



**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPTO DE CONTROL NACIONAL / SUBDEPTO. DE SEGURIDAD /
SECCION DE BIOFARMACIA**

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01:

**Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto
de Referencia (R) para establecer Equivalencia
Terapéutica**

***Sección de Biofarmacia.
Subdepartamento de Seguridad
Departamento de Control Nacional
Instituto de Salud Pública de Chile
Año 2007***

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCION:	3
1.1 MARCO CIENTÍFICO-REGULADOR. REALIDAD INTERNACIONAL Y NACIONAL	3
1.2 CONTENIDO DE LA GUÍA	8
2. ORGANIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BD / BE	10
2.1 ETAPA CLÍNICA:	11
2.2 ETAPA ANALÍTICA (BIOANALÍTICA)	15
2.3 Etapa farmacocinética y cálculos estadísticos	18
3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA (BE)	20
4. DISEÑO DEL ESTUDIO	21
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO EN VOLUNTARIOS SANOS	21
4.2 DISEÑO DE ESTUDIOS ALTERNATIVOS CON EMPLEO DE PACIENTES	24
4.3 PRINCIPIOS ACTIVOS CON VIDA MEDIA LARGA (> 24 H)	24
4.4 CONSIDERACIONES PARA ESTUDIOS DE DOSIS MÚLTIPLE	25
4.5 MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	26
4.6 NÚMERO DE SUJETOS A SER INCLUIDO EN LOS ESTUDIOS DE BE	26
4.7 PÉRDIDAS Y RETIROS DE VOLUNTARIOS	27
4.8 SELECCIÓN DE LOS VOLUNTARIOS	28
4.9 MONITOREO DEL ESTADO DE SALUD DE LOS SUJETOS DURANTE EL ESTUDIO	29
4.10 CONSIDERACIONES CON RESPECTO AL FENOTIPO GENÉTICO	29
4.11 ESTANDARIZACIÓN DEL ESTUDIO	30
5. PRODUCTO FARMACEUTICO EN ESTUDIO	31
5.1 PRODUCTO FARMACÉUTICO DE MÚLTIPLES FUENTES (PRODUCTO SIMILAR)	31
5.2 SELECCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA (COMPARADOR)	32
6. FORMA DE CONDUCIR DE UN ESTUDIO	34
6.1 SELECCIÓN DE LA DOSIS	34
6.2 TIEMPOS DE MUESTREO	34
6.3 FLUIDOS DE MUESTREO Y SU COLECCIÓN	35
6.4 PARÁMETROS A SER EVALUADOS	36
6.5 ESTUDIOS DE METABOLITOS	38
6.6 DETERMINACIÓN DE ENANTIÓMEROS INDIVIDUALES	39
6.7 ESTUDIOS QUE EVALÚAN EL EFECTO DE LOS ALIMENTOS EN LA DETERMINACIÓN DE BE	39
7. CUANTIFICACIÓN DEL INGREDIENTE ACTIVO	40
8. ANALISIS ESTADISTICO	42
8.1 RANGOS DE ACEPTACION	44
RAZÓN DE ÁREA BAJO LA CURVA (RABC)	44
RAZÓN CMAX	44
DIFERENCIA DE TMAX	45
9. PROTOCOLO DE UN ESTUDIO DE BE	45
10. INFORME DE LOS RESULTADOS	485
11. REFERENCIAS CONSULTADAS	48

1. INTRODUCCION:

1.1 Marco Científico-Regulador. Realidad Internacional y Nacional:

Se define como **productos innovadores** a aquellos desarrollados por la industria farmacéutica de investigación en tanto que los **productos genéricos** son desarrollados por industrias que basan su quehacer en la elaboración de formas farmacéuticas que incluyen moléculas de principios activos desarrollados por la industria de investigación. La denominación internacionalmente reconocida de producto genérico señala que éstos corresponden a equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y que pueden o no ser equivalentes terapéuticos (EQT) cuando se les compara con un **producto de referencia**, que generalmente corresponde al producto innovador. Sin embargo, para que los productos genéricos sean considerados **intercambiables** con el producto de referencia, deben demostrar que son **equivalentes terapéuticos** con éste. Los Productos de Referencia o Comparadores, son definidos y certificados por la autoridad sanitaria del país respectivo (WHO, 2006).

A nivel internacional, los países que históricamente han reconocido la protección patentaria, autorizan el registro y comercialización de productos genéricos al momento que caduca la patente del producto innovador (Giarovich, 2001). Sin embargo, antes de la autorización del registro y comercialización, es un requisito que los productos genéricos se sometan a estudios que permitan establecer la equivalencia terapéutica. De esta forma se pretende que con estos estudios se evite la ejecución de las onerosas fases de investigación y desarrollo, preclínicas y clínicas realizadas por los laboratorios farmacéuticos de innovación.

El tema de la equivalencia terapéutica ha estimulado la discusión a nivel internacional durante los últimos 25 años y la introducción de cambios en los lineamientos regulatorios (Pidgen, 1996). En Chile, el tema se ha incorporado

en documentos normativo–reguladores oficiales, en cuya elaboración han participado profesionales de la Sección de Biofarmacia del Departamento de Control Nacional, Instituto de Salud Pública de Chile. Entre los documentos más importantes elaborados y revisados por estos profesionales se puede mencionar el relacionado con la Política de Medicamentos (Res. Ex. N° 515, 2004), el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos (D. S. 1876 del año 1995) al cual se han introducido modificaciones y la “Norma que define criterios para establecer Equivalencia Terapéutica a Productos Farmacéuticos en Chile” (Res. Ex N° 727,2005)

La política nacional de medicamentos en la **Reforma de Salud** señala que los medicamentos comercializados en Chile deben cumplir con los requisitos de eficacia y seguridad y demostrar su equivalencia terapéutica, con un “Producto de Referencia” oficial o **comparador**, para asegurar la intercambiabilidad, con el fin de que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población (Res. Ex. N° 515, 2004).

La Norma de EQT señala que dos productos son equivalentes terapéuticos si son equivalentes farmacéuticos rotulados y manufacturados bajo las normas actualizadas de buenas prácticas de manufactura (cGMP) y si han demostrado, a través de estudios apropiados, que sus efectos, respecto a eficacia y seguridad, son los mismos, luego de ser administrados al hombre en la misma dosis molar (Res. EX. N° 727, 2005). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud, recientemente ha ampliado esta consideración a los productos que son alternativas farmacéuticas (WHO, 2006).

Se definen como equivalentes farmacéuticos los productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades de los mismos principios activos (o sus sales o ésteres), en idéntica forma farmacéutica, se administran por la misma vía de administración y cumplen con las mismas (o comparables) especificaciones

de calidad (Res. EX. N° 727, 2005), y como alternativas farmacéuticas se entiende aquellos productos que contienen la misma dosis molar del principio activo, pero en diferente forma farmacéutica y/o diferente forma química. Las alternativas farmacéuticas liberan el mismo principio activo por la misma vía de administración pero no son equivalentes farmacéuticos y pueden o no ser equivalentes terapéuticos cuando se les compara con el producto de referencia (WHO, 2006).

Un parámetro farmacocinético importante que tiene relación con la equivalencia entre distintas formulaciones orales sólidas es el de Biodisponibilidad, que se define como la velocidad y cantidad de principio activo que llega a la circulación sistémica (EMEA, 1998). Este concepto básico permite predecir el comportamiento de un principio activo en el organismo y está relacionado con el efecto farmacológico de manera objetiva (Löbenberg y Amidon, 2000; WHO, 2006).

La absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida, tras la administración oral, depende de la liberación del principio activo desde el producto farmacéutico, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad del ingrediente activo o fármaco a través de la mucosa gastrointestinal (Doménech y col., 1998). El proceso de liberación del principio activo desde la forma farmacéutica no debe presentar variaciones estadísticamente significativas entre los distintos lotes de fabricación, con la finalidad de que se pueda garantizar una respuesta terapéutica reproducible (FDA, 1997; Doménech y col., 1998).

Los estudios de biodisponibilidad, clásicamente están focalizados en determinar el proceso mediante el cual se libera un principio activo desde una

formulación farmacéutica oral para poder acceder al sitio de acción (Löbenberg y Amidon, 2000). Los datos de biodisponibilidad permiten conocer la fracción absorbida del fármaco que accede a la circulación sistémica, así como su posterior distribución y eliminación. Por lo general, la biodisponibilidad se puede documentar por medio de un perfil de exposición sistémica, que se obtiene midiendo la concentración del principio activo y/o metabolito en la circulación sistémica en función del tiempo. El perfil de exposición sistémica es determinado durante los ensayos clínicos en el período de investigación de un nuevo principio activo y puede servir de referencia para los estudios posteriores que se realizan con el propósito de establecer la equivalencia terapéutica (FDA, 2000).

En los estudios destinados a establecer equivalencia terapéutica, se compara el perfil de exposición sistémica de un fármaco en estudio con un fármaco de referencia (**comparador**). Para que ambos productos administrados por la vía oral sean equivalentes terapéuticos, el principio activo en la forma farmacéutica en estudio debe demostrar la misma velocidad y la misma cantidad absorbida que el producto de referencia (comparador) (FDA, 2000).

Los estudios de biodisponibilidad comparativos para establecer la equivalencia terapéutica son exigidos por las agencias reguladoras, para garantizar la eficacia y seguridad que implícitamente se le concede a todos los medicamentos al momento de aprobar su registro y establecer el estatus de equivalente terapéutico de los mismos medicamentos, respecto de sus “similares” equivalentes farmacéuticos presentes en el mercado (WHO, 1996; NIHS, 1997; Hussain y col., 1999; FDA, 2000; EMEA, 2001, FDA, 2003; Res. EX. N° 727, 2005).

