se considera relevante un ensayo para efecto de arrastre y ninguna decisión sobre el análisis debe hacerse basada en dicho ensayo. El potencial del efecto de traspaso puede ser dirigido por el examen de las

concentraciones plasmáticas previo al tratamiento del periodo dos. Si hay algún sujeto para el cual la concentración previa a la dosis es mayor que el 5% de la C_{max} , el valor para ese sujeto en ese periodo, en análisis estadístico debe ser llevado a cabo excluyendo la información de ese sujeto para ese periodo. En un ensayo de dos periodos, se remueve al sujeto del análisis. El ensayo no será aceptable si esta exclusión resulta en la evaluación de menos de 12 sujetos. Este enfoque no aplica a sustancias endógenas. [27]

2) Diseño de dos etapas. Es aceptable el uso de un enfoque con dos etapas cuando se busca demostrar BE. Un grupo inicial de sujetos puede ser tratado y su información analizada. Si la BE no ha sido demostrada, puede ser reclutado un nuevo grupo y combinar los resultados de ambos grupos en el análisis final. Si este enfoque es adoptado, deben tomarse las acciones apropiadas para preservar el error de tipo I del experimento y el criterio para detener el estudio deben estar claramente definidos antes de iniciar el estudio. El análisis de la primera etapa debe ser tratado como un análisis provisional y ambos análisis conducidos a niveles de significancia ajustados (con el intervalo de confianza con una cobertura de probabilidad ajustada la cuál será mayor que 90%). Por ejemplo, serán aceptables si se utiliza un intervalo de confianza del 94.12% para ambos análisis. El plan de utilizar un enfoque de dos etapas debe estar especificado previamente en el protocolo con los niveles de significancia ajustados para utilizar en cada análisis. Cuando se analizan los datos combinados de dos etapas, debe ser incluido un término por etapa del modelo ANOVA. [27]

3) Aplicación de área bajo la curva truncada en determinación de BE. En general, en un estudio de BE deben realizarse determinaciones plasmáticas durante un periodo de tiempo equivalente a 3 veces la vida media después de la administración del medicamento. Los fármacos potentes se encuentran a bajas concentraciones en el plasma y necesitan de equipo sofisticado para su determinación. [31]

Cuando se determina la BE de formulaciones de liberación inmediata, la porción más importante de la curva concentración – tiempo, es la que comprende desde el inicio hasta el final de la absorción. La fase de eliminación no demuestra diferencias entre formulaciones. El área truncada comprende 4 veces el t_{max} y su extrapolación hasta el infinito. Se sugiere que en formulaciones de liberación inmediata no es necesario tomar muestras de sangre después de 4 veces el t_{max} . Existen dos ventajas del uso del área truncada bajo la curva:

- Las muestras de sangre pueden agruparse alrededor del t_{max} para dar una mayor precisión en la estimación de t_{max} y C_{max} .
- No se requiere alta sensibilidad del ensayo para definir la fase de eliminación. [31]

La aplicación del enfoque del AUC truncada merece consideración especial en los siguientes casos:

- Cuando se presentan bajas concentraciones en la porción terminal de la curva de concentración plasmática versus tiempo, el cuál puede no ser cuantificable por medio de un método analítico validado, sensible y adecuado.
- Para productos que contienen fármacos con largas vidas medias. [31]

4) Razones de exclusión del análisis estadístico. Debe ser planificado que todos los sujetos tratados deben incluirse en el análisis aunque no haya ningún abandono. No es aceptable tener un protocolo que especifique que se incluirán sujetos de reemplazo en el análisis con el objetivo de sustituir a otro sujeto que ha sido excluido. [27]

Todos los sujetos deben ser observados y tratados por las mismas reglas para una evaluación imparcial. Las reglas deben ser independientes del tratamiento o el resultado y la exclusión debe ejecutarse antes del bioanálisis. Entre las razones para exclusión de un sujeto en un periodo en particular son el uso de otros medicamentos concomitantemente y eventos como vómitos o diarrea que pueden producir mediciones inexactas. [27]

Los criterios de exclusión del análisis estadístico deben presentarse en el protocolo. La exclusión de información no puede basarse exclusivamente en el análisis estadístico o en razones farmacocinéticos porque impide distinguir los efectos de la formulación de otros efectos que influyen la farmacocinética. Las excepciones son:

a) Sujetos con falta de concentración medible o concentraciones plasmáticas muy bajas para el producto de referencia. Se considera concentración muy baja si el AUC es menor al 5% de la media geométrica del AUC del producto de referencia. La exclusión de estos datos por este motivo será aceptada en casos excepcionales y se puede cuestionar la validez del estudio.

b) Sujetos que no cuenten con líneas basales de cero, o sea, más del 5% de la C_{max} . Esta información debe ser excluida del cálculo para determinar BE. [27]

El primer inciso puede ser el resultado de incumplimiento del sujeto y el segundo por una duración insuficiente del periodo de lavado. Estos sucesos pueden ser evitados revisando la boca del paciente después de la administración del medicamento y estimando un periodo de lavado adecuado. Las muestras de los sujetos excluidos del análisis estadístico deben ser evaluadas y presentadas en los resultados. [27]

Los sujetos no deben ser excluidos del análisis estadístico si la $AUC_{(0-t)}$ cubre menos del 80% de la $AUC_{(0-\infty)}$, pero si esto ocurre en más del 20% de las observaciones debe discutirse la validez del estudio. Esto no aplica si el periodo de muestreo es de 72 horas o más y la $AUC_{(0-72)}$ es utilizada en lugar de $AUC_{(0-t)}$. [27]

g. COMBINACIONES DE DOSIS FIJA. Si la bioequivalencia farmacocinética es evaluada por estudios *in vivo*, se deben utilizar los mismos principios generales para el diseño del estudio. El producto a evaluar debe ser comparado con un producto de referencia equivalente. Cuando no hay un producto de referencia disponible en el mercado, pueden utilizarse varios productos de referencia que contengan los fármacos por separado. Los tiempos de muestreo deben ser escogidos de forma que todos los fármacos puedan evaluarse adecuadamente. El método bioanalítico debe ser validado para todos los fármacos. Los análisis estadísticos deben incluir los datos obtenidos de todos los fármacos. Los intervalos de confianza del 90% de todos los fármacos deben estar dentro de los límites de aceptación. [31]

h. LÍMITES DE ACEPTACIÓN. En general, en los estudios para determinar BE los parámetros a analizar son el $AUC_{(0-t)}$ y la C_{max} . Para estos parámetros, el intervalo de confianza del 90%, para la relación del producto de estudio y el de referencia, debe estar contenido dentro del intervalo de aceptación de 80.00 – 125.00 % (los datos deben estar transformados logarítmicamente). Para estar adentro del intervalo el límite más bajo debe ser mayor o igual a 80.00% cuando se redondea a dos decimales y el límite superior debe ser menor o igual a 125.00% cuando se redondea a dos decimales. En el caso del AUC, si el rango terapéutico es particularmente estrecho, el criterio de aceptación necesita ser reducido basado en una justificación clínica. Un rango mayor puede ser aceptable en casos excepcionales si existe una justificación clínica. Debido a que C_{max} es una medida con mayor variabilidad, un rango más amplio puede ser aceptable en algunos casos. El rango utilizado tiene que ser definido prospectivamente y debe justificarse tomando en cuenta consideraciones de seguridad y eficacia. La evaluación estadística de t_{max} es de importancia solo si es relevante el rápido inicio de acción o si existe preocupación por efectos adversos. Si es necesario evaluar t_{max} , no debe haber diferencia aparente en la mediana del t_{max} y su variabilidad entre el producto de referencia y el de prueba. [6,27,31]

