



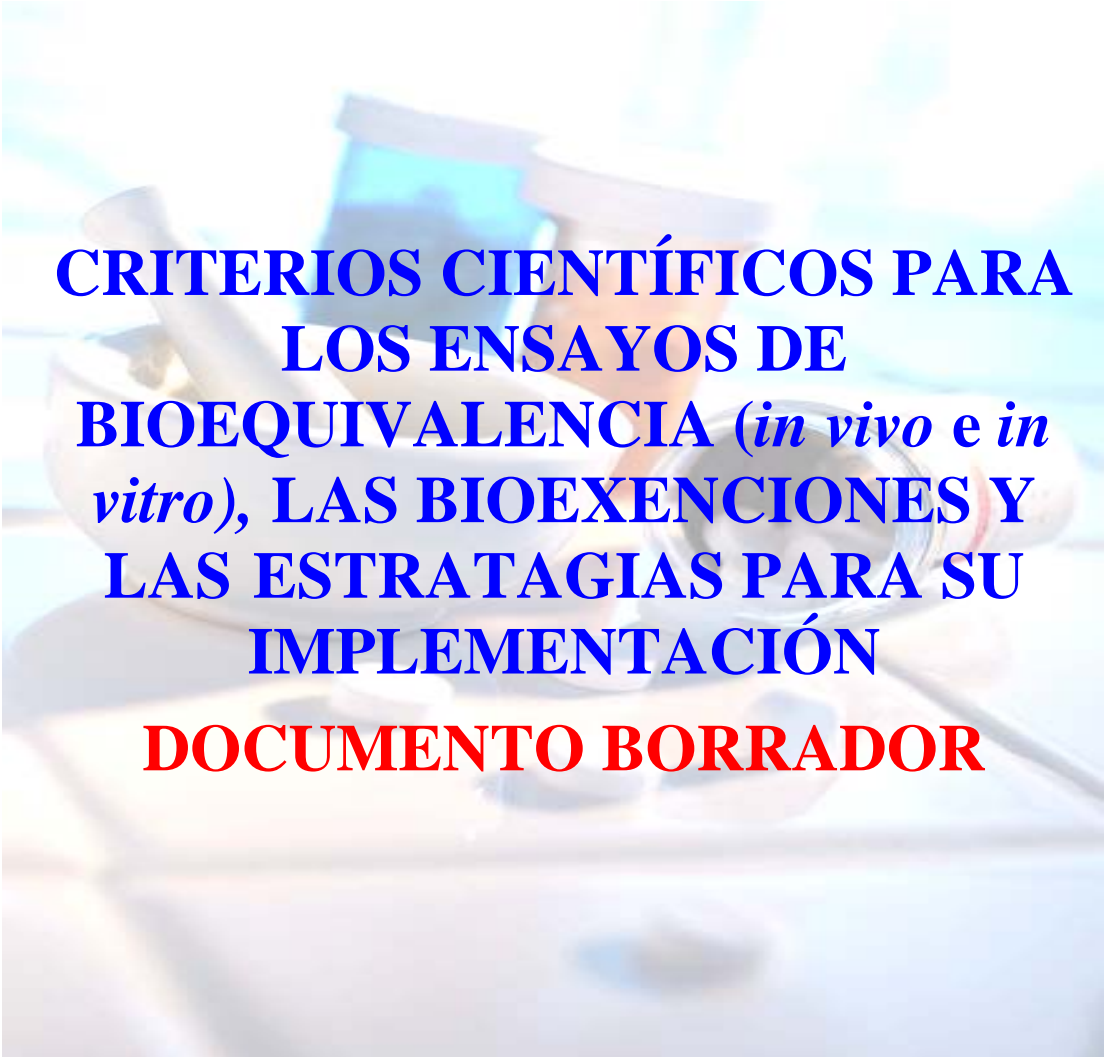
**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud



RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN  
DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA



**CRITERIOS CIENTÍFICOS PARA  
LOS ENSAYOS DE  
BIOEQUIVALENCIA (*in vivo* e *in  
vitro*), LAS BIOEXENCIONES Y  
LAS ESTRATEGIAS PARA SU  
IMPLEMENTACIÓN**

**DOCUMENTO BORRADOR**

**IV CONFERENCIA PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE  
LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA**

**República Dominicana**

**2-4 Marzo, 2005**

## GRUPO DE TRABAJO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

### Miembros<sup>1</sup>:

EUA: **Justina Molzon, Coordinadora.** Associate Director for International Affairs. FDA

ARGENTINA: **Ricardo Bolaños.** Departamento Estudios y Proyectos. ANMAT. Docente de Farmacología. Universidad. de Buenos Aires.

BRASIL: **Silvia Storpirtis.** Associate Profesor, Consultant Division of Generic (essential – similarity) ANVISA

CANADÁ: 1) Norman Pound. Health Canada; 2) John Gordon. Health Canada; 3) **Conrad Pereira.** Dirección de Productos Terapéuticos, Health Canada

CHILE: 1) Ana María Concha, Instituto Salud Pública de Chile; 2) Pamela Milla, Instituto de Salud, Chile; 3) **Regina Pezoa Reyes,** Jefa Sección Biofarmacia, Instituto de Salud Pública de Chile

COSTA RICA: 1) Marcela Rodríguez ; 2) **Lidiette Fonseca.** Directora Instituto Investigaciones Farmaceuticas INIFAR. Escuela de Farmacia. Universidad de Costa Rica

JAMAICA: **Eugene Brown.** Head School of Pharmacy & HealthScience

University of Texas: **Salomon Satvchansky.** Alcon Centennial Professor of Pharmaceutics. The University of Texas at Austin. College of Pharmacy

USP: 1) **Roger Williams.** Executive Vice President. Chief Executive Officer; 2) Margareth Marques

VENEZUELA: 1) **Irene Goncalves.** Farmacéutico Jefe del Departamento de Evaluación Científico Legal. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel

ALIFAR: **Silvia Giarcovich.** Directora Técnica y Gerente de Estudios Clínicos. Diffucap-eurand SA. Profesora Universidad de Buenos Aires Dpto Farmacología

FIFARMA: S: 1) Vivjan Trespalacios; 2) **Loreta Marquez,** Executive Director International Medical Organizational-Latin America- (Bristol-Myers Squibb)