La equivalencia terapéutica se puede establecer a través de estudios *in vivo*, como los estudios de bioequivalencia (BE), y de estudios *in vitro*, como los

estudios cinéticos de disolución. Los estudios *in vivo* que permiten asegurar la equivalencia terapéutica son necesarios para: (NIHS, 1997; FDA, 2000; EMEA, 2001; FDA, 2003; Res. EX. N° 727, 2005; WHO, 2006):

- a) Productos farmacéuticos de liberación inmediata, administrados por vía oral con acción sistémica, cuyos principios activos:
 - ❖ Poseen margen terapéutico estrecho.
 - ❖ Poseen pendientes de las curva dosis–respuesta muy inclinada.
 - ❖ Presentan farmacocinética compleja por absorción incompleta o variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico).
 - ❖ Presentan ventana de absorción a nivel del tracto gastrointestinal.
 - ❖ Presentan eliminación presistémica o metabolismo de primer paso elevado (>70 %).
 - ❖ Presentan propiedades fisicoquímicas desfavorables, que no hayan sido corregidas en la formulación del producto, tales como inestabilidad fisicoquímica y fenómeno de polimorfismo que afecta la solubilidad y la absorción del principio activo.
 - ❖ Presentan evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad.
- b) Productos farmacéuticos no orales ni parenterales inyectables, diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico.
- c) Productos Farmacéuticos de liberación modificada, diseñados para el que principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico.
- d) Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas, de liberación convencional, diseñados para que las sustancias activas se absorban y distribuyan a nivel sistémico, y que contengan un principio activo que no les permita optar a una bioexención.

Actualmente en el Instituto de Salud Pública de Chile (www.ispch.cl) los productos farmacéuticos se pueden registrar como:

a) Productos Farmacéuticos Nuevos: que generalmente corresponden a medicamentos innovadores (fabricados en el país o importados), desarrollados por la industria de investigación (Artículo 30º, DS 1876).

b) Productos Farmacéuticos Similares: que corresponden a medicamentos producidos por la industria nacional o extranjera, de los cuales ya existen otro(s) productos con Registro ISP vigente(s), que contienen el (los) mismo(s) principio(s) activo(s), misma sal(es) o éster(es), en la misma dosis, forma farmacéutica y tipo de liberación. Estos productos pueden registrarse ya sea con un nombre de fantasía o genérico. Para efectos de este documento, estos productos se denominan como **“Similares”**.

A partir de la Norma Chilena de Equivalencia Terapéutica, el ISP elaboró toda la documentación técnica indispensable para proceder a su implementación, lo cual, entre varios documentos internos, incluye:

- GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01: “Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con un Producto de Referencia (R) para establecer Equivalencia Terapéutica”, que corresponde al presente documento.
- GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02: “Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales”.

1.2 Contenido de la Guía:

Esta guía entrega recomendaciones para el desarrollo de estudios de biodisponibilidad comparativa para establecer Equivalencia Terapéutica (EQT), que complementan y clarifican los lineamientos establecidos en la Norma que define Criterios para establecer Equivalencia Terapéutica a

Productos Farmacéuticos en Chile (DS N° 727 del 2005), en relación con la forma cómo se deben conducir los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia (BD/BE) con el propósito de establecer equivalencia terapéutica (EQT).

La presente norma complementa lo establecido en:

- ❖ FORMULARIO F-BIOF 02: *Solicitud de autorización de protocolo para realizar estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia (BD/BE) para establecer equivalencia terapéutica (EQT).*
- ❖ FORMULARIO F-BIOF 03: *Requisitos de documentación e información de la etapa bioanalítica de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia (BD/BE) para establecer equivalencia terapéutica (EQT).*
- ❖ FORMULARIO F-BIOF 04: *Presentación de resultados de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica (EQT).*

Según experiencias internacionales, se ha podido establecer que el mayor porcentaje de rechazo a estudios de BE por parte de las agencias regulatorias ha sido atribuido a problemas vinculados con el diseño y el análisis bioanalítico de los estudios. Por este motivo, se ha establecido que la primera documentación que deberá presentarse al ISP son los protocolos respectivos, para su revisión y aprobación, para lo cual se han diseñado los formularios F-BIOF 02 y F-BIOF 03. Posteriormente, se deberán presentar los resultados de los estudios cuyos protocolos hayan sido aprobados, empleando para dicho propósito el formulario F-BIOF 04.

2. ORGANIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BD/BE

Los estudios de BE también conocidos como estudios de biodisponibilidad comparativa, son trabajos de investigación que clásicamente se organizan en tres etapas:

- ❖ Etapa Clínica
- ❖ Etapa Analítica (bioanalítica)
- ❖ Etapa Estadística

Las tres etapas pueden realizarse en una misma Unidad, o en Unidades diferentes, denominadas **Organizaciones de Investigación Contratadas (OIC)**. De acuerdo a la nueva normativa chilena, cuando una industria farmacéutica opte por realizar estos estudios por contratación de un OIC, será requisito fundamental que antes de iniciar el estudio respectivo, la OIC se halle debidamente certificada por el ISP.

De la misma forma, la nueva normativa establece que cada etapa de un estudio deberá estar a cargo de un profesional responsable, quien será el encargado de coordinar y supervisar todo el trabajo pertinente. Por su parte, el investigador principal del centro será el responsable de coordinar todas las actividades del centro o unidad y del estudio completo frente al patrocinador del mismo.

El investigador del centro, responsable de un estudio de BD/BE, deberá establecer y documentar los respectivos convenios con las OIC en el momento de presentar al ISP el **“FORMULARIO F-BIOF 1: “SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE CENTROS QUE REALIZAN ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS ”**

2.1 Etapa Clínica:

Considera la participación de voluntarios humanos en los estudios, por lo cual éstos deberán conducirse dentro del marco de las Buenas Prácticas Clínicas (RES EX N° 952, 2001)

a) Principios de Buenas Prácticas Clínicas

Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) son normas internacionales de calidad científica y ética, para el diseño, conducción, registro y redacción de informes de estudios que involucren la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de estas normas asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en un estudio, de acuerdo con los principios originados en la Declaración de Helsinki. También asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un estudio clínico.

Los Principios Generales de las BPC son las siguientes:

- Realizar los estudios clínicos de acuerdo a los principios éticos de la Declaración de Helsinki, los cuales son consistentes con las BPC y los requisitos reguladores pertinentes.
- Antes de realizar un estudio se deben ponderar los riesgos e inconveniencias previsibles con relación al beneficio esperado para el sujeto y para la sociedad (en este requisito están incorporados los principios de no-maleficencia y beneficencia).
- Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

- La información disponible, clínica y no clínica, sobre un producto investigado debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.
- Los estudios deben ser científicamente válidos y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
- El estudio se debe realizar con apego al protocolo, el que ha recibido una revisión previa y una opinión favorable o aprobación de una Junta Institucional de Revisión o Comité Ético independiente.
- El cuidado médico que reciban los sujetos y las decisiones médicas que los afecten deben estar siempre bajo la responsabilidad de un médico calificado.
- Todos los individuos involucrados en la realización del estudio deben ser debidamente calificados por educación, formación y experiencia para realizar su labor.
- Antes de realizar el estudio se debe obtener el libre consentimiento informado de cada sujeto que participará en el estudio.
- Se debe registrar, manejar y almacenar toda información del estudio clínico, de manera que sea posible su comunicación, interpretación y verificación exacta.
- Se debe proteger la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y la confidencialidad, de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.
- Los productos que se utilicen en la investigación, deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo a las normas cGMP o de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) pertinentes y se deben utilizar de acuerdo al protocolo aprobado.
- Se deben implementar sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada uno de los aspectos del estudio.

- b) Documentos que requieren la aprobación de Comités de Evaluación Ético Científico (CEEC), antes de ser presentado el protocolo de un estudio para su aprobación por el ISP

La realización de un estudio de biodisponibilidad comparativa debe ser autorizada por un CEEC. Por ello, antes de presentar el Protocolo del estudio al ISP para su aprobación, el investigador principal debe proporcionar al **CEEC**, para su revisión, aprobación u opinión favorable, la siguiente documentación:

- Protocolo del estudio
- Formato del consentimiento informado escrito.
- Información escrita para los sujetos, a proporcionar junto con el consentimiento informado.
- Procedimientos de incorporación de los sujetos al estudio.
- Información acerca de la compensación económica que se entregará a los sujetos.
- Información conocida del fármaco a investigar, propiedades, efectos, resultados de otros estudios, etc.
- Información disponible de seguridad del fármaco.
- Antecedentes curriculares de los investigadores y/u otra documentación que evidencie las calificaciones de los investigadores.
- Cualquier otra información que el **CEEC** considere necesaria para cumplir sus responsabilidades.
- Toda la documentación debe ser entregada en idioma castellano. Si se adjuntan documentos en otro idioma, debe presentarse su fiel traducción al español.