Para determinar BE de formulaciones de liberación inmediata en el estado estacionario, deben analizarse $AUC_{(0-T)}$ y $C_{max,ss}$, utilizando el mismo intervalo de aceptación que en el caso de C_{max} . En caso de utilizar información en orina, debe analizarse $Ae_{(0-t)}$ y R_{max} utilizando los mismos criterios de aceptación utilizados para $AUC_{(0-t)}$ y C_{max} respectivamente. [27]

1) Fármacos con índice terapéutico estrecho. En casos específicos de productos con un índice terapéutico estrecho, el intervalo de aceptación para AUC debe ser disminuido a 90.00 – 111.11%. Cuando la C_{max} es de particular importancia para la seguridad, eficacia o monitoreo del nivel del fármaco, el intervalo de aceptación también debe disminuirse a los valores anteriores. Deben tomarse en cuenta consideraciones clínicas para definir si un fármaco es de estrecho índice terapéutico. [27]

2) Fármacos con alta variabilidad. Los medicamentos altamente variables son los que presentan una variabilidad intra-sujeto mayor del 30% para un parámetro. Generalmente son fármacos seguros y sus curvas dosis-respuesta son poco pronunciadas. Puede utilizarse un número elevado de sujetos para alcanzar un poder estadístico adecuado. Si se sospecha que un medicamento puede ser considerado como altamente variable en su tasa y grado de absorción, puede llevarse a cabo un estudio de diseño cruzado replicado. [27,31]

Sólo después de presentar una justificación bien fundamentada, es posible la ampliación de los límites de equivalencia, tomando en cuenta aspectos importantes como la categoría terapéutica del fármaco. Si este es el caso, el criterio de aceptación para C_{max} puede ser extendido hasta un máximo de 69.84 – 143.19%. Para ampliar el criterio de aceptación, el estudio de BE debe ser una réplica del diseño en donde ha sido demostrado que la variabilidad intra-sujeto para C_{max} del compuesto de referencia es mayor al 30%. Se debe justificar que la variabilidad intra-sujeto calculada es un estimado confiable y que no es resultado de valores atípicos. La solicitud para ampliar el intervalo debe ser especificada prospectivamente en el protocolo. [27,31]

El grado de estrechamiento está definido con base en la variabilidad intra-sujeto observada en el estudio de BE utilizando una escala de la media de bioequivalencia de acuerdo a:

$$[S, L] = \exp [\pm k * s_{WR}]$$

Donde S es el límite superior del rango de aceptación, L es el límite inferior del rango de aceptación, k es la constante regulatoria de 0.760 y s_{WR} es la desviación estándar intra-sujeto de los valores de C_{max} del producto de referencia transformados logaritmicamente.

La siguiente tabla muestra ejemplos de cómo los distintos niveles de variabilidad pueden llevar a diferentes límites de aceptación. [27]

Tabla 7: Niveles de variabilidad intra sujeto

%CV* intra-sujeto	Límite inferior	Límite superior
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥ 50	69.84	143.19

$$\% CV = 100$$

Fuente: World Health Organization. 2006. WHO Technical Report Series. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Fortieth Report. Geneva. 461 págs.

La relación de la media geométrica debe quedar dentro del rango de aceptación convencional 80.00 – 125.00%. La posibilidad de ampliar el criterio de aceptación basada en la variabilidad intra-sujeto no aplica al AUC, en donde el rango de aceptación debe permanecer en 80.00 – 125.00% a pesar de la variabilidad. Es aceptable aplicar un esquema cruzado de 3 o 4 periodos en la réplica del diseño del estudio. [27]

i. PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN. El reporte final debe contener la información completa del protocolo, la realización y la evaluación de acuerdo a las buenas prácticas clínicas. El reporte debe ser lo suficientemente detallado para permitir que el análisis farmacocinético y estadístico sea repetido y no debe haber discrepancia entre los resultados establecidos en el reporte y los datos en bruto. Todas las desviaciones del protocolo deben ser reportadas. La información que debe presentarse es la siguiente: [27,31]

- 1) Identificación del estudio
 - Nombre del estudio
 - Fecha de emisión del informe final
 - Nombre del laboratorio fabricante del medicamento de prueba
 - Autorizado a realizar el estudio
 - Nombre y firma del investigador principal
 - Nombre y firma del coordinador del estudio
 - Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad
 - Lugar de estudio y periodo de su ejecución. [27]

- 2) Resumen del estudio

El resumen debe incluir el objetivo del estudio, la metodología empleada, los resultados obtenidos y las conclusiones. [27]

3) Medicamentos incluidos en el estudio

- Evidencia de la elección del producto de referencia.
- Datos del producto de referencia como nombre, concentración, forma farmacéutica, composición, número de lote, fabricante, fecha de vencimiento y país de compra.
- Nombre y la composición del producto a evaluar utilizado en el estudio. Incluir el tamaño de lote, número de lote, fecha de manufactura y fecha de vencimiento.
- Certificados de análisis del producto a evaluar y del producto de referencia utilizados en el estudio (incluir uniformidad de unidades de dosificación y los perfiles de disolución comparativos).
- Declaración firmada confirmando que el producto evaluado es idéntico al producto sometido para aprobación de registro sanitario. [27,31]

4) Sección clínica

- Resumen
- Descripción del diseño
- Sujetos incluidos y excluidos
- Resultados de la historia clínica y pruebas de laboratorio previos y posteriores al estudio.
- Reportes de caso
- Desviaciones al protocolo
- Informe del responsable de aseguramiento de calidad
- Discusión y bibliografía

5) Sección bioanalítica

- Resumen
- Descripción de la muestra biológica
- Descripción del método bioanalítico.
- Reporte de validación del método bioanalítico. El reporte bioanalítico debe incluir información de la calibración y muestras de control de calidad. Incluir un número representativo de cromatogramas u otra información en

bruto que cubra el rango entero de calibración, muestras de control de calidad y las muestras del estudio clínico.