### Personal de Apoyo:

**Sanchez Aida.** Division of Bioequivalence. Office of Generic Drugs. FDA

**Sandra Suarez.** FDA. Division of Bioequivalence. Office of Generic Drugs. FDA

Sancho Alfredo. Division of Bioequivalence. Office of Generic Drugs. FDA

Pógany Janos, Asesor Temporal, OMS-OPS

### Secretariado:

**Rosario D'Alessio,** OPS

Lembit Rago, OMS

Sabbine Kopp, OMS

Nelly Marín, OPS

Juana Rodríguez, OPS

---

<sup>1</sup> Los nombres en negritas son los miembros actuales

**CRITERIOS CIENTÍFICOS PARA LOS ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA (*in-vivo*  
*e in-vitro*), LAS BIOEXCENCIONES, Y EL MARCO ESTRATÉGICO PARA SU  
IMPLEMENTACIÓN**

**TABLA DE CONTENIDO**

<b>1. ACRÓNIMOS</b> .....	<b>5</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
3.1 Objetivos .....	7
3.2 Declaración de Propósito .....	7
<b>4. DOCUMENTACIÓN DE LA EQUIVALENCIA PARA LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>5. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS/FÁRMACOS ORALES PARA LOS CUALES ES IMPORTANTE LA DOCUMENTACIÓN DE LA EQUIVALENCIA IN VIVO</b> .....	<b>8</b>
<b>6. CRITERIOS RECOMENDADOS PARA LA EXCEPCIÓN DE LA EVIDENCIA DE LA BIODISPONIBILIDAD O LA BIOEQUIVALENCIA IN VIVO</b> .....	<b>9</b>
<b>7. PARA CIERTOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, LA BIODISPONIBILIDAD O BIOEQUIVALENCIA PUEDE SER DEMOSTRADA POR EVIDENCIAS OBTENIDAS IN VITRO EN LUGAR DE DATOS IN VIVO</b> .....	<b>11</b>
<b>8. ENSAYOS IN-VITRO – NUEVO PARADIGMA</b> .....	<b>12</b>
8.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	12
8.2 Solubilidad.....	12
8.3 Permeabilidad .....	13
8.4 Disolución.....	15
<b>9. LISTA ILUSTRATIVA DE LOS PRODUCTOS PARA LOS CUALES NO SON NECESARIOS LOS ESTUDIOS DE BE IN VIVO</b> .....	<b>17</b>
<b>10. EFECTOS DE LOS ALIMENTOS</b> .....	<b>17</b>
10.1 Productos farmacéuticos de liberación inmediata .....	18
10.2 Productos de liberación modificada.....	19
10.3 Comida del ensayo.....	19
10.4 Administración.....	19
<b>11. ESTUDIOS FARMACODINÁMICOS</b> .....	<b>20</b>

12. FÁRMACOS MODELOS SUGERIDOS PARA SER USADOS EN EL ESTABLECIMIENTO DE LA IDONEIDAD DE UN MÉTODO DE PERMEABILIDAD.....	21
13. REFERENCIAS PARA LOS REQUERIMIENTOS DE LOS ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA.....	22
II. MARCO ESTRATÉGICO PARA IMPLEMENTACIÓN.....	24
III. CRITERIOS PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS USADOS EN SITUACIÓN DE RIESGO PARA LA SALUD .....	29
IV. ANEXOS: GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	38

DRAFT

## **ACRÓNIMOS**

**ANDA:** abbreviated drug application

**ARN:** Autoridad Reguladora Nacional

**BCS:** Biopharmaceutics Classification System

**BD:** Biodisponibilidad

**BE:** Bioequivalencia

**BPC:** Buenas Prácticas Clínicas

**BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura

**CFR:** Code of Federal Regulations

**Cmax:** Concentración máxima

**CPMP:** Commission for Proprietary Medicinal Products

**FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)

**GCP:** Good Clinical Practices

**GI:** Gastrointestinal

**GT/BE:** Grupo de Trabajo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

**ICH:** International Conference on Harmonization

**IFA:** Ingredientes farmacéuticos activos

**IND:** Investigational New Drug

**LI:** Liberación Inmediata

**NB:** No bioequivalencia

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**PI:** Patrones internos

**Red PARF:** Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

**rpm:** revoluciones por minutos

**SCB:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

**SS:** Sustratos de la bomba de salida

**SUPAC:** Scale-up and Post-Approval Changes

**Tmax:** Tiempo máximo

**USP:** United States Pharmacopeia

**WHO:** World Health Organization

## I. Criterios Científicos para los Ensayos de Bioequivalencia (*in vivo e in vitro*) y las Bioexenciones <sup>2</sup>

### 1. Antecedentes

En Enero de 1997 en Caracas, Venezuela se realizó una reunión sobre Biodisponibilidad-Bioequivalencia<sup>3</sup> para analizar la implementación de los estudios de BE y los requerimientos en la Región de las Américas. Los expertos que participaron desarrollaron varias recomendaciones; entre ellas, la necesidad de que los países implementen gradualmente los estudios de BE para garantizar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos.

En Noviembre de 1997 la I Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica se realizó en Washington D.C. Las autoridades reguladoras de todos los Estados Miembros de la OPS, representantes de la industria, la academia, los grupos de consumidores y los grupos de integración económica subregional en las Américas, recomendaron sostener reuniones periódicas para la discusión de temas relacionados con los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica. Los participantes también identificaron a la Bioequivalencia como la segunda prioridad dirigida al tema de implementación de la BE y establecieron un grupo de trabajo (GT/BE). Entre las principales responsabilidades del GT/BE estuvo el desarrollo de un conjunto de criterios para los ensayos de bioequivalencia-biodisponibilidad de medicamentos multifuentes (genéricos), la implementación de seminarios técnicos educativos sobre BE; y, la identificación de las vías para el seguimiento de la implementación de la BE en la Región.

La II Conferencia Panamericana (Noviembre 1999) estableció la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) y las normas y reglamentaciones para la Red y sus grupos de trabajo. De acuerdo con estas reglamentaciones, las propuestas armonizadas desarrolladas por los GTs son para ser presentadas a las Conferencias para su adopción o aprobación.

En consecuencia, el GT/BE de la Red PARF preparó la Declaración de su Misión, la cual es contribuir al desarrollo de criterios de bioequivalencia armonizados para la intercambiabilidad de productos farmacéuticos en las Américas mediante la promoción de bases técnicas para garantizar la intercambiabilidad de productos farmacéuticos multifuentes (genéricos), dentro de un contexto internacional y nacional, proponiendo el establecimiento de materiales de referencia como comparadores para los ensayos de bioequivalencia.