- c) Comunicación entre el CEEC y el Investigador

Debe existir una comunicación frecuente entre el investigador principal y el Comité de Ética durante el estudio, especialmente en las etapas de planificación e inicio del mismo. Cualquier comunicación entre el

patrocinador y el **CEEC** se debe hacer a través del investigador principal. El investigador principal es responsable de informar al patrocinador de las decisiones del **CEEC**.

d) El Personal de las Unidades Clínicas

La Unidad Clínica debe disponer del número suficiente de personal para conducir apropiadamente cada estudio. Se deben definir y encontrar debidamente documentadas las funciones y relaciones entre el personal que dirige, realiza o verifica cualquier actividad del estudio. Además, se debe contar con evidencia documentada de la capacitación, conocimiento y experiencia del personal que le permita desempeñar satisfactoriamente sus funciones. El personal debe guardar confidencialidad sobre toda la información relacionada con el estudio, sin perjuicio de las facultades de las autoridades competentes para solicitar información. Para ello, el investigador responsable deberá establecer las medidas de seguridad necesarias para proteger los derechos intelectuales y de marca, así como la confidencialidad de la información.

e) Responsabilidades y Funciones del Personal de la Unidad Clínica

El Responsable Sanitario debe cubrir los requisitos y cumplir con todas las regulaciones sanitarias pertinentes.

El Coordinador de la Etapa Clínica tendrá a su cargo las siguientes funciones:

- Conducir técnicamente la etapa clínica del estudio y convocar a los voluntarios.
- Establecer el tiempo de llegada de los voluntarios y comprobar el estado físico de los mismos, a través de un examen médico general, que se deberá realizar al inicio del estudio.
- Determinar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y verificar que no estén comprendidos en algún criterio de exclusión.

- Verificar que se cumpla con el esquema de administración de los productos farmacéuticos en estudio (Dosis/tiempo).
- Comprobar previamente que los productos farmacéuticos se administren a los voluntarios, de acuerdo con los esquemas aleatorios preestablecidos en el protocolo.
- Comprobar que los voluntarios ingieran los productos en los periodos indicados en el protocolo, con un volumen de líquido apropiado y estandarizado (normalmente agua).
- Verificar que se determinen los signos vitales de los voluntarios antes y periódicamente después de la administración de los productos.
- Comprobar que se identifique y reporte al ISP cualquier problema asociado a los medicamentos en estudio (como reacciones adversas) y se establezcan las medidas adecuadas en caso de ser necesario.
- Señalar las desviaciones al protocolo y registrar los tiempos de colección de los fluidos corporales (sangre, orina, saliva, etc).
- Verificar el correcto manejo de las muestras de líquidos corporales y su correcta identificación.
- Indicar los procedimientos a realizar inmediatamente después de obtenida la muestra.
- Verificar el estado físico de los voluntarios, a través de un examen médico general y el control de los signos vitales, al finalizar el estudio.

El Monitor Interno, profesional que será el responsable del aseguramiento de la calidad de las etapas del estudio, en lo que sea pertinente.

2.2 Etapa analítica (bioanalítica)

Aunque la mayoría de las guías de buenas prácticas de laboratorio (BPL) aplican formalmente solo a estudios de seguridad no clínicos, los principios generales de las BPL deben ser seguidos en el análisis de muestras biológicas

obtenidas de tratamientos clínicos. El análisis debe ser realizado en un laboratorio con sistemas de aseguramiento de la calidad establecidos. El laboratorio debe contar con espacio e infraestructura suficiente para realizar los análisis requeridos. Deben existir áreas separadas para actividades específicas, con el objeto de prevenir la posible contaminación y confusión con las muestras durante su preparación y posterior análisis. Se requieren además servicios de agua, gas y electricidad estables e ininterrumpidos. Los instrumentos y equipos analíticos deben hallarse adecuadamente calibrados, calificados y mantenidos, en tanto que los métodos empleados deben estar bien descritos y validados. Adicionalmente, debe existir POS para la operación, uso, calibración y mantenimiento preventivo de equipos así como sus registros respectivos. Los ítems de equipos empleados durante el curso del estudio deben estar identificados para poder verificar que ellos han sido apropiadamente calificados y calibrados, asegurando de esta forma su trazabilidad.

Los requerimientos de validación para el método analítico deberían estar descritos en el protocolo. Deben existir POS específicos para la validación del método analítico.

La estabilidad de las muestras debe estar lo suficientemente sustentada con datos, en función de las condiciones de mantenimiento establecidas, en tanto que el periodo de almacenamiento de las muestras debe ser proporcionado en el informe del estudio.

Los reactivos químicos, solventes y soluciones deben estar adecuadamente rotulados indicando la identidad, concentración, fecha de expiración e instrucciones para el almacenamiento.

Cada determinación analítica debe incluir muestras de calibración y de control de calidad y los criterios de aceptación para las mismas tienen que estar definidos en el POS respectivo. Si se emplean métodos cromatográficos, deben existir POS para el criterio de aceptación cromatográfico y la integración del cromatograma. Todos los cromatogramas en una corrida

analítica (muestras de calibración y de control de calidad, y las muestras de los voluntarios) deben ser integradas en forma consistente. La integración manual de cromatogramas debe ser realizada solo por personal con entrenamiento para tal fin. En el POS debe además establecerse el criterio para informar los resultados de muestras reanalizadas. El informe del estudio debe incluir una lista de las muestras reanalizadas, indicando las razones para la repetición, todos los valores obtenidos y el valor finalmente seleccionado para el informe.

Para evitar sesgo en la evaluación de la precisión y exactitud reales del método bioanalítico, los resultados de todas las muestras de control de calidad ensayadas dentro de las corridas analíticas deben ser informados y tomados en consideración en el análisis estadístico descriptivo. La exclusión de valores solamente debe considerarse en el caso de un problema analítico documentado (por ejemplo, una interferencia cromatográfica) como asimismo informar las razones de la exclusión. Esto aplica tanto a la validación del pre estudio del método y a la fase de estudio misma.

Documentación

Todos los datos analíticos crudos originales (por ejemplo, cálculos, cromatogramas, etc) deben documentarse de una forma que aseguren su trazabilidad con respecto al número de la muestra, el equipo usado, la fecha y tiempo de análisis y el nombre del (los) técnico(s) que realizaron la determinación. En el caso de datos crudos presentados como cromatogramas en papel, éstos deben imprimirse en una escala apropiada, permitiendo la verificación visual de la forma e integración del *peak*. Cada dato puntual debe ser trazable con respecto a una muestra específica, y la información proporcionada debe incluir por ejemplo, el número de la muestra, el tiempo de colección de la muestra, el tiempo de centrifugación (si es aplicable), el momento cuando la muestra se colocó en el congelador (si es aplicable) y el

momento de análisis de la muestra, para permitir a los investigadores determinar si cualquier resultado anómalo podría ser atribuido a un inadecuado manejo de la muestra. El laboratorio debe tener adecuadas técnicas de codificación y métodos para realizar análisis ciegos cuando esto sea relevante.

2.3 Etapa farmacocinética y cálculos estadísticos

Durante esta etapa, todo cálculo deben realizarlo personas calificadas para tal propósito. Los métodos de cálculos deberían estar especificados en el protocolo del estudio y el análisis de datos debe conformar los requisitos del protocolo. El informe del estudio debe reflejar todos los procedimientos y resultados del mismo de una manera precisa. El informe debe presentarse bien escrito. Toda desviación del protocolo para la obtención y presentación de resultados del estudio también debe ser informada. No es aceptable que existan discrepancias entre los resultados establecidos en el informe y los datos crudos originales. El informe de los resultados debe cumplir con los requisitos regulatorios cuando sea aplicable y ser presentado en un formato estándar. El informe debe cubrir al menos los ítems listados en la Guía de la International Conference On Harmonización (ICH). El informe de los resultados del estudio debe contener una breve descripción acerca de la sección bioanalítica, incluyendo la descripción del método bioanalítico empleado así como su validación. Debe especificarse el procedimiento para la aprobación del informe del estudio tanto por el investigador como por el patrocinador. El informe debe estar aprobado (firmado y fechado) por las personas responsables. La información mínima a proporcionar en el informe de resultados es la siguiente:

- ❖ Tabla de contenidos
- ❖ Título del estudio
- ❖ Nombre y credenciales de los investigadores responsables

- ❖ Firmas del investigador principal y los demás investigadores autenticando las respectivas secciones del informe
- ❖ Lugar del estudio e instalaciones empleadas
- ❖ Periodo de tiempo en los cuales se realizaron las etapas clínicas y analíticas
- ❖ Los nombres y número de lotes de los productos comparados
- ❖ Una declaración firmada de que éstos son IDENTICOS a los que se pretende comercializar
- ❖ Resultados de los ensayos y otras pruebas farmacéuticas (por ejemplo, descripción física, dimensiones, peso promedio, uniformidad de peso, disolución comparativa, etc) realizada en los lotes de los productos comparados
- ❖ El protocolo completo del estudio incluyendo los criterios para la inclusión/exclusión y retiro de voluntarios
- ❖ Informe de cambios al protocolo
- ❖ Evidencia documentada de que el estudio fue aprobado por un comité de ética independiente y que se llevó a cabo de acuerdo a las BPC/BPL
- ❖ Datos demográficos de los voluntarios
- ❖ Nombre y direcciones de los voluntarios
- ❖ Detalles y justificaciones de cambios al protocolo
- ❖ Detalles de los métodos analíticos empleados, datos completamente validados, datos de control de calidad, y criterios para aceptar o rechazar los resultados de los ensayos
- ❖ Cromatogramas representativos que cubran el rango de concentración completo tanto para muestras estándares, de control de calidad así como de las de los voluntarios analizadas
- ❖ Esquemas de muestro y desviaciones de los tiempos reales
- ❖ Detalle de cómo fueron calculados los parámetros farmacocinéticos
- ❖ Documentación relacionada con el análisis estadístico
 - o Esquema de aleatorización

- o Concentraciones plasmáticas y tiempos de muestreo para el producto en estudio (E) y el de referencia (R) en cada voluntario
- o $ABC_{0 \rightarrow t}$, $ABC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , T_{max} , K_e y $t_{1/2}$ para el producto en estudio y producto de referencia
- o Mediciones log transformadas para la demostración de BE
- o ANOVA para $ABC_{0 \rightarrow t}$, $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ y C_{max}
- o Variabilidad intersujeto, intrasujeto y total, en lo posible
- o Intervalos de confianza para $ABC_{0 \rightarrow t}$, $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ y C_{max} , los valores de Intervalo de Confianza (IC) no deben aproximarse al entero.
- o Promedio geométrico, promedio aritmético y razón de promedios para $ABC_{0 \rightarrow t}$, $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ y C_{max} .
- o ABC parcial solamente si es empleada
- o C_{min} , C_{max} , $ABC_{0 \rightarrow \tau}$, grado de fluctuación ($C_{max} - C_{min}/C_{prom}$) y porcentaje de fluctuación si se realiza estudio en el estado estacionario (Steady State)

Adicionalmente, tanto los informes de monitoreo y auditoría deben encontrarse disponibles antes de la entrega del informe final de los resultados del estudio.