- Descripción del análisis de las muestras
- Reanálisis de muestras
- Resultados tabulados para cada formulación de todas las concentraciones medidas en cada sujeto y el tiempo de muestreo tabulados para cada formulación. Incluir el resumen estadístico como la media geométrica, mediana, media aritmética, desviación estándar, coeficiente de variación, mínimo y máximo. También deben presentarse las tablas de análisis de varianza.
- Curvas individuales de concentración plasmática – tiempo en escala lineal/lineal y logarítmica/lineal.
- Corridas analíticas de todos los estándares de calibración y las muestras de control de calidad de la respectiva corrida. Incluir todos los cromatogramas de por lo menos el 20% de los sujetos y los patrones de calibración.
- Los resultados deben presentar la fecha de la corrida analítica, sujeto, periodo, producto administrado, tiempo entre la administración y el muestreo.
- Todos los datos individuales y los resultados, incluyendo información de los sujetos que abandonaron o se retiraron del estudio. Si está disponible, la información farmacocinética de estos sujetos debe ser presentada, pero no se debe incluir en el resumen estadístico. Cualquier supresión de información debe ser justificada. Si se han llevado múltiples estudios para una formulación en particular a una concentración específica y algunos estudios han demostrado BE y otros no, el cuerpo de evidencia debe considerarse como un todo. Únicamente estudios relevantes necesitan ser considerados. La existencia de un estudio que demuestre BE no significa que los estudios que no la demuestren puedan ser ignorados. Se deben discutir los resultados y justificar que se ha demostrado BE. Alternativamente, puede ser relevante presentar una combinación de todos los estudios en adición al estudio individual. No es aceptable poner en común los estudios que fallaron para demostrar BE en ausencia de un estudio que la demostró.

- Informe del responsable de aseguramiento de calidad
- Discusión y bibliografía [27,31]

6) Sección farmacocinética

- Resumen
- Especificación del método utilizado para derivar los parámetros farmacocinéticos de los datos en bruto. Para los parámetros farmacocinéticos que fueron analizados estadísticamente, debe presentarse el punto estimado y el intervalo del 90% de confianza para la proporción de los productos de prueba y de referencia. Si los métodos estadísticos aplicados se desvían de los especificados en el protocolo, las razones de la desviación deben ser indicadas.
- El número de puntos de la fase terminal logarítmica – lineal utilizados para estimar la tasa terminal constante (la cual es necesaria para un estimado confiable de AUC_{∞}).
- Datos individuales y estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos (incluir los parámetros que describen la eliminación)
- Gráficas de concentración plasmática – tiempo en escala logarítmica y aritmética.
- Descripción de resultados de concentración de acuerdo al tiempo y formulación en escala logarítmica y aritmética.
- Análisis de varianza
- Determinación de bioequivalencia
- Informe del responsable de aseguramiento de calidad
- Discusión y bibliografía [27,31]

7) Sección de resultados in vitro (para comparación de perfiles de disolución)

- Descripción e identificación de la muestra
- Descripción del método estadístico para comparar los perfiles de disolución
- Descripción de los perfiles de disolución (condiciones de disolución, medios utilizados, tiempos de muestreo)
- Método de análisis e informe de validación
- Resultados del perfil de disolución con valores en porcentaje, promedio, desviación estándar, coeficiente de

variación, valor máximo y valor mínimo.

- Gráficas
- Evaluación de la semejanza de los perfiles
- Discusión y bibliografía

8) Informe del monitor

NOTA: Si un producto ha sido reformulado o el método de manufactura ha sido modificada de forma que impacte en la biodisponibilidad, se requiere un estudio de BE *in vivo*, a menos que se justifique lo contrario. En casos donde se ha establecido un nivel aceptable de correlación entre el desempeño *in vivo* y la disolución *in vitro*, los requerimientos para demostrar BE pueden ser por medio de perfiles de disolución del nuevo producto con el que fue aprobado inicialmente, al utilizar las mismas condiciones empleadas para establecer la correlación. [27]

5. OTROS TIPOS DE ESTUDIOS IN VIVO

a. ESTUDIOS FARMACODINÁMICOS. Los estudios farmacodinámicos no se recomiendan para medicamentos de administración oral cuando el fármaco es absorbido a la circulación sistémica y puede utilizarse un enfoque farmacocinético para evaluar bioequivalencia. Un estudio farmacodinámico presenta más variabilidad que un estudio farmacocinético, por lo cual es necesario un número mayor de sujetos para alcanzar un adecuado poder estadístico. [31]

Los estudios farmacodinámicos son necesarios para establecer BE si el análisis cuantitativo del fármaco o su metabolito, en plasma o en orina, no puede ser llevado a cabo con suficiente sensibilidad y exactitud. Además son requeridos si la medida de la concentración del fármaco no puede ser utilizada como punto final para demostrar seguridad o eficacia. Pueden ser apropiados para productos de administración tópica y para formas farmacéuticas inhaladas. [31]

Requisitos para evaluación de BE por medio de un estudio farmacodinámico:

- La respuesta medida debe ser un efecto farmacológico o terapéutico relevante que demuestre seguridad o eficacia.
- La metodología debe ser validada para precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad.

- Tanto el producto a evaluar como el producto de referencia, no deben producir una respuesta máxima en el curso del estudio, ya que sería imposible detectar diferencias entre formulaciones en dosis que provoquen el efecto máximo o casi el efecto máximo. Puede ser parte del diseño una investigación entre la relación dosis – respuesta.
- La respuesta debe ser medida cuantitativamente en condiciones de doble ciego, y registrar por medio de un instrumento los resultados de las mediciones para proveer un historial de los eventos farmacodinámicos. Cuando dichas mediciones no son posibles, pueden registrarse escalas visuales análogas. Si la información se limita a mediciones cualitativas debe utilizarse un análisis estadístico especial.
- Los sujetos deben ser evaluados previo al estudio y asegurar la exclusión de sujetos que no presentarán una respuesta adecuada.
- Cuando puede ocurrir un efecto placebo importante, este debe considerarse previamente en el diseño del estudio. Una alternativa es incluir una tercera fase administrando placebo.
- La naturaleza de la patología debe ser considerada en el diseño del estudio. El estado basal o inicial debe ser reproducible.
- Se recomienda utilizar un diseño de estudio cruzado. [31]

En estudios donde puedan registrarse continuamente las variables, el tiempo que transcurre para observar una intensidad de la acción del fármaco puede ser descrito como un estudio de medición de concentraciones plasmáticas. (Utilizando intensidad del efecto versus tiempo, en lugar de concentración plasmática versus tiempo). [31]