Dentro de este contexto, al Dr. Salomón Stavchansky y al Dr. Ricardo Bolaños, miembros ambos del GT/BE, se les asignó la tarea de desarrollar un borrador de la propuesta sobre *Criterios para los ensayos de bioequivalencia (in-vivo e in-vitro) y para las excepciones de los ensayos in-vivo de productos multifuentes (genéricos)* y, una propuesta de la *Estrategia para los Países para Promover el Proceso de Armonización a través de los Requisitos de los Estudios de BE*, respectivamente.

---

<sup>2</sup> Autor: Salomón Stavchansky, Ph.D. Miembro del GT/BE de la Red PARF OPS/OMS, Alcon Centennial Professor of Pharmaceutics. The University of Texas at Austin, College of Pharmacy, Division of Pharmaceutics, Austin, Texas 78712.

<sup>3</sup> Consulta de Expertos sobre Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos. Caracas, Venezuela. Enero 13-15, 1997. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE). División de Sistemas de Salud y Desarrollos de Servicios (HSP). Junio 1999.

## 2. Introducción

### 2.1 Objetivos

Este documento discute la comercialización de productos farmacéuticos que son terapéuticamente equivalentes, y por lo tanto intercambiables pero son producidos por diferentes fabricantes.

### 2.2 Declaración de Propósito

Las autoridades reguladoras farmacéuticas deben garantizar que todos los productos farmacéuticos, incluyendo los medicamentos multifuentes (genéricos), cumplan con las mismas normas de calidad, eficacia e seguridad exigidas a los productos farmacéuticos innovadores. Por consiguiente, deben establecerse los marcos normativos para demostrar que los medicamentos multifuentes (genéricos) son terapéuticamente equivalentes e intercambiables con sus productos innovadores asociados. Tales marcos normativos requerirían prueba de la bioequivalencia.

A falta de tal marco normativo, este documento preparado por el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia de la Red PARF, busca proporcionar recomendaciones a los países en las Américas que están en el proceso de establecer los marcos normativos para proporcionar estas garantías.

Ya que la bioequivalencia es el mecanismo principal usado para vincular el producto multifuente (genérico) a la documentación original del innovador en su seguridad y eficacia, el siguiente marco se propone para ayudar a las autoridades de reglamentación farmacéutica en el establecimiento de los requisitos para la prueba de la intercambiabilidad describiendo cuándo se requiere la prueba de bioequivalencia para los productos multifuentes (genéricos). Aún más, también define el tipo de ensayos, *in vivo* y/o *in vitro*, que deberían presentarse para la aprobación de comercialización.

El ensayo de la bioequivalencia *in vivo* y/o *in vitro* se requiere para la mayoría de los medicamentos multifuentes (genéricos) presentados para la aprobación de comercialización. Un producto farmacéutico multifuente (genérico) propuesto debe compararse *in vivo* y/o *in vitro* con el producto farmacéutico de referencia designado oficialmente.

Las recomendaciones hechas en este informe se basan en las siguientes pautas:

- Pautas publicadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)
- Las Pautas de Canadá Salud (Health Canada) para la preparación de las solicitudes de registro de nuevos fármacos (DIN, según su denominación en inglés)
- El documento de la OMS (1999) titulado "Autorización de Comercialización de los Productos Farmacéuticos con Referencia Especial a los Productos multifuentes (Genéricos): un Manual para las Autoridades Reguladoras Farmacéuticas, Productos Farmacéuticos multifuentes (Genéricos): Pautas para los Requisitos de Registro para Establecer la Intercambiabilidad".
- Documentos de la ICH
- Nota para la Orientación sobre la Investigación de la Biodisponibilidad y Bioequivalencia, Comité para los Productos Medicinales de Marca (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)), 26 Julio 2001 (CPMP/EWP/QWP/98)

### **3. Documentación de la Equivalencia para la Autorización de Comercialización**

Los productos farmacéuticos multifuentes farmacéuticamente equivalentes deben comprobarse que sean terapéuticamente equivalentes unos a otros para considerarse intercambiables. Varios métodos de ensayo están disponibles para evaluar la equivalencia, incluyendo:

1. Los estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia), en los cuales la sustancia medicamentosa activa o uno o más metabolitos se mide en un líquido biológico accesible como el plasma, la sangre o la orina.
2. Los estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.
3. Los estudios clínicos comparativos.
4. Las pruebas de disolución *in vitro* en combinación con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (Sección 6)

La aceptación de cualquier procedimiento de ensayo en la documentación de equivalencias entre dos productos farmacéuticos por una autoridad reguladora farmacéutica depende de muchos factores, incluyendo las características de la sustancia medicamentosa activa y el producto farmacéutico y la disponibilidad de recursos para llevar a cabo un tipo específico de estudio. Dondequiera que un fármaco produzca concentraciones significativas en un líquido biológico accesible, como el plasma, se prefieren los estudios de bioequivalencia. Dondequiera que un fármaco no produzca concentraciones cuantificables en un líquido biológico accesible, quizá sean necesarios estudios clínicos comparativos o estudios farmacodinámicos para documentar la equivalencia. Ensayos *in vitro*, preferentemente basados en una correlación documentada *in vitro/in vivo* o en la consideración basada en el sistema de Clasificación Biofarmacéutica, a veces pueden proporcionar una indicación de equivalencia entre dos productos farmacéuticos.

Los criterios adicionales que indican cuándo los estudios de equivalencia son necesarios se discuten en las siguientes secciones.

### **4. Productos farmacéuticos/Fármacos Orales para los cuales es importante la Documentación de la Equivalencia *in vivo***

Esta pauta recomienda que las autoridades de registro requirieran documentación de equivalencia para los productos farmacéuticos multifuentes en los cuales el producto se compara con el producto farmacéutico de referencia. Deben llevarse a cabo los estudios usando la formulación propuesta para la comercialización.

Para ciertos fármacos y formas de dosificación, la documentación de equivalencia *in vivo*, mediante ya sea un estudio de bioequivalencia, un estudio clínico farmacodinámico comparativo, o un estudio clínico comparativo, se considera especialmente importante. Los siguientes son los factores y los medicamentos/fármacos orales que deben considerarse cuando se requiere documentación de equivalencia *in vivo*.