3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA (BE)

Un estudio de BE debe llevarse a cabo de acuerdo con un protocolo acordado y firmado por el investigador responsable y el patrocinador. El protocolo y sus anexos o apéndices debieran establecer el objetivo del estudio y los procedimientos a ser usados, las razones para proponer que el estudio sea realizado en humanos, la naturaleza y grado de cualquier riesgo conocido, la metodología de evaluación, el criterio de aceptación de bioequivalencia, los grupos de los cuales se propone que los sujetos de pruebas sean

seleccionados y los medios para asegurar que los sujetos han sido adecuadamente informados antes de que ellos den su consentimiento para participar en el estudio. El investigador es responsable de asegurar que el protocolo sea seguido fielmente. Cualquier cambio o cambios requeridos deben ser acordados y firmados por el investigador responsable y el patrocinador y adjuntados al protocolo como cambios adicionales, con la excepción cuando sea necesario eliminar un riesgo inmediato evidente para un sujeto del estudio. El protocolo y los apéndices o anexos debieran ser científica y éticamente evaluados por uno, o a solicitud de la autoridad sanitaria, por más de un panel de revisión constituido apropiadamente para esos propósitos e independiente de los investigadores o el patrocinador. De acuerdo a como lo establece la normativa chilena, un protocolo de estudio de BE debe presentarse al ISP firmado y fechado, para su autorización siguiendo las directrices de los formularios F-BIOF 02 y F-BIOF 03, mencionados al comienzo de esta guía. Posteriormente a la aprobación de los protocolos respectivos, el patrocinante hará entrega del informe de los resultados del estudio correspondiente, de acuerdo a las directrices del formulario F-BIOF 04, con el objeto de obtener la autorización para el registro y la comercialización del producto de origen múltiple, similar o genérico. Será responsabilidad de la Sección de Biofarmacia del Subdepartamento de Seguridad, del Departamento de Control Nacional del ISP establecer la conformación de los grupos de revisión.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1 Diseño de los Estudios en voluntarios sanos

Los estudios de BE son diseñados para comparar el rendimiento in vivo de un producto de múltiple fuente o similar con el producto comparador. Los estudios de BE en productos diseñados para liberar el ingrediente farmacéutico activo para exposición sistémica sirven a dos propósitos:

- ❖ Para subrogar las pruebas de equivalencia clínica
- ❖ Para proporcionar una medición in vivo de calidad farmacéutica

El diseño del estudio debiera minimizar la variabilidad que no sea atribuible a los efectos de la formulación y eliminar el sesgo tanto como sea posible. Las condiciones del diseño experimental deberían reducir la variabilidad dentro y entre los sujetos. En general, para un estudio de BE que involucre a un producto similar y un comparador, un diseño de estudio cruzado de dos periodos y dosis única en sujetos sanos es suficiente. Un ejemplo de diseño cruzado de 2x2 ordena las secuencias de administración del producto en estudio (E) y del producto de referencia (R) de acuerdo al siguiente esquema:

		Período	
		1	2
Secuencia	1	E	R
	2	R	E

Alternativamente, si existen razones fundadas para estudiar la variación intraindividual o la magnitud de la interacción sujeto-formulación, se podría emplear un diseño de estudio cruzado replicado, según el siguiente esquema de administración de E o R:

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

Dependiendo de las circunstancias particulares del producto a ser evaluado podrá adoptarse un diseño de estudio alternativo bien establecido y estadísticamente apropiado. En general, un diseño aleatorizado de dos periodos, de dos secuencias y de dosis única es de primera elección para un estudios de BE. Cada sujeto recibe el producto similar y el comparador en forma aleatorizada. Un periodo de *wash-out* o depuración suficientemente largo debiera separar la administración de ambos productos, el de estudio (E) y el de referencia o comparador (R). Este intervalo entre la administración de las dosis de cada formulación debe extenderse el tiempo suficiente para permitir la eliminación de esencialmente toda la dosis previa del producto E o R desde el organismo. El periodo de *wash-out* debe ser el mismo para todos los sujetos y normalmente es superior a 5 veces la vida media terminal de eliminación del principio activo para el cual se mide la BE. Especial consideración se debe tener para extender este periodo en caso de que se generen metabolitos activos con vidas medias mayores que el fármaco sin metabolizar y bajo otras circunstancias. Por ejemplo, si la velocidad de eliminación del producto tiene una alta variabilidad entre sujetos, el periodo de *wash-out* podría extenderse para dar mayor tiempo a la lenta eliminación de sujetos con velocidades de eliminación más bajas.

Justo antes de la administración del tratamiento durante el segundo periodo de estudio, las muestras de sangre son colectadas y ensayadas para la determinación del fármaco o sus metabolitos. El periodo mínimo debiera ser por lo menos de 7 días. La correcta selección de un periodo de *wash-out* puede estimarse a partir de la magnitud de la concentración de la pre dosis del fármaco y debiera ser menor que el 5% del valor de la C_{max} . En general, en los estudios no se visualiza la necesidad de coleccionar muestras de sangre por periodos mayores a 72 horas.

4.2 Diseño de estudios alternativos con empleo de pacientes

Para fármacos que son muy potentes o demasiado tóxicos para administrarse en las dosis usuales o comunes a voluntarios sanos (debido a la potencialidad de eventos adversos severos o en un tratamiento que necesite una dosis elevada) se recomienda que el estudio sea conducido empleando la menor potencia de la dosis. Sin embargo, si la farmacocinética no es proporcional o la solubilidad del fármaco es un problema, no es aconsejable extrapolar los resultados del estudio de BE hecho con una baja potencia a uno para una mayor potencia del fármaco. Para fármacos que muestran efectos farmacológicos inaceptables en voluntarios, puede requerirse un diseño de estudio cruzado de dosis múltiple en el estado estacionario en pacientes o un diseño de estudio en grupos paralelos. El diseño de estudio alternativo debe ser justificado por el patrocinador, quien deberá tratar de incluir a pacientes cuyo proceso de enfermedad sea lo suficientemente estable mientras dure el estudio de BE.

4.3 Principios activos con vida media larga (> 24 h)

En situaciones donde el fármaco posea una vida media larga, superior a 24 horas, y si el estudio cruzado resulta problemático por el excesivo período de wash-out, puede recurrirse a un diseño de grupos paralelos. En estos diseños los tiempos de recolección de las muestras deben ser apropiados para permitir el tránsito gastrointestinal completo (entre 2 y 3 días). La recolección de muestras sanguíneas se extenderá hasta las 72 horas. Este tipo de estudios, en general, requiere mayor número de voluntarios y en algunas oportunidades, de acuerdo a las características del principio activo (razones de seguridad), debe realizarse en pacientes.

4.4 Consideraciones para estudios de dosis múltiple

En ciertas situaciones los estudios de dosis múltiples pueden considerarse más apropiados. Los estudios de dosis múltiples en pacientes son más útiles en situaciones donde el principio activo que se estudia se considera demasiado potente y/o demasiado tóxico para ser administrado a voluntarios sanos, incluso en dosis única. En este caso, un estudio cruzado de dosis múltiple en pacientes puede realizarse sin interrumpir la terapia. La evaluación de tales estudios puede basarse ya sea en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, aunque es probable que el uso de parámetros farmacodinámicos requiera un número mayor de pacientes. El régimen de dosificación empleado en los estudios de dosis múltiple deben seguir las recomendaciones normales de dosificación.

Otras situaciones en las cuales puede ser apropiado emplear estudios de dosis múltiple son las siguientes:

- Cuando el fármaco exhiba cinética no lineal en el estado estacionario o steady state (por ejemplo, metabolismo saturable, secreción activa).
- Cuando la sensibilidad del ensayo analítico es demasiado baja para caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético luego de una dosis única.
- Para formas farmacéuticas de liberación extendida con tendencia a la acumulación (adicionalmente a un estudio de dosis única).
- En estudios en el estado estacionario en donde el periodo de wash-out de la última dosis del tratamiento previo puede sobreponerse con la aproximación al estado estacionario del segundo tratamiento, una vez que se haya descartado que el periodo de aproximación es lo suficientemente largo (al menos tres veces el valor de la vida media terminal). Una administración de dosis y muestreo adecuados deben realizarse para documentar la obtención del estado estacionario.

4.5 Medicamentos de liberación modificada.

Para este tipo de formas farmacéuticas se prefieren los diseños de dosis única, a los de dosis múltiples, dada la sensibilidad de los estudios de dosis única para detectar la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica a la circulación sistémica. Se sabe que los alimentos pueden modificar la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica. En los medicamentos de liberación modificada este aspecto es crítico, por la cual los estudios de bioequivalencia con medicamentos de liberación modificada, deben realizarse evaluando el efecto de los alimentos. Los criterios de aceptación de bioequivalencia para productos de liberación modificada son esencialmente los mismos que para los productos de liberación simple.