Las consideraciones estadísticas para los estudios farmacodinámicos son las mismas que las utilizadas en los estudios farmacocinéticos. Sin embargo, debe considerarse la posibilidad de que no exista linealidad entre la dosis y el área bajo la curva efecto – tiempo, por lo que debe realizarse una corrección como lo es la transformación logarítmica de los datos. Los rangos de aceptación para la determinación de BE deben ser evaluados caso por caso y definidos previamente en el protocolo. [31]

b. ESTUDIOS CLÍNICOS. La evaluación de BE de elección es por medio de estudios farmacocinéticos, ya que los estudios clínicos análogos son menos sensibles. En algunas circunstancias los datos de concentración plasmática – tiempo no son adecuados para evaluar BE entre dos formulaciones. Aunque en algunos casos los estudios farmacodinámicos pueden ser una herramienta adecuada para establecer BE, en otros casos estos no pueden llevarse a cabo por la falta de parámetros

farmacodinámicos significativos que puedan ser medidos. En estas circunstancias es necesario realizar un estudio clínico para demostrar BE entre dos formulaciones. [31]

En los estudios clínicos se requiere un gran número de sujetos para alcanzar un poder estadístico adecuado. Por ejemplo, se ha calculado que se requieren 8600 pacientes en un estudio para detectar un incremento del 20% de una respuesta a un fármaco comparado con un placebo. También se ha calculado que se requieren 2600 pacientes con infarto al miocardio para mostrar un 16% de reducción del riesgo. Una comparación de dos formulaciones con el mismo fármaco basada en tales puntos finales, requerirá un número mayor de sujetos. [31]

Los estudios clínicos utilizan los mismos parámetros estadísticos que los estudios farmacocinéticos, aunque el número de sujetos es mucho mayor. [31]

Requisitos para evaluación de BE por medio de un estudio clínico:

- El tamaño de los rangos de aceptación debe ser definido caso por caso considerando las condiciones clínicas específicas de cada fármaco (por ejemplo el curso natural de la enfermedad, la eficacia del tratamiento y el parámetro objetivo escogido).
- El método estadístico utilizado actualmente es el enfoque del intervalo de confianza. El objetivo es descartar la posibilidad que el producto evaluado sea inferior al producto de referencia por más de lo especificado. Puede ser apropiado un intervalo de confianza unilateral para la evaluación de seguridad o eficacia. Los intervalos de confianza pueden derivarse de métodos paramétricos y no paramétricos.
- Cuando sea posible incluir un placebo en el estudio.

En algunos casos es importante incluir puntos finales de seguridad en las evaluaciones.

[31]

6. ESTUDIOS *IN VITRO*

a. ASPECTOS GENERALES DE LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN RELACIONADOS CON BE. Los estudios de disolución son de utilidad para los siguientes propósitos:

- 1) Demostrar la calidad del producto.
 - Evidenciar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de los lotes del producto a evaluar en los estudios de bioequivalencia y estudios clínicos piloto.
 - Demostrar la consistencia en la fabricación.

- Obtener información del producto de referencia utilizado en los estudios de bioequivalencia y estudios clínicos piloto.
- 2) Demostrar bioequivalencia
- Para demostrar, en ciertos casos, la semejanza entre diferentes formulaciones de un fármaco y el producto de referencia (bioexención).
 - Para investigar la consistencia de los lotes de los productos (de referencia y de evaluación) a ser usados en el estudio *in vivo*.

[27]

b. ENSAYOS DE DISOLUCIÓN *IN VITRO* COMPLEMENTARIOS A ESTUDIOS DE BE. Deben reportarse los resultados de ensayos de disolución *in vitro* a tres diferentes buffers (generalmente pH 1.2, 4.5 y 6.8) y el medio que se utilizará para la liberación el producto, obtenidos de los lotes de los productos de prueba y de referencia que fueron utilizados en el estudio de BE. Formas farmacéuticas particulares como las tabletas orodispersables pueden requerir investigaciones utilizando diferentes condiciones experimentales. Los resultados deben ser reportados como perfiles del porcentaje de la cantidad etiquetada disuelta versus tiempo, mostrando los valores medios y el resumen de estadística. [27]

c. DETERMINACIÓN DE SEMEJANZA EN LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN. Los perfiles de disolución y las conclusiones obtenidas de sus resultados son consideradas válidas si el perfil de disolución ha sido caracterizado satisfactoriamente utilizando un número suficiente de tiempos de muestreo.

Cuando más del 85% del fármaco es disuelto en 15 minutos, en tres medios, utilizando los ensayos recomendados, los perfiles de disolución pueden ser aceptados como similares sin evaluación matemática adicional. [27,31]

La semejanza en la disolución puede ser determinada utilizando el factor de estadístico de semejanza f_2 de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$f_2 = \frac{100}{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{R_i - T_i}{T_i} \right|}$$

En esta ecuación f_2 es el factor de semejanza, n es el número de tiempos de muestreo, $R(t)$ es el porcentaje medio del fármaco del producto de referencia disuelto al tiempo t después de iniciar el estudio, $T(t)$ es el porcentaje medio del fármaco del producto a evaluar disuelto al tiempo t después de iniciar el estudio. Para ambos productos, el porcentaje de disolución debe ser determinado. [27]

La evaluación del factor de semejanza está basada en las siguientes condiciones:

- La existencia de mínimo tres puntos de muestreo excluyendo el cero.
- Los tiempos de muestreo deben ser los mismos para ambas formulaciones.
- Deben haber 12 valores individuales para cada tiempo de muestreo para cada formulación.
- Debe considerarse un máximo de un punto de muestreo después del 85% de disolución del fármaco del producto de referencia.
- La desviación estándar relativa o el coeficiente de variación de cualquier producto debe ser menor a 20% para el primer punto de muestreo y menor a 10% del segundo al último punto de muestreo. [27,31]

Al realizar los perfiles de disolución se debe tomar en cuenta el volumen de la muestra extraída para el cálculo del porcentaje disuelto. Si el volumen extraído no es reemplazado, la muestra no puede ser mayor al 10% del medio de disolución. Un valor de f_2 entre 50 y 100 sugiere que los dos perfiles de disolución son similares. [15,27]

d. SISTEMA DE CALSIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA (BCS). El BCS está basado en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal del fármaco. El fármaco está clasificado en cuatro clases:

Tabla 8: Clasificación biofarmacéutica

Clase	Alta Solubilidad	Baja Solubilidad	Alta Permeabilidad	Baja Permeabilidad
I	X		X	
II		X	X	
III	X			X
IV		X		X

Fuente: World Health Organization. 2006. WHO Technical Report Series. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Fortieth Report. Geneva. 461 págs.

e. BIOEXENCIÓN BASADA EN EL SISTEMA BCS

1) Características del fármaco. La disponibilidad del fármaco puede ser fuertemente dependiente de la formulación y el método de manufactura en caso que el fármaco se altamente permeable. Por otro lado, la disponibilidad puede ser dependiente de las propiedades de permeabilidad en el caso de fármacos altamente solubles. [31]