- (a) Los productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica cuando se aplican uno o más de los siguientes criterios:
  - (i) Indicado para condiciones graves que requieren respuesta terapéutica definitiva;



- (ii) Una ventana terapéutica/margen de seguridad estrecho, una curva dosis-respuesta empinada;
  - (iii) Una farmacocinética complicada por una absorción variable o incompleta o una ventana de absorción, una farmacocinética no lineal, eliminación presistémica/un metabolismo de primer paso alto >70%;
  - (iv) Unas propiedades fisicoquímicas desfavorables, por ejemplo, solubilidad baja, inestabilidad, modificaciones metaestables, permeabilidad deficiente, etc.;
  - (v) Pruebas documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionados con el fármaco o con fármacos de estructura química o formulaciones similares;
  - (vi) Donde hay una alta proporción de excipientes a principios activos.
- (b) Los productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar mediante la absorción sistémica (como parches transdérmicos, supositorios, etc.).
  - (c) Los productos farmacéuticos de liberación sostenida o modificada de alguna otra manera diseñados para actuar mediante absorción sistémica.
  - (d) Los productos de combinación fija con acción sistémica (ver Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 825, 1992).
  - (e) Los productos farmacéuticos diferentes a soluciones para uso no sistémico (para aplicación oral, nasal, ocular, dérmico, rectal, vaginal, etc.) y concebidos para actuar sin absorción sistémica. En estos casos, el concepto de bioequivalencia no es apropiado y se exigen estudios comparativos clínicos o farmacodinámicos para probar equivalencia. Esto, sin embargo, no excluye la necesidad potencial de mediciones de concentración de fármaco para evaluar la absorción parcial no intencional.

En los casos (a) a (d) las mediciones de concentraciones plasmáticas con el tiempo (bioequivalencia) son normalmente prueba suficiente para la eficacia y la seguridad. En el caso (e) el concepto de bioequivalencia no es apropiado y se requieren estudios comparativos clínicos o farmacodinámicos para probar la equivalencia.

Los siguientes son los factores y los productos farmacéuticos/fármacos orales que deben considerarse cuando se requiera una excepción de la evidencia de la biodisponibilidad *in vivo* o la documentación de bioequivalencia.

## **5. Criterios recomendados para la excepción de la evidencia de la Biodisponibilidad o la Bioequivalencia *in vivo***

En general, ambos ensayos *in vivo* e *in vitro* son necesarios para los productos farmacéuticos administrados por vía oral. Los ensayos *in vivo* se requieren para todos los medicamentos multifuentes (genéricos) con ciertas excepciones. Basándose en la información científica las autoridades reguladoras pueden exceptuar el requisito para la biodisponibilidad o la bioequivalencia.

La biodisponibilidad comparativa *in vivo* o la bioequivalencia de un producto farmacéutico puede exceptuarse si el producto satisface uno de los siguientes criterios:

El producto farmacéutico: Para ciertas formulaciones y en ciertas circunstancias, la equivalencia entre dos productos farmacéuticos puede considerarse evidente y no se requiere documentación adicional. Por ejemplo:

- (a) Cuando los productos farmacéuticos multifuentes (genéricos) sean para ser administrados parenteralmente (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal) como soluciones acuosas y contienen la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y los mismos excipientes en concentraciones comparables.
- (b) Cuando los productos farmacéuticos multifuentes (genéricos) son soluciones para uso oral, contienen la sustancia activa en la misma concentración y no contienen un excipiente que se sabe o se sospecha que afecte el tránsito gastrointestinal o la absorción de la sustancia activa.
- (c) Productos farmacéuticos multifuentes (genéricos) gaseosos.
- (d) Cuando los productos farmacéuticos multifuentes (genéricos) son polvos para la reconstitución como una solución y la solución reúne el criterio (a) o el criterio (b) señalados anteriormente.
- (e) Cuando los productos farmacéuticos multifuentes (genéricos) son productos óticos u oftálmicos preparados como soluciones acuosas, conteniendo la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables;
- (f) Cuando los productos farmacéuticos multifuentes (genéricos) son productos tópicos preparados como soluciones acuosas, conteniendo la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables;
- (g) Cuando los productos farmacéuticos multifuentes (genéricos) son para inhalación nasal o productos nasales en aerosol, ensayados para ser administrados con o sin esencialmente el mismo dispositivo, preparados como soluciones acuosas y conteniendo la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Debe exigirse una prueba *in vitro* especial que documente el desempeño comparable del dispositivo del producto de inhalación multifuente.

Para los elementos (e), (f) y (g) señalados anteriormente, es incumbente que el solicitante demuestre que los excipientes en el producto multifuente son esencialmente los mismos y en concentraciones comparables con los del producto de referencia.

En el caso de que el solicitante no pueda proporcionar esta información acerca del producto de referencia y la autoridad reguladora farmacéutica no tiene acceso a estos datos o los datos están protegidos bajo derechos de exclusividad de datos según los reglamentos locales, deberían realizarse los estudios *in vivo*.

**6. Para ciertos productos farmacéuticos, la Biodisponibilidad o Bioequivalencia puede ser demostrada por evidencias obtenidas *in vitro* en lugar de Datos *in vivo***

Las autoridades reguladoras deberían exceptuar el requisito para la presentación de las pruebas obtenidas *in vivo* que demuestren la biodisponibilidad del producto farmacéutico si el producto farmacéutico cumple uno de los siguientes criterios:

- a) El producto farmacéutico está en la misma forma farmacéutica, pero en una concentración diferente, y es proporcionalmente similar en sus ingredientes activos e inactivos a otro producto farmacéutico elaborado en el mismo sitio para el cual el mismo fabricante ha obtenido aprobación y se han cumplido las condiciones siguientes:
  1. Se ha demostrado la biodisponibilidad de este otro producto farmacéutico;
  2. Ambos productos farmacéuticos cumplen con una prueba *in vitro* apropiada aprobada por una autoridad reguladora farmacéutica y/o en farmacopeas de referencia aceptadas, o se ha demostrado la correlación *in vivo-in vitro* (por ejemplo, nivel de correlación A, etc.).
  3. El solicitante presenta las evidencias que indican que ambos productos farmacéuticos son proporcionalmente similares en sus ingredientes activos e inactivos. O sea, la proporción de los principios activos y los excipientes entre las concentraciones es esencialmente la misma.
  4. El producto farmacéutico es un producto reformulado que es idéntico, salvo por un color, sabor o preservativo diferente que no podría afectar la biodisponibilidad del producto reformulado, a otro producto farmacéutico para el cual el mismo fabricante ha obtenido aprobación y se han cumplido las condiciones siguientes:
    - a) Se ha demostrado la biodisponibilidad del otro producto;
    - b) Ambos productos farmacéuticos cumplen con un ensayo *in vitro* apropiado aprobado por la autoridad reguladora.
5. Las autoridades reguladoras, por una buena razón, pueden requerir evidencia de biodisponibilidad *in vivo* o bioequivalencia para cualquier producto farmacéutico si el organismo determina que cualquier diferencia entre el producto farmacéutico y un fármaco dado podría afectar la biodisponibilidad o bioequivalencia del producto farmacéutico. El Grupo de Trabajo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia recomienda firmemente que en el caso de medicamentos antirretrovirales se exija la prueba de equivalencia farmacéutica y bioequivalencia para inferir la equivalencia terapéutica.