4.6 Número de sujetos a ser incluido en los estudios de BE

El número de sujetos requerido para estudios de BE se encuentra determinado por:

- la varianza del error (coeficiente de variación) asociado con los parámetros primarios a ser estudiados, estimados a partir de un experimento piloto, estudios previos o datos publicados.
- el nivel de significancia deseado (5%).
- La potencia estadística deseada.
- la desviación promedio de un producto de referencia compatible con la bioequivalencia y con la seguridad y eficacia.
- la necesidad de un intervalo de confianza del 90% alrededor de la razón media geométrica dentro de los límites de BE de 80-125% para datos log transformados.

Se debe asignar la misma cantidad de voluntarios a cada secuencia/grupo. El resultado debe ser un número par, que se obtiene del redondeo superior de la estimación del tamaño de muestra. El tamaño muestral para una razón T/R

= 1, se podrá calcular de acuerdo a la siguiente fórmula propuesta por Marzo y Balant (1995):

$$N > 15.68 * \frac{CV_{\text{intraindividual}}^2}{\Delta^2}$$

En donde:

$CV_{\text{intraindividual}}$ es el Coeficiente de Variación Intraindividual

$$\Delta^2 = 0,202 = 0,04.$$

N: número total de voluntarios, $N = n_1 + n_2$; y siendo que $n_1 = n_2$.

El número de sujetos a ser incorporados en el estudio debería ser estimado por consideración de los estándares que deben cumplirse. Este número debe calcularse por métodos apropiados (ver análisis estadístico y criterio de aceptación más adelante). Siempre se debe justificar el número de voluntarios para el cálculo del tamaño de la muestra proporcionado en el protocolo de estudio. Un mínimo de 12 sujetos se requiere para este tipo de estudios.

4.7 Pérdidas y retiros de voluntarios

Los patrocinadores deben seleccionar un número suficiente de sujetos en consideración de las posibles pérdidas o retiros del estudio. Debido a que el reemplazo de sujetos durante el estudio puede complicar el modelo y análisis estadísticos, generalmente no se recomienda reemplazar las pérdidas. Las razones para el retiro de sujetos (por ejemplo, efectos adversos serios o razones personales) deben ser informadas. Los patrocinadores que deseen reemplazar las pérdidas durante el estudio o consideren un diseño con voluntarios adicionales deben indicar esta intención en el protocolo. Es apropiado reclutar para el estudio un número de sujetos superior que el requerido según el cálculo del tamaño de la muestra. Estos sujetos se

designarán como extras. En el protocolo debe quedar claramente establecido si las muestras obtenidas de los voluntarios “adicionales” serán analizadas, aunque no se requieran para el estudio estadístico.

4.8 Selección de los voluntarios

En el protocolo deberán figurar claramente los criterios de selección (criterios de inclusión y criterios de exclusión) de los voluntarios. Es recomendable la inclusión de voluntarios de ambos sexos, no obstante dadas las características de ciertos principios activos, esta decisión será responsabilidad del patrocinante. En el caso de fármacos que presenten una alta variabilidad farmacocinética (CV% intraindividual igual o mayor al 30%) podrán acotarse los criterios de edad, sexo y peso a los efectos de establecer una mayor uniformidad en los grupos. En el protocolo deberá figurar que el investigador se asegurará que las personas de sexo femenino no se encuentren embarazadas y no se embaracen durante el curso el estudio. La confirmación de que las voluntarias no están embarazadas deberá realizarse antes de la primera dosis y antes de la segunda dosis. Los voluntarios serán mayores de edad, entre 21 y 55 años, con un peso del rango de normalidad para su sexo y edad (Índice de Masa Corporal (IMC) con valores entre 19 y 27).

Los voluntarios de los estudios de bioequivalencia no deberán tener antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol, y la selección dará preferencia a no fumadores. Los voluntarios no deben haber sido sometidos a ningún tipo de cirugía gastrointestinal (excepto apendicectomía, no complicada, de por lo menos tres meses de antigüedad). Cada voluntario será examinado por un médico calificado, redactando la correspondiente historia clínica y se le solicitarán estudios de laboratorio, electrocardiograma y radiografía de tórax con el objeto de asegurarse del buen estado de salud de los voluntarios. Serán criterios de exclusión, entre otros, el hecho de que el voluntario haya sido tratado por trastornos gastrointestinales, convulsivos, depresivos, cirugía

gastrointestinal, alteraciones hepáticas y aquellos que presenten riesgo de alguna recurrencia de cualquier enfermedad durante el desarrollo del estudio. También serán criterios de exclusión el haber participado en otro estudio de farmacología clínica en los últimos tres meses, el haber donado sangre dentro de los últimos tres meses y el estar recibiendo cualquier tipo de medicación. Se deberá estar seguro en cuanto a la capacidad del voluntario para comprender y cumplir el protocolo y en consecuencia, estar en condiciones de firmar el consentimiento.

4.9 Monitoreo del estado de salud de los sujetos durante el estudio

El monitoreo del estado de salud de los sujetos durante el estudio es fundamental para registrar y cautelar la aparición de efectos adversos, toxicidad o cualquier situación de salud inesperada, de manera de tomar las medidas del caso de forma inmediata. Debe registrarse la incidencia, severidad y duración de las reacciones adversas y efectos laterales observadas durante el estudio. La probabilidad de que un efecto adverso observado sea inducido por el fármaco en estudio debe ser juzgada por el investigador. El monitoreo del estado de salud antes, durante y una vez concluido el estudio debe ser realizado bajo la supervisión de personal paramédico calificado en el centro en donde el estudio se lleva a cabo.

4.10 Consideraciones con respecto al fenotipo genético

El fenotipo de la actividad metabólica puede ser de importancia para estudios de fármacos con un elevado clearance que se metabolizan por enzimas que pueden estar sujetas a polimorfismo genético, por ejemplo propranolol. En tales casos, los metabolizadores lentos evidenciarán una mayor biodisponibilidad del fármaco sin metabolizar mientras que la biodisponibilidad de posibles metabolitos activos será menor. Si el fenotipo de

los sujetos considerados para estudios de fármaco se haya ligado a las características de metabolismo del individuo, entonces se debe emplear el diseño de grupos paralelos porque éste permite que los metabolizadores lento/rápidos se distribuyan en forma pareja en los dos grupos de sujetos. El fenotipo también puede ser de importancia por razones de seguridad, para la determinación de los tiempos de muestreo y para los periodos de depuración o wash-out en los estudios de diseño cruzado.

4.11 Estandarización del estudio

La estandarización de las condiciones del estudio es importante para minimizar la magnitud de la variabilidad no atribuible a los productos farmacéuticos estudiados. La estandarización debería cubrir aspectos tales como ejercicio, dieta, ingesta de fluido, postura y la restricción de la ingesta de alcohol, cafeína, ciertos jugos de frutas y medicinas concomitantes por un periodo de tiempo especificado antes y durante el estudio. Los voluntarios no pueden ingerir alguna otra medicina, bebidas alcohólicas, o fármacos/suplementos de venta libre durante un intervalo apropiado ya sea antes o durante el estudio. Ante la eventualidad de una emergencia, el uso de cualquier fármaco fuera del estudio debe ser informado (dosis y tiempo de administración). La actividad física y la postura deben estar estandarizadas tanto como sea posible para limitar sus efectos sobre el flujo y la motilidad gastrointestinal. El mismo patrón de postura y actividad debe ser mantenido durante cada día del estudio. Se debe especificar además el tiempo del día al cual se administra el fármaco en estudio. Los medicamentos se administran en general luego de un ayuno de madrugada de unas 10 h, y los participantes tienen durante ese periodo un acceso libre al consumo de agua. Durante la mañana del estudio, no se permitirá la ingesta de agua durante la hora previa a la administración de los productos. La dosis debe tomarse con un volumen estándar de agua (normalmente 150-250 mL). El acceso *ad*

libitum al agua se permite luego de transcurridas dos horas de la administración del medicamento E o R. Generalmente, a los voluntarios se les proporciona una comida estándar 4 horas después de la administración del fármaco.

5. PRODUCTOS FARMACEUTICOS EN ESTUDIO

5.1 Producto farmacéutico de múltiples fuentes (producto “Similar”)

El producto farmacéutico de múltiples fuentes objeto de los estudios de bioequivalencia para propósitos de registro debe ser idéntico al producto farmacéutico que se intenta proyectar comercialmente. Por lo tanto, no solamente la composición y las características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino que además los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que aquellos a ser empleados en los esquemas de producción futura. El producto en estudio o E debe elaborarse según las regulaciones cGMP. Los resultados de control de lote del producto de múltiple fuente (o “Similar”) y los números de lote y fechas de expiración tanto de éste como del comparador deben estar claramente establecidos. Las muestras idealmente deberían tomarse de lotes a escala industrial. Cuando esto no sea factible, pueden emplearse lotes de producción a pequeña escala, si estos no son inferiores en tamaño al 10% de los lotes de producción proyectados o 100000 unidades, cualquiera sea el mayor tamaño (a menos que se justifique algo distinto) y que sean producidos con equipos similares, maquinaria y procesos como los planeados para los lotes de producción comercial. Si el producto está sujeto además a un escalamiento (*scale up*) adicional, este proceso debe estar adecuadamente **validado**. Se recomienda que la potencia y las características de disolución *in vitro* del producto “similar” y del comparador sea evaluada antes de someterlos al estudio de BE. El contenido de principio activo del producto comparador debiera ser

similar a lo declarado en el rótulo, y la diferencia entre dos productos de preferencia no debiera ser mayor a un $\pm$ 5%.