La bioexención puede aplicarse cuando el fármaco es idéntico en el producto de referencia y el de evaluación (clase I y en algunos casos clase III). Puede ser aplicable también si el producto de referencia contiene diferentes sales que pertenecen a la clase I. La bioexención no es aplicable cuando el producto a evaluar contiene un éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados diferentes del producto de referencia, ya que estas diferencias pueden conducir a diferentes biodisponibilidades no deducibles por el concepto de bioexención. El fármaco no debe presentar un índice terapéutico estrecho. [27,31]

El perfil de **solubilidad - pH** del fármaco debe ser determinado y discutido. El fármaco se considera altamente soluble si la dosis más alta administrada en una formulación de liberación inmediata, es disuelta completamente en 250ml en buffers en el rango de pH de 1 a 7.5 a $37 \pm 1^\circ$ C. Se requiere investigar en por lo menos 3 valores de pH (de preferencia 1.2, 4.5 y 6.8) y adicionalmente en el valor del pK_a , si se encuentra dentro del rango especificado de valores de pH. Realizar las determinaciones por triplicado. Debe verificarse el pH de la solución antes y después de agregar el fármaco. Si hay degradación del fármaco debida al pH, debe reportarse. [27,31]

Un fármaco se considera altamente **permeable** cuando la absorción en humanos es $\geq 85\%$, basada en una determinación de un balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa. Un método alternativo para determinar la permeabilidad de un fármaco puede ser la perfusión intestinal *in vivo* en humanos. [31]

Se considera **absorción** completa cuando la medición del grado de absorción es $\geq 85\%$. La completa absorción generalmente está relacionada con la alta permeabilidad. La absorción completa de un fármaco debe ser justificada en base a investigaciones confiables en humanos. La información de los estudios de biodisponibilidad absoluta o de balance de masas puede utilizarse como apoyo. [27]

2) Características del medicamento. La disolución *in vitro* debe ser investigada dentro del rango de pH 1 – 6.8 (por lo menos a pH 1.2, 4.5 y 6.8). Pueden

ser requeridas investigaciones adicionales a valores de pH donde el fármaco presenta una mínima solubilidad. [27]

Es aconsejable investigar más de un lote del producto de referencia y el producto en evaluación. Se recomienda utilizar 12 unidades del producto para cada experimento. Las condiciones usuales son:

- a) Aparato: paletas o canastas
- b) Volumen del medio de disolución: 900 ml o menos
- c) Temperatura del medio de disolución: $37 \pm 1^\circ \text{C}$
- d) Agitación: paletas – 75 rpm, canastas – 100 rpm
- e) Horario de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos
- f) Buffers
 - pH 1.0 – 1.2: usualmente HCl 0.1N o simulado de fluido gástrico (SGF) sin enzimas
 - pH 4.5: buffer de acetato o simulado de fluido intestinal (SIF) sin enzimas
 - pH 6.8: buffer de fosfatos o simulado de fluido intestinal (SIF) sin enzimas
- g) Otras condiciones: no agregar surfactantes. En caso de cápsulas de gelatina o tabletas con recubrimiento de gelatina el uso de enzimas puede ser aceptable. [27,31]

Los medicamentos se consideran de disolución muy rápida cuando más del 85% de la cantidad etiquetada es disuelta en 15 minutos. En casos donde esto es asegurado para el producto de referencia y el producto en evaluación, la semejanza de los perfiles de disolución puede ser aceptada como demostración sin ningún cálculo matemático. [27]

La ausencia de diferencias relevantes debe ser demostrada en casos donde se necesitan más de 15 minutos pero no más de 30 minutos para alcanzar casi la completa disolución (por lo menos 85% de la cantidad etiquetada). El ensayo de f_2 u otros ensayos deben ser utilizados para demostrar semejanza del perfil de disolución de los medicamentos de referencia y de evaluación. [27]

3) Excipientes. Aunque el impacto de los excipientes sobre la biodisponibilidad es considerado poco probable, no puede ser completamente excluido. Por lo tanto, incluso en los fármacos de clase I, es aconsejable utilizar cantidades similares de los mismos excipientes en la composición del producto a evaluar que las utilizadas en el producto de referencia. Si la bioexención es aplicada para fármacos de

clase III, los excipientes deben ser cualitativamente los mismos y cuantitativamente muy similares para excluir efectos de transporte en la membrana. [27]

Como regla general, para fármacos de clase I y III, deben utilizarse excipientes en cantidades usuales y deben considerarse y discutirse las posibles interacciones que afectan la biodisponibilidad del fármaco y las características de solubilidad. Se requiere una descripción de la función de los excipientes y justificar si la cantidad de cada excipiente se encuentra dentro del rango normal de uso. Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad (sorbitol, manitol, lauril sulfato de sodio u otros surfactantes) deben ser identificados y considerar su impacto en la motilidad gastrointestinal, en la susceptibilidad de interacciones con el fármaco, en la permeabilidad del fármaco y en la interacción con el transporte de la membrana. [27]

Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad deben ser cualitativamente y cuantitativamente los mismos en el producto a evaluar y en el producto de referencia. Para evidenciar que cada excipiente contenido en la formulación del producto a evaluar no afecta la motilidad gastrointestinal u otros procesos que afecten la absorción puede utilizarse la siguiente información:

- El excipiente está presente en el producto de referencia o en otros productos que contienen el mismo fármaco, los cuáles han tenido autorización para su comercialización en países que participan en la ICH o en países asociados.
- El excipiente está presente en el producto a evaluar en una cantidad similar al producto de referencia o el excipiente está presente en el producto a evaluar en una cantidad típicamente utilizada para ese tipo de forma farmacéutica. [27,31]

Mientras más cercana esté la composición del producto a evaluar de la composición del producto de referencia, existe menor riesgo de tomar una decisión inapropiada de equivalencia utilizando el BCS. [31]

4) Requisitos de bioexención basada en el sistema BCS. La bioexención basada en BCS es aplicable para productos de liberación inmediata si el medicamento cumple con los siguientes requisitos:

- a) El fármaco ha probado exhibir alta solubilidad y completa absorción (clase I).
- b) Se han demostrado características de disolución *in vitro* muy rápida (>85% en 15 minutos) o disolución rápida (>85% en

30 minutos) en el producto de referencia y en el producto a evaluar.