## 7. Ensayos In-Vitro – Nuevo Paradigma

### 7.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)<sup>4</sup> es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas (principio activo) basándose en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que rigen la tasa y el grado de la absorción de los medicamentos de Liberación Inmediata (LI) las formas farmacéuticas orales sólidas: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la manera siguiente:

- Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta
- Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta
- Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja
- Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja

Además, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata se clasifican por su disolución rápida o lenta. En este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, el SCB puede usarse como una herramienta para el desarrollo de medicamentos o para los cambios de fabricación posteriores a la aprobación para ayudar a los patrocinadores a justificar las solicitudes de excepción de los estudios de bioequivalencia (bioexenciones).

Las diferencias *in vivo* observadas de la tasa y el grado de la absorción de un fármaco a partir de dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes pueden deberse a diferencias de la disolución del medicamento *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma farmacéutica oral sólida de LI es rápida con relación al vaciamiento gástrico y el medicamento tiene permeabilidad alta, la tasa y el grado de la absorción de medicamentos tienen poca probabilidad de depender de la disolución del medicamento y/o tiempo de tránsito gastrointestinal. En tales circunstancias, la demostración de la Biodisponibilidad *in vivo* o la Bioequivalencia quizá no sea necesaria para los productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes inactivos (excipientes) usados en la forma farmacéutica no afecten significativamente la absorción de los principios activos. El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (es decir, Clase 1) en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que presentan disolución *in vitro* rápida usando los métodos de ensayo recomendados por la USP. Los métodos recomendados para determinar la solubilidad, la permeabilidad y la disolución *in vitro* se discuten a continuación.

### 7.2 Solubilidad

El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto LI que es sujeto de la solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la dosis de mayor concentración es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250 mL se deriva de los protocolos típicos de los estudios de BE que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua.

---

<sup>4</sup> (FDA Guidance Waiver of *in vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System; <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.htm>)

### 7.3 Permeabilidad

El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción (fracción de dosis absorbida, BA no sistémica) de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en las mediciones de la tasa de transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). A falta de evidencias que sugieran inestabilidad en el tracto gastrointestinal, se considera una sustancia medicamentosa altamente permeable cuando se determina que el grado de la absorción en los humanos es un 90% o más de una dosis administrada con base en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

#### 7.3.1 Métodos de permeabilidad intestinal

Los siguientes métodos pueden usarse para determinar la permeabilidad de una sustancia medicamentosa desde el tracto gastrointestinal:

- (1) estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos;
- (2) estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* usando los modelos animales apropiados;
- (3) estudios de permeabilidad *in vitro* usando tejidos intestinales extirpados de humanos o de animales; o
- (4) estudios de permeabilidad *in vitro* a través de una monocapa de un cultivo de células epiteliales.

Los modelos animales *in vivo* o *in situ* o los métodos *in vitro*, tales como los que usan monocapas de un cultivo de células epiteliales animales o humanas, se consideran apropiados para los medicamentos transportados pasivamente. La baja pasivamente observada de algunas sustancias medicamentosas en los seres humanos podría ser causada por la salida de los medicamentos por medio de transportadores de membrana tal como la glucoproteína P (P-gp). Cuando los transportadores de salida no existen en estos modelos, o su grado de expresión es bajo comparado con estos en los humanos, puede haber una mayor probabilidad de clasificación errónea de la clase de permeabilidad para un medicamento sujeto a salida comparado con un medicamento transportado pasivamente. Debe caracterizarse la expresión de los transportadores conocidos en los sistemas de estudio seleccionados. La expresión funcional de los sistemas de salida (por ejemplo, P-gp) puede demostrarse con técnicas como los estudios de transporte bidireccionales, demostrando una tasa mayor de transporte en la dirección basolateral a apical comparada con la dirección apical a basolateral usando fármacos modelos o sustancias químicas seleccionados a concentraciones que no saturan el sistema de salida (por ejemplo, ciclosporina A, vinblastina, rodamina 123). En este momento no puede fijarse un criterio de aceptación para la salida intestinal que debe estar presente en un sistema de ensayo. En cambio, esta guía recomienda limitar el uso de los métodos de ensayos de permeabilidad no humanos para las sustancias medicamentosas que son transportadas por mecanismos pasivos. Los estudios farmacocinéticos sobre linealidad o proporcionalidad de las dosis pueden proporcionar información útil para evaluar la relevancia de la salida de un medicamento observada *in vitro*. Por ejemplo, puede haber menos inquietudes asociadas con el uso de los métodos *in vitro* para un fármaco que tiene una tasa mayor de transporte en la dirección basolateral a apical a concentraciones bajas del fármaco pero que presenta una farmacocinética lineal en humanos.

Para la aplicación del SCB, puede suponerse un mecanismo de transporte pasivo aparente cuando se satisface una de las siguientes condiciones:

- Se demuestra una relación lineal (farmacocinética) entre la dosis (por ejemplo, rango de dosis de importancia clínica) y las mediciones de BD (área bajo la curva de concentración-tiempo) de un fármaco en humanos.
- Se demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad medida *in vivo* o *in situ* en un modelo animal en la concentración inicial del fármaco (por ejemplo, 0,01, 0,1 y 1 veces la dosis de mayor concentración disuelta en 250 mL) en el líquido de perfusión.
- Se demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad medida *in vitro* a la concentración inicial del fármaco (por ejemplo, 0,01, 0,1 y 1 veces la dosis de mayor concentración disuelta en 250 mL) en el líquido donante y la dirección de transporte (por ejemplo, ninguna diferencia estadísticamente significativa en la tasa de transporte entre la dirección apical a basolateral y la dirección basolateral a apical para las concentraciones seleccionadas del fármaco) usando un método de cultivo de células *in vitro* apropiado en el que se ha demostrado que expresa transportadores de salida conocidos (por ejemplo, P-gp).