5.2 Selección del producto de referencia (comparador)

Normalmente, el producto farmacéutico innovador es el producto de comparación más lógico para los productos “similares”, debido a que su calidad, seguridad y eficacia han sido suficientemente demostradas en estudios de precomercialización y en esquemas de monitoreo post comercialización. Sin embargo, para algunos productos farmacéuticos, un innovador con estas características aún no ha sido identificado. En efecto, en algunos casos el producto innovador ni siquiera se está comercializando. Si existe un producto farmacéutico innovador disponible, no debiera emplearse como producto de referencia (comparador) un producto genérico, puesto que esto podría conducir progresivamente a una similitud menos confiable de los productos “similares” y potencialmente a la carencia de intercambiabilidad con el de referencia (comparador).

La selección del producto de referencia generalmente se hace a nivel nacional bajo la responsabilidad de la autoridad reguladora de los medicamentos. De acuerdo a la OMS, en principio, la autoridad regulatoria tiene las siguientes opciones para seleccionar el comparador, las que se listan en orden de preferencia:

- escoger como comparador al producto innovador, para el cual la calidad, la eficacia y la seguridad han sido establecidas, si este producto ha obtenido la autorización nacional de registro/comercialización (**innovador autorizado nacional**)
- Escoger el producto comparador de la OMS (para el cual se obtuvo la autorización de comercialización sobre la base de su calidad, eficacia y seguridad)(**producto comparador de la OMS**). El lugar de fabricación

primario se indica en la lista de comparadores de la OMS, y por tanto el comparador debe adquirirse en ese país.

- Escoger como comparador, el producto innovador para el cual la autorización de comercialización se ha obtenido en un país con buenas regulaciones (país ICH o asociado) en base a la calidad, seguridad y eficacia, y el cual debe adquirirse desde ese mercado.
- En situaciones donde no se pueda identificar un producto innovador, la selección del comparador será un proceso a realizar cuidadosamente y con una sólida justificación por parte del patrocinante, a solicitud de la autoridad reguladora. Los criterios de selección más importantes en esta situación, en orden de preferencia son:
 - Productos Precalificados por la OMS
 - Aprobación en países ICH o asociados
 - Empleo extensamente documentado en tratamientos clínicos reportados en revistas científicas con pares evaluadores, y
 - Periodos largos y sin evidencia de problemas de eficacia durante su vigilancia post marketing (**producto de referencia bien seleccionado**), Adicionalmente, un comparador bien seleccionado debe satisfacer los estándares de calidad de farmacopeas, si éstos estuvieran disponibles.

En el contexto de los esfuerzos de armonización regional, puede ser ventajoso establecer un producto comparador regional para el cual han sido establecidas, la calidad, la eficacia y la seguridad, con el objeto de incrementar el acceso a los medicamentos en la región. Por ello, se han establecido como productos de referencia de los listados oficiales de principios activos contenidos en la Res. Ex 726, algunos productos comparadores oficiales de la FDA. En caso de no existir un producto de referencia para una línea de productos “similares”, oficialmente certificado por el ISP, la proposición del producto de referencia (comparador) debe ser

debidamente justificada y documentada por el postulante, entregando toda la información requerida en el **Formulario F-BIOF 02**: “*SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA*”, informando –entre otras materias- el país de origen del producto comparador propuesto, junto con los antecedentes pertinentes del laboratorio que lo produce.

6. FORMA DE CONDUCIR UN ESTUDIO

6.1 Selección de la dosis

En estudios de BE se debe emplear la dosis molar equivalente tanto del producto “similar” como del de referencia. Generalmente, debe administrarse como dosis única la potencia comercializada con la mayor sensibilidad a la evaluación de la BE. Esta normalmente corresponde a la potencia más alta comercializada. Se puede emplear una dosis mayor (por ejemplo, mayor que una dosis unitaria) si se presentaran dificultades analíticas. En este caso, la dosis total única no debe exceder la dosis diaria máxima del régimen de dosificación. Alternativamente, en muchos casos, la aplicación del área bajo la curva truncada a 3 x mediana poblacional de T_{max} de la formulación del comparador evitaría los problemas de la carencia de sensibilidad. En otras situaciones, un estudio realizado con una potencia menor puede considerarse aceptable si ésta se selecciona por razones de seguridad.

6.2 Tiempos de muestreo

Las muestras de sangre debieran tomarse con una frecuencia suficiente que permitiera evaluar adecuadamente C_{max} , ABC y otros parámetros. Los puntos experimentales de muestreo deben incluir una muestra pre dosis, al menos 1 o dos puntos antes de C_{max} , 2 puntos alrededor de C_{max} , y 3-4 puntos durante

la fase de eliminación. En consecuencia, serán necesarios al menos 7 puntos de muestreo para la estimación de los parámetros farmacocinéticos. Para la mayoría de los medicamentos, el número necesario de muestras será superior para compensar las diferencias entre sujetos en la velocidad de absorción y de eliminación, permitiendo de ese modo una determinación precisa de la concentración máxima del fármaco en la sangre ($C_{\max}$) y la constante de velocidad de eliminación en todos los sujetos. Generalmente, el muestreo debe continuar por el tiempo suficiente que asegure que pueda ser cuantificado el 80% del ABC ($0 \rightarrow \infty$), pero no es necesario muestrear por más de 72 h. La duración exacta de la recolección de muestras depende de la naturaleza del fármaco y de la función de ingreso (*input*) desde la forma farmacéutica administrada.

6.3 Fluidos de muestreo y su colección

Bajo circunstancias normales, la sangre debe ser el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones de fármaco. En la mayoría de los casos, el fármaco o sus metabolitos se miden en suero o plasma. Si el fármaco se excreta en forma predominante sin cambios a través de la orina, se puede muestrear orina. El volumen de cada muestra debe medirse en el centro donde se realiza el estudio, cuando sea posible inmediatamente después de la colección y ser incluido en el informe. El número de muestras debe ser suficiente para permitir la estimación de los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, debe evitarse el uso exclusivo de datos de excreción en orina, puesto que ésto no permite la estimación de $T_{\max}$ y de la concentración máxima.

Las muestras de sangre deben ser procesadas y almacenadas bajo condiciones que no signifiquen la degradación del analito. Esto puede evaluarse por análisis de muestras de control de calidad en duplicado durante la fase analítica. Las muestras de control de calidad deben prepararse en el

fluido biológico de interés (por ejemplo, plasma) al menos en concentraciones en los segmentos bajo, medio y alto del rango de calibración. Las muestras de control de calidad deben almacenarse con las muestras en estudio, y analizarse con cada set de muestras en estudio en cada corrida analítica. La metodología de la colección de muestras debe especificarse en el protocolo del estudio respectivo.

6.4 Parámetros a ser evaluados

En los estudios de biodisponibilidad, la forma y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC) son lo más frecuentemente empleado para evaluar la velocidad ($C_{\max}$, $T_{\max}$) y el grado de absorción (ABC). Los puntos de muestreo deben ser seleccionados de tal forma que el perfil de concentración versus tiempo se halle adecuadamente definido para permitir el cálculo de los parámetros relevantes. Para estudios de dosis única, se recomienda medir o calcular los siguientes parámetros:

El área bajo la curva de concentración en plasma, suero o sangre desde tiempo cero a tiempo t ($ABC_{0 \rightarrow t}$), en donde t es el último punto temporal de muestreo al cual se puede realizar una determinación de una concentración cuantificable del fármaco en la formulación individual evaluada. El método para el cálculo de los valores de ABC debe estar previamente especificado. En general, el ABC debe ser calculado empleando el método de integración lineal/log trapezoidal. En este caso, el ABC por el método trapezoidal puede calcularse de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$AUC_{0 \rightarrow t} = \sum \frac{(C_i - C_{i-1})}{2} * (t_i - t_{i-1})$$

o por transformación logarítmica (log trapezoidal)

$$AUC_{0 \rightarrow t} = \sum \frac{(C_i - C_{i-1})}{1/\Delta t} * \ln \frac{C_i}{C_{i-1}}$$

C_i : Concentración mayor

C_{i-1} : Concentración menor

t_i : tiempo en obtenerse C_i

t_{i-1} : tiempo en obtenerse C_{i-1}

Δt : $t_i - t_{i-1}$

El uso exclusivo de parámetros basado en modelos compartimentales no es recomendado.

$C_{\max}$ es la concentración máxima o peak observada y representa la exposición máxima del fármaco (o metabolito) en plasma, suero o sangre completa.

El $ABC_{0 \rightarrow t}$ y $C_{\max}$ se consideran como los parámetros más relevantes para evaluar la BE. Adicionalmente, se recomienda que sean estimados los siguientes parámetros:

- El área bajo la curva de concentración en plasma, sangre o suero desde tiempo cero a tiempo infinito ($ABC_{0 \rightarrow \infty}$), que representa la exposición total, en donde el $ABC_{0 \rightarrow \infty} = ABC_{0 \rightarrow t} + C_t/\beta$. C_t es la última concentración de fármaco medible y β (beta) es la constante de velocidad de eliminación o terminal calculada de acuerdo a un método apropiado. $T_{\max}$ es el tiempo luego de la administración del fármaco al cual se observa $C_{\max}$. Para información adicional, los parámetros de eliminación pueden también ser calculados. $T_{1/2}$ es la vida media plasmática (en sangre o suero) del fármaco.