- c) Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad son cualitativamente y cuantitativamente los mismos. En general, se prefiere el uso de los mismos excipientes en cantidades similares.
- d) El fármaco no presenta un índice terapéutico estrecho y es absorbido en el intestino delgado.
- e) Los perfiles de disolución del producto a evaluar y el producto de referencia son similares (f_2) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

[27,31]

La bioexención también puede ser aplicable si se cumplen los siguientes 3 requisitos:

- f) El fármaco ha probado exhibir alta solubilidad y limitada absorción (clase III).
- g) Se han demostrado características de disolución *in vitro* muy rápida (>85% en 15 minutos en todos los pH) en ambos productos, el de referencia y el de evaluación.
- h) Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad son cualitativamente y cuantitativamente los mismos. Y los otros excipientes son cualitativamente los mismos y cuantitativamente muy similares. [27,31]

En general, el riesgo de una decisión inapropiada de bioexención debe ser revisado en forma más minuciosa en el caso de productos de clase III que para clase I. Debe considerarse el sitio específico de absorción, el riesgo para interacciones del transporte de proteínas en el sitio de absorción, composición de excipientes y riesgos terapéuticos.

[27]

La bioexención puede ser aplicable a algunos fármacos Clase II cuando se cumplen los siguientes requisitos:

- i) El fármaco es un ácido débil.
- j) El fármaco presenta una alta solubilidad a pH 6.8, pero no a pH 1.2 o pH 4.5.
- k) El fármaco presenta una alta permeabilidad.
- l) Se han demostrado características de disolución *in vitro* rápida (>85% en 30 minutos en pH 6.8) en ambos

- productos, el de referencia y el de evaluación.
- m) El perfil de disolución del producto a evaluar es similar al producto de referencia en los pH 1.2, 4.5 y 6.8.
 - n) Debe haber una evaluación crítica de los excipientes en términos de identidad y cantidad. Los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad son cualitativamente y cuantitativamente los mismos. Y los otros excipientes son cualitativamente los mismos y cuantitativamente muy similares. Si la C_{max} es crítica para la eficacia terapéutica, no debe considerarse la bioexención para establecer bioequivalencia. [27,31]

5) Bioexención basada en la proporcionalidad de dosis. Bajo ciertas condiciones, la aprobación de diferentes concentraciones de un medicamento puede ser considerada en base a los perfiles de disolución si las formulaciones tienen composiciones proporcionales. [31]

La disolución *in vitro* debe confirmar la exención de ensayos adicionales de BE *in vivo*. Los ensayos de disolución pueden variar entre concentraciones cuando hay algunos valores de pH donde la concentración disminuye. Esta comparación debe ser confirmada con el producto de referencia y evidenciar que este hallazgo está relacionado con el fármaco y no con la formulación. [27]

Las concentraciones proporcionales pueden definirse según la potencia de su forma farmacéutica:

a) Todos los ingredientes activos e inactivos están exactamente en la misma proporción en las diferentes concentraciones. Por ejemplo, una tableta de 50 mg tiene exactamente la mitad de todos los ingredientes de una tableta de 100 mg y exactamente dos veces los ingredientes de una tableta de 25 mg.

b) Cuando la cantidad de fármaco es relativamente baja (menor de 10 mg), el peso total de la forma farmacéutica se mantiene casi igual en todas las concentraciones (dentro del $\pm 10\%$ del peso total). Los mismos excipientes son utilizados para todas las concentraciones y el cambio en la concentración se obtiene al alterar la cantidad de fármaco. [31]

c) Los tiempos de muestreo deben ser:

- Para productos de liberación inmediata: 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.
- Para productos de liberación extendida de 12 horas: 1, 2, 4, 6 y 8 horas.
- Para productos de liberación extendida de 24 horas: 1, 2, 4, 6, 8 y 16 horas. [31]

d) Para calificar a una bioexención basada en proporcionalidad de la dosis, se deben cumplir los siguientes requisitos:

- Una concentración del producto a evaluar (generalmente la mayor concentración, a menos que una concentración menor se haya elegido por razones de seguridad) ha demostrado por medio de estudios *in vivo* ser bioequivalente al producto de referencia de la concentración correspondiente.
- Las concentraciones adicionales del producto a evaluar deben ser proporcionales en la formulación a la concentración estudiada.
- Los perfiles de disolución deben ser similares a la concentración estudiada. [31]

Al igual que la bioexención basada en el sistema BCS, si ambas concentraciones liberan 85% o más del fármaco en 15 minutos, utilizando los tres medios de disolución recomendados, la comparación de perfiles por medio de f_2 no es necesaria. [31]

Para tabletas de liberación retardada, cuando el producto a evaluar está en la misma forma farmacéutica, pero en diferente concentración y es proporcionalmente similar en sus ingredientes activos e inactivos y tiene el mismo mecanismo de liberación retardada, una concentración menor puede ser aceptada para bioexención si exhibe un perfil de disolución similar ($f_2 > 50$) en las condiciones recomendadas para la liberación del producto, por ejemplo disolución en medio ácido a pH 1.2 por 2 horas seguida por una disolución en pH 6.8. [31]

Para cápsulas de liberación retardada o extendida, donde las diferentes concentraciones se han alcanzado únicamente ajustando el número de microgránulos que contienen el fármaco, es suficiente demostrar similaridad en el perfil de disolución de la nueva (menor) concentración para una bioexención. [31]

Para tabletas de liberación extendida, cuando el producto a evaluar está en la misma forma farmacéutica pero en una diferente concentración, es proporcionalmente similar en la formulación y tiene el mismo mecanismo de liberación, una menor concentración

puede aplicar a una bioexención si exhibe perfiles de disolución similares en los tres pH.

[31]

[6] Colombia. 2001. Ministerio de la Protección Social. *Resolución Número 1400 de 2001*. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. 21 págs.