Para demostrar la idoneidad de un método de permeabilidad destinado a la aplicación del SCB, debe establecerse una relación de importancia-orden entre los valores de los ensayos de permeabilidad y el grado de los datos de absorción del fármaco en sujetos humanos usando un número suficiente de fármacos modelos. Para los estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos, se recomiendan seis fármacos modelos. Para los estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en animales y para los métodos de cultivo de células *in vitro*, se recomiendan veinte fármacos modelos. Según la variabilidad del estudio, un número suficiente de sujetos, animales, muestras de tejidos extirpados o monocapas de células debe usarse en un estudio para proporcionar un cálculo confiable de la permeabilidad del medicamento. Esta relación debe permitir la diferenciación precisa entre las sustancias medicamentosas con atributos de permeabilidad intestinal baja y alta.

Para demostrar la idoneidad de un método, los fármacos modelos deben representar un rango de absorción que incluya baja (por ejemplo, < 50%), moderada (por ejemplo, 50-89%) y alta ( $\geq 90\%$ ). Los patrocinadores pueden seleccionar los compuestos de la lista de los fármacos y/o sustancias químicas proporcionada en la Tabla I o pueden decidir seleccionar otros medicamentos para los cuales hay información disponible en el mecanismo de absorción y cálculos confiables del grado de la absorción de medicamentos en los humanos.

Después de demostrar la idoneidad de un método y mantener el mismo protocolo de estudio, no es necesario probar nuevamente todos los fármacos modelos seleccionados para los estudios posteriores concebidos para clasificar una sustancia medicamentosa. En cambio, deben usarse como patrones internos un fármaco modelo de baja permeabilidad y uno de alta permeabilidad (es decir, incluido en el líquido de perfusión o líquido donante junto con la sustancia medicamentosa de ensayo). Estos dos patrones internos son añadidos al marcador de volumen de líquido (o un compuesto de permeabilidad cero como PEG 4000) que es incluido en ciertos tipos de técnicas de perfusión (por ejemplo, técnicas de asa cerrada). La elección de los patrones internos debe basarse en la compatibilidad con la sustancia medicamentosa en ensayo (es decir, no debería presentar ninguna interacción física, química, o de permeabilidad significativa). Cuando no es factible seguir este protocolo, la permeabilidad de los patrones internos debe determinarse en los mismos sujetos, animales, tejidos o monocapas, después de la evaluación de la sustancia medicamentosa en ensayo. Los valores de permeabilidad de los dos patrones internos no deben diferir significativamente entre diferentes ensayos, incluyendo aquellos conducidos para demostrar la idoneidad del método. Al final de una prueba *in situ* o *in vitro*, debería determinarse la cantidad de fármaco en la membrana.

Para un método de ensayo dado con condiciones establecidas, la selección de un patrón interno de permeabilidad alto con una permeabilidad cercana al límite de la clase de permeabilidad baja/alta puede facilitar la clasificación de un fármaco de ensayo. Por ejemplo, una sustancia medicamentosa de ensayo puede determinarse como altamente permeable cuando su valor de permeabilidad es igual a o mayor que el del patrón interno con permeabilidad alta seleccionado.

#### 7.4 Disolución

Un producto farmacéutico de liberación inmediata se considera de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad de la sustancia medicamentosa señalada en la etiqueta se disuelve en 30 minutos, usando el Aparato I de la U.S. Pharmacopeia (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) 0,1 N HCl o Líquido Gástrico Simulado USP sin enzimas ; (2) una solución "buffer" de pH 4,5; y (3) una solución "buffer" de pH 6,8 o Líquido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

En ciertas circunstancias, la calidad del producto (fabricado de acuerdo con las BPM), la Biodisponibilidad y Bioequivalencia pueden documentarse usando enfoques *in vitro* (por ejemplo, perfiles de disolución *in vitro*). Para productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, la documentación de la Bioequivalencia usando un enfoque *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada basándose el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Este enfoque podría ser apropiado también en ciertas circunstancias al evaluar la Bioequivalencia durante el período de registro inicial, y en la presencia de ciertos cambios después de la aprobación (pautas de SUPAC) para solicitudes aprobadas. Los ensayos de disolución también se usan para evaluar la calidad lote a lote, donde las pruebas de disolución, con procedimientos y criterios de aceptación definidos, se usen para permitir la liberación del lote.

Los ensayos de disolución se usan también para:

1. Proporcionar control de los procesos y garantía de la calidad.
2. Evaluar si se requiere que se realicen estudios de BE adicionales relacionados con los cambios menores después de la aprobación, donde la disolución puede funcionar como una señal de no bioequivalencia.
3. Evaluar la calidad lote a lote, donde las pruebas de disolución, con procedimientos y criterios de aceptación definidos, se usen para permitir la liberación del lote.

La caracterización de la disolución *in vitro* se promueve para todas las formulaciones de productos investigadas (incluyendo las formulaciones de prototipos), en particular si las características de absorción *in vivo* están definiéndose para las diferentes formulaciones de productos. Tales esfuerzos pueden permitir el establecimiento de una correlación *in vitro-in vivo*. Cuando está disponible una correlación o asociación *in vitro-in vivo* la prueba *in vitro* puede servir no solo como una especificación de control de calidad para el proceso de fabricación, sino también como un indicador de cómo el producto se comportará *in vivo*.

Se recomienda que en general la siguiente información esté incluida en el informe de desarrollo del método de disolución para las formas farmacéuticas orales sólidas.

Para solicitudes de productos farmacéuticos nuevos, y "Productos Similares" ya aprobados en el mercado antes de la ejecución de los requerimientos de bioequivalencia y biodisponibilidad de la nueva ley de salud.

4. El perfil de pH para la solubilidad de la sustancia medicamentosa.
5. Los perfiles de disolución (puntos de datos múltiples, 0, 10, 15, 20 y 30 minutos) generados a diferentes velocidades de agitación (por ejemplo, 100 a 150 revoluciones por minuto (rpm) para el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (cesta), o 50 a 100 rpm para el Aparato II de la USP (paleta). Debería evaluarse un mínimo de 12 unidades de dosificación.
6. Los perfiles de disolución generados a todas las concentraciones en al menos tres medios de disolución (por ejemplo, soluciones "buffer" de pH 1,2, 4,5 y 6,8). usando el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los medios siguientes: (1) 0,1 N HCl o Líquido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) una solución "buffer" de pH 4,5; y (3) una solución "buffer" de pH 6,8 o Líquido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Puede usarse agua como un medio adicional. Si el fármaco es considerado como escasamente soluble, se recomiendan concentraciones apropiadas de agentes tensioactivos.