Para estudios en el estado estacionario o steady-state se pueden calcular los siguientes parámetros:

- ABC_{τ} sobre un intervalo de dosificación en el estado estacionario
- $C_{\max}$

- $C_{\min}$, la concentración al final de un intervalo de dosificación
- La fluctuación a través del pico, porcentaje de diferencia entre $C_{\max}$ y $C_{\min}$, que se emplea para evaluar la fluctuación de concentración entre dos administraciones y se estima con la siguiente expresión:

$$\diamond \frac{(C_{\max} - C_{\min})}{C_{\min}} * 100$$

Cuando se tomen muestras de orina, la recuperación acumulativa en orina (A_e) y la velocidad de excreción urinaria podrían ser empleadas en lugar del ABC y $C_{\max}$.

6.5 Estudios de metabolitos

En general, la evaluación de la BE se basa en la medición de las concentraciones de fármaco sin modificar liberado desde la forma farmacéutica, más que de la determinación de la concentración de metabolitos. El perfil de concentración de fármaco sin metabolizar en función del tiempo es más sensible a cambios del rendimiento de una formulación que el perfil de un metabolito, que a su vez refleja mejor su propia formación, distribución y eliminación. En cualquier caso, es muy importante establecer a priori en el protocolo del estudio, cuál entidad química (profármaco, fármaco, o metabolito) va a ser analizada.

En algunas situaciones particulares, podría ser más importante medir la concentración del metabolito que la del compuesto sin modificar (*parent drug*), tal como puede ocurrir en las siguientes situaciones:

- La medición de las concentraciones del metabolito terapéuticamente activo es aceptable si el producto estudiado es un profármaco.
- Cuando las concentraciones del fármaco sin metabolizar son demasiado bajas para permitir una cuantificación analítica confiable en sangre, suero

o plasma por un plazo adecuado de tiempo, o cuando el compuesto sin metabolizar es demasiado inestable en la matriz biológica.

Es importante considerar que la medición de un analito (fármaco o metabolito) conlleva el riesgo de cometer un error tipo I (riesgo del consumidor) para permanecer en un nivel de 5% de confianza. Sin embargo, si más de uno entre varios analitos se seleccionan retrospectivamente como determinante de BE, entonces pueden cambiar tanto los riesgos del productor como del consumidor.

Cuando se midan metabolitos activos, el periodo de *wash-out* o depuración y los tiempos de muestreo puede que requieran ajustes para permitir la caracterización adecuada del perfil farmacocinético del metabolito.

6.6 Determinación de enantiómeros individuales

Para la mayoría de los estudios de BE, un ensayo no estéreselectivo es normalmente aceptable y suficiente. Sin embargo, cuando los enantiómeros tienen perfiles farmacológicos o metabólicos muy diferentes, puede ser más apropiado emplear un ensayo que distinga entre enantiómeros de un fármaco quiral. También se prefiere el ensayo estéreselectivo cuando la disponibilidad sistémica de diferentes enantiómeros se demuestre que es no lineal.

6.7 Estudios que evalúan el efecto de los alimentos en la determinación de BE

Para los estudios de BE se prefiere pacientes que se hayan sometido a condición de ayuno. Si se sabe que el fármaco es capaz de provocar efectos gastrointestinales, administrado en condiciones de ayuno, o si el rótulo del producto expresamente lo señala, los estudios de BE con alimentos pueden

ser de elección. La composición del alimento a emplear dependerá en general de dietas y costumbres locales.

7. CUANTIFICACIÓN DEL INGREDIENTE ACTIVO

Todos los métodos analíticos de prueba empleados para determinar el compuesto activo y/o su producto de degradación en fluidos biológicos, debe estar bien caracterizado, completamente documentado y validado. El objetivo de la validación es demostrar que un método particular usado para la determinación cuantitativa de un analito en una matriz biológica dada, tal como sangre, plasma, suero u orina, es confiable y reproducible a sus propósitos.

Los principios aplicables de la Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) deben seguirse en la conducción del análisis químico. Los métodos bioanalíticos deben cumplir los requerimientos de especificidad, sensibilidad, precisión, exactitud y reproducibilidad. El conocimiento sobre la estabilidad del fármaco o sus productos de degradación en el material de muestra es un requisito fundamental para la obtención de resultados confiables. Algunas recomendaciones importantes para realizar el análisis de muestras biológicas en estudios farmacocinéticos son las siguientes:

- La validación comprende fases previas al estudio y durante el estudio. Durante la fase previa al estudio se debe validar la estabilidad de la solución stock y muestras sembradas en la matriz biológica, la especificidad, sensibilidad, precisión, y exactitud y reproducibilidad. La validación dentro de estudio proporciona información respecto de la estabilidad de las muestras coleccionadas durante un ensayo clínico bajo condiciones de almacenamiento y confirma la precisión y exactitud de las determinaciones.

- La validación debe cubrir los aspectos sobre el propósito del ensayo empleado.
- El rango de calibración debe ser el apropiado a las muestras del estudio. Una curva de calibración debe elaborarse en la misma matriz biológica puesto que será empleada para las muestras en el estudio propuesto, y se obtiene por adición de concentraciones conocidas del analito a la matriz respectiva. Una curva de calibración debe consistir de una muestra blanco, una muestra cero y 6-8 muestras no cero, que deben cubrir el rango esperado. Las concentraciones de los estándares deben escogerse sobre la base del rango de concentraciones esperada en un estudio particular.
- Si un ensayo será empleado en sitios diferentes, éste debe ser validado en cada lugar y debe establecerse la comparabilidad de sitios cruzados.
- Un ensayo que no se emplee en forma regular requiere de un proceso de revalidación suficiente que demuestre que todavía funciona de acuerdo al procedimiento de prueba originalmente validado. Un estudio de revalidación debe documentarse en la forma de un apéndice junto al informe global del estudio.
- Dentro de un estudio, el empleo de dos o más métodos para el ensayo de las muestras en la misma matriz en un rango de concentraciones similares NO ES ACEPTABLE.
- Si se comparan estudios diferentes y las muestras de estos estudios se han ensayado por métodos distintos, cubriendo un rango similar de concentraciones en la misma matriz, estos métodos deben ser validados en forma cruzada.
- Muestras de control de calidad sembradas en un mínimo de tres concentraciones en duplicado deben emplearse para aceptar o rechazar la corrida analítica.
- Todas las muestras obtenidas de un mismo sujeto (todos los periodos) deben analizarse, de ser posible, durante la misma corrida analítica.

Los procedimientos de validación, la metodología y los criterios de aceptación deben estar especificados en el protocolo analítico o POS respectivo. Todos los procedimientos empleados para sustentar afirmaciones o delinear conclusiones acerca de la validez de la metodología deben describirse en un informe (informe de validación del método). Cualquier modificación del método durante el análisis de las muestras en estudio requerirá de una adecuada revalidación. Los resultados de la determinación de las muestras de estudio deben proporcionarse en el informe analítico junto con los resultados de las muestras de calibración y control de calidad, análisis replicados (si los hay), y un número representativo de los cromatogramas de las muestras.

8. ANALISIS ESTADISTICO

La preocupación fundamental en la evaluación de la BE es limitar el riesgo de una falsa declaración de equivalencia. El análisis estadístico de los ensayos de BE debe demostrar que es poco probable una diferencia clínica significativa en la BD entre el producto similar y el comparador. Los procedimientos estadísticos deben especificarse en el protocolo aun antes de comenzar con la recolección de datos.

Los métodos estadísticos de prueba en los estudios de BE se basan en la determinación de intervalos de confianza del 90% en torno a la razón de los promedios de población log transformados (similar/comparador) de los parámetros farmacocinéticos en consideración y por realización de un test de dos colas con un nivel de significancia del 5%. Para el establecimiento de bioequivalencia farmacocinética, el intervalo de confianza calculado debiera caer dentro de los límites preestablecidos de bioequivalencia. Los procedimientos deben conducir a un esquema de decisión que sea simétrico

con respecto a las dos formulaciones (que conduzca a la misma decisión ya sea que la formulación “similar” se compara con el producto innovador o éste se compara con el producto “similar”) (Schuirmann, 1987).

Todos los parámetros farmacocinéticos concentración dependiente (por ejemplo, ABC y $C_{\max}$) deben ser log transformados empleando logaritmos en base 10 o neperianos. La elección de uno u otro tipo debe ser consistente y establecida en el informe del estudio.

Los parámetros farmacocinéticos concentración dependiente y log transformados se deben analizar empleando análisis de varianza (ANOVA). Normalmente, el modelo ANOVA incluye a los factores de variabilidad que dependen de la formulación, de la secuencia, de los sujetos y del periodo.

Los métodos paramétricos, es decir aquellos que se basan en la teoría de la distribución normal de variables, son los recomendados para medidas de bioequivalencia log transformadas. La aproximación general es construir un intervalo de confianza para la cantidad $\mu_E - \mu_R$ y alcanzar una conclusión de equivalencia farmacocinética si este intervalo de confianza está dentro de los límites establecidos. El razonamiento en la construcción de los intervalos de confianza paramétricos es equivalente con el de llevar a cabo pruebas de hipótesis de dos colas con un nivel de significancia de un 5%. Los antilogaritmos de los límites de confianza obtenidos constituyen el intervalo de confianza del 90% para la razón de las medias geométricas entre el producto similar y el comparador.

Se debe emplear el mismo procedimiento para el análisis de parámetros de estudios en el estado estacionario o datos de recuperación urinaria acumulativa, si se requiere.

Se debe proporcionar estadística descriptiva para $T_{\max}$. Si este parámetro se somete a análisis estadístico, este análisis debe basarse en métodos no paramétricos, que se aplica a datos no transformados. Deberían tomarse un número suficiente de muestras alrededor de la concentración máxima

predicha para mejorar la precisión del estimado de $T_{\max}$. Para los parámetros que describen la fase de eliminación ($t_{1/2}$) debe proporcionarse solamente estadística descriptiva.