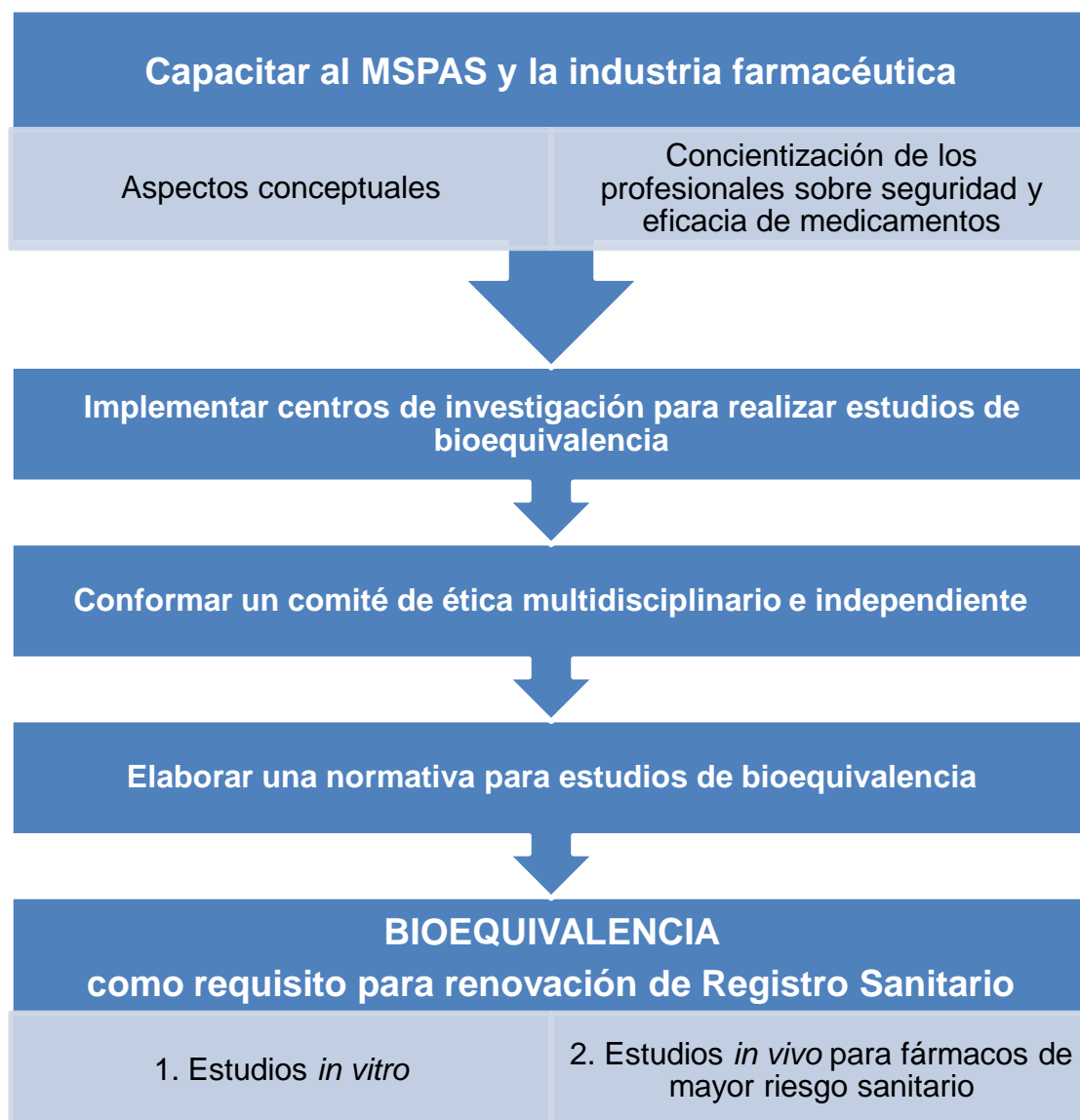
[7] *Food and Drug Administration*. 2010. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales. Estados Unidos.

[15] México. 1998. Centro de Documentación Institucional – Normas Oficiales SSA. *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998*. Secretaría de Salud de México.

[27] *The European Medicines Agency*. Committee for medicinal products for human use (CHMP). 2010. Guideline on the investigation of bioequivalence. 27 págs.

[31] *World Health Organization*. 2006. WHO Technical Report Series. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Fortieth Report. Geneva. 461 págs.

C. PROPUESTA DEL PROGRAMA PARA EL DESARROLLO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN GUATEMALA Y EN CENTROAMÉRICA



La evidencia de bioequivalencia comprende un nuevo e importante enfoque sobre seguridad y eficacia en el desarrollo de medicamentos, control de calidad, fabricación, registro y comercialización de los mismos.

El primer paso para realizar estudios de bioequivalencia es la ejecución de procesos organizados relativos a la formación, desarrollo de habilidades e implementación de acciones; lo cual es logrado a través de la capacitación. Una vía para introducir el tema

en el país, es iniciar con los aspectos conceptuales, seguidos de la concientización de los profesionales relacionados con el proceso de comercialización y desarrollo de medicamentos. Para el proceso de capacitación es importante contar con la colaboración de profesionales provenientes de países en donde la evidencia de bioequivalencia es requisito para el registro y comercialización de medicamentos y por lo tanto se lleven a cabo estudios de bioequivalencia. Además es elemental contar con la colaboración de la Organización Panamericana de la Salud para brindar el apoyo necesario en la implementación con información técnica y talleres de formación.

A continuación se presenta un programa de capacitación, elaborado a partir de los resultados del cuestionario.

TEMA GENERAL	TEMA ESPECÍFICO
Definiciones	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Medicamento multifuente, medicamento genérico, medicamento innovador ➤ Farmacocinética, biodisponibilidad, bioequivalencia, estudio <i>in vivo</i>, estudio <i>in vitro</i> y bioexención ➤ Otros términos relacionados con bioequivalencia ➤ Parámetros farmacocinéticos
Implementación	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Estrategias ➤ Cronograma
Bioequivalencia en el ámbito global	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Requerimiento de bioequivalencia a nivel mundial ➤ Implementación de estudios de bioequivalencia en Europa, Estados Unidos y otros países de América Latina ➤ Impacto en la industria nacional ➤ Oportunidades de mercado
Desarrollo de medicamentos genéricos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Medicamentos innovadores, genéricos y patentes ➤ Impacto de los medicamentos genéricos en la salud ➤ Formulación de medicamentos genéricos ➤ Influencia de excipientes en bioequivalencia ➤ Estudios de bioequivalencia en medicamentos genéricos (estudios <i>in vivo</i> y estudios <i>in vitro</i>)
Bioequivalencia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Necesidad y aplicación ➤ Tipos de estudios para evidenciar bioequivalencia: estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos y de disolución. ➤ Fármacos especiales: margen terapéutico estrecho, alta variabilidad, etc.

TEMA GENERAL	TEMA ESPECÍFICO
Ensayos de disolución (bioexención)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Clasificación biofarmacéutica ➤ Equipos y recursos ➤ Perfiles de disolución ➤ Bioexención ➤ Costos
Ensayos de bioequivalencia <i>in vivo</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Personal calificado ➤ Equipos y recursos ➤ Ensayos preliminares ➤ Elección del tipo de estudio ➤ Diseño del estudio y elaboración del protocolo ➤ Interpretación de resultados ➤ Costos
Centros de evaluación de bioequivalencia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Requisitos de infraestructura, equipo y personal ➤ Procedimientos ➤ Metodología bioanalítica ➤ Aspectos éticos ➤ Costos
Análisis estadístico	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Parámetros a evaluar ➤ Métodos estadísticos ➤ Inclusión y exclusión de datos ➤ Rangos de aceptación
Normativas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Presentación del protocolo e informe del estudio ➤ Aprobación por un comité de ética independiente ➤ Cambios post-registro

Una estrategia para el desarrollo de estudios de bioequivalencia es la creación de centros de investigación para realizar estudios *in vivo* o *in vitro*. Para la creación de estos centros es necesario contar con un espacio físico en donde se realice la selección de los voluntarios, evaluación médica, administración del medicamento y toma de muestras. También es necesario contar con un espacio físico para el análisis de las muestras en donde se encuentre el equipo necesario para almacenamiento y análisis químico de dichas muestras. Todas las actividades deben ser llevadas a cabo por profesionales de la salud con experiencia cada una de las actividades que realicen. También existe la opción de realizarse estudios en centros de investigación certificados en países en el extranjero.