También se recomienda que el patrocinador seleccione la velocidad de agitación y el medio que proporcione una capacidad discriminatoria adecuada, teniendo en cuenta todos los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles.

#### **Para los medicamentos multifuentes (genéricos):**

##### **A) Para los productos farmacéuticos de liberación inmediata**

Se recomienda que se presenten los perfiles de disolución en puntos múltiples usando el método de la USP apropiado. Si no hay ningún método de la USP disponible, puede usarse el método de la autoridad reguladora. Si no hay disponible métodos de la USP y/o métodos de la autoridad reguladora, un informe del desarrollo del método de disolución puede presentarse con la validación adecuada de todos los métodos usados.

##### **B) Para los productos de liberación modificada**

1. Podrían presentarse los perfiles de disolución usando el método de la USP apropiado (si está disponible). Si no hay disponible ningún método de la USP, puede usarse el método de la autoridad reguladora.

En los reportes de métodos de disolución para formas sólidas orales generalmente se incluye la siguiente información:

- Perfil de solubilidad pH de la sustancia
- Perfil de disolución generado a diferentes velocidad de agitación (por ejemplo 100 a 150 revoluciones por minutos (rpm) para el Aparato I de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) (cesta), o 50 a 100 rpm para el Aparato II de la USP (paleta).
- Perfil de disolución generado a todas las concentraciones en al menos tres medios de disolución (por ejemplo, soluciones "buffer" de pH 1,2, 4,5 y 6,8). El agua puede ser usada como medio adicional. Si el medicamento en consideración es poco soluble, se recomienda apropiados concentraciones de agentes tensioactivos.



Se recomienda que el patrocinador seleccione la velocidad de agitación y el medio que proporcione una capacidad discriminatoria adecuada, teniendo en cuenta todos los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles.

2. Se deberían proporcionar los perfiles usando al menos otros tres medios de disolución (por ejemplo, soluciones "buffer" de pH 1.2, 4.5 y 6.8) y agua.

Tanto para las solicitudes de nuevos fármacos como para aplicaciones de medicamentos multifuentes (genéricos) se usan tres lotes para fijar las especificaciones de disolución para las formas farmacéuticas de liberación modificada, incluyendo las formas farmacéuticas de liberación prolongada. Además, en todos los productos de liberación modificada se realizarán los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en voluntarios humanos.

#### **8. Lista ilustrativa de los Productos para los cuales no son necesarios los Estudios de BE in vivo**

- a) Soluciones inyectables, oftálmicas y óticas siempre que los ingredientes activos e inactivos sean cualitativamente y cuantitativamente los mismos que el fármaco de referencia que aparece en la lista (LISTA DE FÁRMACOS DE REFERENCIA).
- b) Las soluciones orales y tópicas siempre que los ingredientes inactivos estén caracterizados y no afecten la absorción del principio activo del producto.
- c) Los productos farmacéuticos de liberación inmediata con una determinación de la eficacia, que no se sepa que tengan problemas de biodisponibilidad (ver la sección 3a). La autoridad reguladora puede solicitar los ensayos de disolución *in vitro* de las formas farmacéuticas sólidas orales. Ejemplos incluyen: las tabletas de acetaminofeno y codeína, las tabletas de ácido fólico, la crema y el ungüento de hidrocortisona, el ungüento de triamcinolona, el inyectable de citarabina y el inyectable de dacarbazina.
- d) Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) clase 1: Ejemplo: Metoprolol.

#### **9. Efectos de los Alimentos**

Los alimentos pueden cambiar la biodisponibilidad de un medicamento y pueden influir en la Bioequivalencia entre los productos de ensayo y de referencia.

Los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad pueden tener consecuencias clínicamente significativas. Los alimentos pueden alterar la biodisponibilidad mediante diversos medios, incluyendo:

- Retraso del vaciamiento gástrico
- Estímulo del flujo biliar
- Cambio del pH gastrointestinal (GI)
- Aumento del flujo sanguíneo esplénico
- Cambio del metabolismo luminal de una sustancia medicamentosa
- Interactuar físicamente o químicamente con una forma farmacéutica o una sustancia medicamentosa

Los efectos de los alimentos sobre la Biodisponibilidad son generalmente mayores cuando el producto farmacéutico es administrado poco después de que se ingiera una comida. Los contenidos nutricionales y calóricos de la comida, el volumen de la comida y la temperatura de la comida pueden causar cambios fisiológicos en el tracto GI de una manera que afecte al tiempo de tránsito del producto farmacéutico, a la disolución luminal, a la permeabilidad del medicamento y a la disponibilidad sistémica. En general, las comidas que son altas en calorías totales y contenido de grasa tienen mayor probabilidad de afectar a la fisiología GI y de ese modo dar lugar a un efecto más grande sobre la BD de una sustancia medicamentosa o de un producto farmacéutico. Se recomienda el uso de las comidas altas en calorías totales y altas en grasas durante los estudios del efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad y en los estudios de bioequivalencia afectados por los alimentos.

La administración de un producto farmacéutico con alimentos puede cambiar la BD al afectar a la sustancia medicamentosa o al producto farmacéutico. En la práctica, es difícil determinar el mecanismo exacto por el cual los alimentos cambian la BD de un producto farmacéutico sin realizar estudios específicos de mecanismos.

Los efectos importantes de los alimentos sobre la BD son menos probables que ocurran con muchos productos de liberación inmediata que se disuelven rápidamente, que contienen sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (Clase 1 de SCB) porque la absorción de las sustancias medicamentosas en la Clase 1 es generalmente independiente del pH y del sitio y por lo tanto insensible a las diferencias en disolución.

Sin embargo, para algunos fármacos en esta clase, los alimentos pueden influir la BD cuando hay un efecto de primer paso alto, adsorción extensa, la formación de complejos o la inestabilidad de la sustancia medicamentosa en el tracto GI. En algunos casos, los excipientes o las interacciones entre los excipientes y los cambios inducidos por los alimentos en la fisiología de los intestinos pueden contribuir a estos efectos de los alimentos e influir en la demostración de BE. Para formulaciones de sustancias medicamentosas de la Clase 1 del SCB, los alimentos pueden afectar la C<sub>max</sub> y el tiempo al que ocurre ésta (T<sub>max</sub>) retrasando el vaciamiento gástrico y prolongando el tiempo de tránsito intestinal. Sin embargo, puede esperarse que el efecto de los alimentos sobre estas medidas sea similar para los productos de ensayo y de referencia en los estudios de BE en presencia de alimentos.