Los métodos para identificar y manejar posibles datos anómalos deben ser especificados en el protocolo. Debe razonarse y discutir las posibles explicaciones médicas y farmacocinéticas para tales observaciones. Debido a que estos datos anómalos podrían ser indicativos de fracaso del producto, no es aceptable la eliminación posterior de estos datos anómalos. Una forma de enfrentar datos que contengan observaciones anómalas es por aplicación de métodos estadísticos no paramétricos (distribución independiente).

Si la distribución de los datos log transformados no es normal, pueden también considerarse métodos no paramétricos. La justificación para intentar el empleo de métodos no paramétricos debe incluirse *a priori* en el estudio.

8.1 Rangos de Aceptación

Razón de área bajo la curva (RABC)

El intervalo de confianza del 90% para esta medida de biodisponibilidad relativa debe caer dentro de un rango de equivalencia de 0.8-1.25. Si el rango terapéutico es particularmente estrecho, el rango de aceptación puede que necesite reducción basada en una justificación clínica. Un rango de aceptación más amplio puede ser aceptable en casos excepcionales si la clínica lo justifica.

Razón Cmax

En general, debería aplicarse a la razón de Cmax el rango de aceptación 0.8-1.25. Sin embargo, esta medición de BD relativa es inherentemente más variable que, por ejemplo, la razón de ABC, y en ciertos casos se puede aceptar un rango de aceptación mayor (por ejemplo, 0.75-1.33). El rango de

aceptación empleado debe definirse retrospectivamente y justificarse tomando en cuenta consideraciones de eficacia y seguridad.

Diferencia de Tmax

La evaluación estadística de Tmax solo tiene sentido si existe un anuncio clínicamente relevante para una rápida aparición de la acción o una preocupación acerca de potenciales efectos adversos. El intervalo de confianza no paramétrico del 90% para esta medición de BD relativa debiera encontrarse dentro de un rango clínicamente relevante.

9. PROTOCOLO DE UN ESTUDIO DE BD/BE

El protocolo de un estudio de BE a ser presentado al ISP, deberá contener toda la información pertinente, estructurada y entregada de acuerdo a lo solicitado en el **Formulario F-BIOF 02** : ***“SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PROTOCOLO PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPOSIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA (EQT)”*** y en el **Formulario F-BIOF 03**: ***“REQUISITOS DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE LA ETAPA BIOANALÍTICA DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA”***

10. INFORME DE LOS RESULTADOS

El informe de un estudio de BE a ser presentado al ISP, debe proporcionar la documentación completa de su protocolo, la conducción y evaluación de que cumple con buenas prácticas clínicas. Guías relevantes de la ICH pueden servir de apoyo en la elaboración del informe del estudio de BE (ICH 1995 y 1996). El o los investigadores responsables deben firmar las respectivas

secciones del informe. Los nombres y afiliaciones de los investigadores responsables, el lugar del estudio y la fecha de ejecución deben establecerse claramente.

Deben proporcionarse los nombres y números de lote de los productos farmacéuticos empleados en el estudio así como la composición de los productos en estudio (E). Adicionalmente, el postulante debe proporcionar una declaración firmada de que el producto en estudio (E) es idéntico al producto farmacéutico postulado para registro o renovación del mismo.

Se debe anexar el informe de la validación bioanalítica e incluir datos sobre la calibración y las muestras de control de calidad. Debe incluirse un número representativo de cromatogramas u otros datos crudos cubriendo el rango completo de la calibración, las muestras de control de calidad y de los tratamientos clínicos. Todo debe presentarse en forma ordenada y clara.

Las concentraciones medidas en cada sujeto y los tiempos de muestreo se deben tabular para cada formulación. Se debe presentar los resultados tabulados que muestren los análisis de la concentración del fármaco de acuerdo a la corrida analítica (incluyendo las corridas excluidas para cálculos adicionales, todos los estándares de calibración y muestras de control de calidad para la corrida particular). Los resultados tabulados deben incluir la fecha de la corrida, el sujeto, el periodo del estudio, el producto administrado (similar o comparador), y el tiempo transcurrido entre la administración del producto farmacéutico y el muestreo desde la sangre, en un formato claro. Adicionalmente, tiene que establecerse el procedimiento empleado para el cálculo de los parámetros usados (por ejemplo, ABC) a partir de los datos crudos. Cualquier eliminación de datos debe ser debidamente justificada.

Si los resultados resultan de la aplicación de modelos farmacocinéticos, se debe justificar el modelo y el procedimiento computacional empleado

(softwares). Los programas de software deben ser apropiados al propósito de su empleo. Los programas deben ser capaces de proporcionar la calidad y manejo de la información requerida. Los programas necesarios para el manejo de datos pueden incluir procesamiento de textos, entrada de datos, base de datos, gráficos, programas farmacocinéticos y estadísticos. Las curvas de concentración en sangre del fármaco en función del tiempo, individuales deben graficarse en una escala lineal/lineal o log/lineal. Deben proporcionarse todos los datos de los individuos, y sus resultados, incluyendo la información sobre los sujetos que han sido excluidos de los estudios. La salida o retiro de sujetos debe ser informada.

Los resultados de todos los parámetros farmacocinéticos medidos y calculados deben ser tabulados para cada combinación sujeto-formulación, junto con su estadística descriptiva. El informe estadístico debe ser lo suficientemente detallado para permitir que el análisis estadístico sea repetido si es necesario. Si los métodos estadísticos aplicados difieren de aquellos especificados en el protocolo del estudio, se debe establecer las razones para el cambio de la metodología estadística.

El informe de resultados de un estudio de BE a ser presentado al ISP, deberá contener toda la información pertinente, estructurada y entregada de acuerdo a lo solicitado en el **Formulario F-BIOF 04** :

“PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA PARA ESTABLECER EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA(EQT)”

11. REFERENCIAS CONSULTADAS

- ❖ OMS. Serie de Informes Técnicos N° 863. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 34° Informe. Ginebra, 1996.
- ❖ WHO. Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Draft revision. Working document QAS/04.093/Rev.4.2005. [www.who.int // medicines /services/expertcommittee/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf](http://www.who.int//medicines/services/expertcommittee/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf).
- ❖ Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52ª. Asamblea General. Edimburgo. Escocia, Octubre de 2000.
- ❖ Marzo,A & Balant,LP. An updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. Arzn Forsch Drug Res 1995;45(I)2:109-15.
- ❖ WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO Technical Report Series. Annex 11, Geneva, 2002.
- ❖ WHO: Revision / Update of the guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalent assessment of interchangeable multisource (Generic) products. Working Document QAS/05.143/Rev. 2005. www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep.
- ❖ Zanen,P. Bioequivalence and generic medicines. [www.egagenerics.com /doc/zanen-biogenerics.pdf](http://www.egagenerics.com/doc/zanen-biogenerics.pdf). Fecha de acceso 29.09.05.

- ❖ EMEA 2001 Report CPMP/1678/00 Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR) Active Substance.
- ❖ Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de Trabajo en Bioequivalencia. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Agosto 2006.
- ❖ WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, 40th. Report. WHO Technical Report Series N° 937, Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability Geneva 2006.
- ❖ Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850):97–137.
- ❖ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council, “approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use”. *Official Journal of the European Communities*, 1 May 2001.
- ❖ Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO Technical Report Series, No. 937): Annex 7.
- ❖ Good Laboratory Practice (GLP), Quality practices for regulated non-clinical research and development. Geneva, UNDP/World Bank/WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), 2001.

- ❖ International Conference on Harmonisation (ICH) Guidelines. *Tripartite Harmonized Guidelines for Good Clinical Practice, Step 4*. Geneva, ICH Secretariat (IFPMA), 1996.
- ❖ The good automated manufacturing practice (GAMP) guide for validation of automated systems in pharmaceutical manufacture (GAMP4). ISPE – International Society for Pharmaceutical Engineering, December 2001.
- ❖ Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. Geneva, World Health Organization, 2000 (TDR/PRD/ ETHICS /2000.1).
- ❖ International Conference on Harmonisation (ICH) guideline. *Topic E3. Structure and Content of Clinical Study Report*. Geneva, ICH Secretariat (IFPMA), 1995.
- ❖ Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica a productos farmacéuticos en Chile. DS N° 727, 2005.
- ❖ Giarcovich, S.S. Genéricos, Similares y el problema de la intercambiabilidad. Rev SAFYBI 40(101):3-20, 2001.
- ❖ Pidgen, A. Bioequivalence and generic prescribing: An industrial view. J Pharm Pharmacol 57: 663-670, 1996.
- ❖ Reglamento del sistema nacional de control de productos farmacéuticos, alimentos de uso médico y cosméticos. DS 1876, 1995.
- ❖ Política de medicamentos en la reforma de salud. Res Ex N°515, 2004.

- ❖ Lobenger, R. y Amidon, GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm 50(1):3-12, 2000.
- ❖ Doménech y col. Biofarmacia y Farmacocinética Vol. II. Biofarmacia ed. Síntesis. Madrid. 1998.
- ❖ Schuirmann, D. A Comparison of the two one-Sided test Procedure and the Power Approach for Assessing the Equivalence of Average Bioavailability, J Pharm Biopharm 15 (6): 657-70, 1987.
- ❖ Guidelines for bioequivalence studies of generic products (section 3, B.12.) NIHS, 1997
- ❖ Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos. Res Ex N° 952, 2001
- ❖ Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations, Guidance For Industry, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Octubre 2000.