Un aspecto trascendental en la realización de estudios *in vivo* es contar con un comité de ética que evalúe y apruebe los protocolos e informes de los estudios de

bioequivalencia. El comité debe ser independiente y conformado por personal multidisciplinario. Las funciones del comité de ética se describen en la propuesta de la normativa y entre las funciones principales está velar por que se respete el consentimiento informado y velar por el bienestar de los voluntarios a lo largo del estudio y en un tiempo posterior si es necesario. El comité de ética puede ser parte de una entidad universitaria, con la finalidad de que los miembros sean imparciales y que ninguno esté relacionado con las partes involucradas en la solicitud y aprobación del estudio. Según la FDA, el comité debe estar conformado por miembros de especialidades científicas y no científicas. Según la ICH GCP (Good Clinical Practice, International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use), el comité de ética debe contar con un mínimo de 5 miembros, uno de ellos debe contar con una profesión no científica y otro debe ser parte de una institución o centro de ensayos. Se sugiere que el comité de ética cuente con miembros especialistas en las siguientes disciplinas:

- Médico general y médico especialista
- Químico farmacéutico
- Químico biólogo
- Nutricionista
- Bioestadístico
- Trabajador social u otra profesión no científica

El último paso para realizar estudios de bioequivalencia en Guatemala y en Centroamérica es la elaboración de una normativa que indique los requisitos y el procedimiento a seguir para realizar estudios de bioequivalencia. La normativa será la guía hacia donde deben dirigirse las autoridades sanitarias y la industria farmacéutica, además de constituir la base para lograr la armonización en cuanto a requisitos y definición de términos. El presente trabajo contiene una propuesta de una normativa aplicable en Guatemala y en Centroamérica, que comprende los elementos necesarios para evidenciar bioequivalencia entre un medicamento y otro, establece las definiciones de los términos utilizados en bioequivalencia, indica los requisitos para llevar a cabo ensayos *in vivo* y ensayos *in vitro*. Paralelamente es indispensable revisar y actualizar la regulación de los estudios clínicos establecida en el Acuerdo Gubernativo Número 712 – 99.

Tomando en cuenta la recomendación de la OMS, la implementación de la normativa debe ser gradual e iniciar a solicitar evidencia de bioequivalencia a los medicamentos de mayor riesgo terapéutico. Es importante tomar en cuenta la evidencia de bioequivalencia a través de estudios *in vitro* (bioexenciones), se sugiere iniciar con

estos estudios antes del desarrollo de estudios *in vivo*. Se sugiere tomar como base la 17ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (WHO Model List of Essential Medicines) y la 3ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños (WHO Model List of Essential Medicines for Children). Para seleccionar los medicamentos que pueden evidenciar bioequivalencia por medio de estudios *in vitro*, se sugiere tomar como base las tablas contenidas en el anexo 8 del Informe 40 de la OMS (Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms). De acuerdo a la Lista de Medicamentos de Alto Riesgo del ISMP-España y los principios activos que necesitan evidenciar bioequivalencia en países de América Latina, se propone el siguiente listado de grupos terapéuticos para iniciar con el requisito de estudios de bioequivalencia, *in vitro* o *in vivo*, según sea el caso.

GRUPO TERAPÉUTICO
Antagonistas adrenérgicos
Antiarrítmicos
Anticoagulantes
Anticonvulsivantes
Antidiabéticos orales
Antineoplásicos
Antiparkinsonianos
Antipsicóticos
Antirretrovirales
Digitálicos
Inmunosupresores
Medicamentos para sedación moderada

Finalmente, después de haber trabajado e implementado nuevos procedimientos en el desarrollo de medicamentos, será posible colocar la declaración de bioequivalencia como requisito para la renovación del Registro Sanitario de un medicamento y contar con un sistema de salud que asegure la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos.

D. CUESTIONARIO



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



COMPROBACIÓN INICIAL

Lea detenidamente las siguientes preguntas y conteste marcando con una “X” el cuadro correspondiente a la respuesta o escriba en la línea en blanco según sea el caso.

Fecha: ____ / ____ / ____

1. Profesión: _____ Estudiante:

2. Área laboral en la que se desempeña actualmente:

Industria farmacéutica

Desarrollo de medicamentos

Asuntos regulatorios

Clínica

Estudios clínicos

Área hospitalaria

Otro, especifique: _____

3. Con sus palabras defina el término “Bioequivalencia”:

4. Indique la diferencia entre medicamento genérico y un medicamento multifuente:

5. ¿Ha escuchado hablar sobre el tema de Bioequivalencia?

Sí

No

6. Si la respuesta anterior fue “sí”, indique el lugar donde ha escuchado el tema:

Estudios universitarios

Curso, taller o seminario

Otro, especifique:

7. ¿Considera importante realizar estudios de Bioequivalencia en Guatemala?

- Poco importante
- Importante, pero difícil de realizar
- Muy importante, deben realizarse

8. ¿En qué casos considera que deben realizarse estudios de bioequivalencia?

- Para registrar y comercializar medicamentos innovadores.
- Para registrar y comercializar medicamentos fabricados localmente (genéricos).
- Para registrar y comercializar todos los medicamentos.

9. ¿De qué otra forma, aparte de estudios de bioequivalencia, se puede demostrar la seguridad y eficacia de un medicamento?

10. ¿Qué implicaciones considera que conllevaría la implementación de una normativa de Bioequivalencia en Guatemala? (Puede elegir una o varias alternativas)

- Aumentaría la seguridad y eficacia de los medicamentos creando un sistema de salud más eficiente.
- Aumentaría el costo de los medicamentos.
- Existiría una ventaja competitiva de las industrias trasnacionales sobre las nacionales.
- Aumentaría el desempleo.
- Otra, especifique: _____

11. En general, ¿cree que una normativa de Bioequivalencia traería un impacto positivo para el país?

- Sí
- No

Indique por qué: _____

12. ¿Ha asistido a algún curso sobre Bioequivalencia?

- Sí
- No

13. ¿Considera de utilidad contar con un programa de capacitación sobre BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA?

- Sí
- No

¿Por qué?

14. En caso de ser positiva la respuesta anterior, indique tres temas de mayor prioridad:

Tema 1: _____

Tema 2: _____

Tema 3: _____

15. Indique la diferencia que existe entre ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD y ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA y por qué son importantes.

FIN

E. DECLARACIÓN DE HELSINKI

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la
18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964
y enmendada por la
29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975
35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983
41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989
48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996
52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los

ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de

cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre

investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