## **9.1 Productos farmacéuticos de liberación inmediata**

1. Para los fármacos sin complicaciones en las formas farmacéuticas de liberación inmediata, la bioequivalencia debe demostrarse en condiciones de ayuno. Además de un estudio de BE bajo condiciones de ayuno, recomendamos un estudio de BE en condiciones alimentadas para todos los productos farmacéuticos de liberación inmediata administrados por vía oral, con las siguientes excepciones:
  - Cuando tanto el producto de ensayo como el fármaco que aparece en la lista de Referencia se disuelven rápidamente, tienen perfiles similares de disolución y contienen una sustancia medicamentosa con solubilidad alta y permeabilidad alta (SCB Clase 1) (ver nota al pie 4), o
  - Cuando la Sección de Dosificación y Administración de las etiquetas del fármaco que aparece en la Lista de Referencia establece que el producto debe tomarse sólo con el estómago vacío, o

- Cuando la etiqueta del fármaco que aparece en la Lista de Referencia no hace afirmaciones acerca del efecto de los alimentos en la absorción o la administración.
2. Para los fármacos complicados en formas farmacéuticas de liberación inmediata, por ejemplo, fármacos de rango terapéutico estrecho (fármacos con una curva dosis–respuesta empinada, fármacos críticos), fármacos altamente tóxicos y fármacos que se sabe que tienen farmacocinética no lineal. La bioequivalencia debe demostrarse en condiciones tanto de ayuno como en presencia de alimentos.
  3. Fármacos no lineales. La bioequivalencia debe demostrarse en condiciones tanto de ayuno como en presencia de alimentos a menos que la no linealidad ocurra después que el fármaco entra a la circulación sistémica y no haya evidencia de que el producto sea afectado por alimentos.
  4. Fármacos en formas farmacéuticas de liberación modificada. La BE debe demostrarse tanto en ayunas como en presencia de alimentos.

## **9.2 Productos de liberación modificada**

Además de un estudio de bioequivalencia en condiciones de ayuno, un estudio de bioequivalencia en presencia de alimentos debe realizarse para todos los productos farmacéuticos de liberación modificada administrados por vía oral.

## **9.3 Comida del ensayo**

Se recomienda que los estudios de efecto de los medicamentos en la biodisponibilidad y los estudios de bioequivalencia alimentados se conduzcan usando las condiciones de comida que se espera que proporcionen los efectos mayores sobre la fisiología de tracto GI para que la disponibilidad sistémica del fármaco sea afectada máximamente. Una comida con un alto contenido en grasa (aproximadamente el 50 por ciento de contenido calórico total de la comida) y un alto contenido en calorías (aproximadamente 800 a 1.000 calorías) se recomienda como comida del ensayo para los estudios del efecto de los alimentos sobre la BD y los estudios de BE en presencia de alimentos. Esta comida del ensayo debería derivar aproximadamente 150, 250 y 500-600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente. Debe proporcionarse el contenido calórico de la comida del ensayo en el informe de estudio.

## **9.4 Administración**

### **9.4.1 Tratamientos en ayuno**

Después de una noche en ayunas de al menos 10 horas, a los sujetos se les deben administrar el producto farmacéutico con 240 mL (8 onzas fluidas) de agua. No deben permitirse alimentos durante al menos 4 horas después de la dosis. El agua puede permitirse como se desee, excepto una hora antes y después de la administración del medicamento. Los sujetos deberían recibir comidas estandarizadas programadas al mismo tiempo en cada período del estudio.

#### **9.4.2 Tratamientos en presencia de alimentos**

Después de una noche en ayunas de al menos 10 horas, los sujetos deben comenzar la comida recomendada 30 minutos antes de la administración del producto farmacéutico. Los sujetos del estudio deberían comer esta comida en 30 minutos o menos; sin embargo, el producto farmacéutico debe ser administrado 30 minutos después del comienzo de la comida. El producto farmacéutico debe ser administrado con 240 mL (8 onzas fluidas) de agua. No deberían permitirse alimentos durante al menos 4 horas después de la dosis. El agua puede permitirse como se desee, excepto una hora antes y después de la administración del medicamento. Los sujetos deberían recibir comidas estandarizadas programadas al mismo tiempo en cada período del estudio.

### **10. Estudios farmacodinámicos**

Pueden usarse estudios en voluntarios sanos o en pacientes usando las mediciones farmacodinámicas para establecer la equivalencia entre dos productos farmacéuticos. Estos estudios pueden tornarse necesarios si el análisis cuantitativo del fármaco y/o el metabolito(s) en el plasma o la orina no puede hacerse con la exactitud y la sensibilidad suficiente. Además, se requieren estudios farmacodinámicos en humanos si las mediciones de las concentraciones de fármacos no pueden usarse como criterios de valoración substitutivos para la demostración de la eficacia y la seguridad del producto farmacéutico particular, por ejemplo, para los productos tópicos sin una absorción concebida del medicamento en la circulación sistémica.

Si se van a usar estudios farmacodinámicos deben realizarse tan rigurosamente como los estudios de bioequivalencia y deben seguirse los principios de las BPC (ver Norma de la OMS para BPC para Pruebas en Productos Farmacéuticos).

Los siguientes requisitos deben reconocerse cuando se planifica, conduce y evalúan los resultados de un estudio que intenta demostrar la equivalencia por medio de las mediciones de las respuestas farmacodinámicas del fármaco.

- i. La respuesta que se está midiendo debería ser un efecto farmacológico o terapéutico que sea pertinente para la eficacia y/o la seguridad alegadas.
- ii. La metodología debería validarse para la precisión, la exactitud, la reproducibilidad, la especificidad y la fortaleza.
- iii. Ni el producto de ensayo ni el producto de referencia deberían producir una respuesta máxima en el curso del estudio, ya que quizá sea imposible distinguir las diferencias entre las formas farmacéuticas dadas en las dosis que dan efectos máximos o cercanos al máximo. La investigación de las relaciones dosis-respuesta podrían ser una parte necesaria del diseño.
- iv. La respuesta debería medirse cuantitativamente en condiciones doble ciego y ser registrada o producida por un instrumento sobre una base repetitiva para proporcionar un registro de los eventos farmacodinámicos que son sustitutos de las concentraciones plasmáticas. En aquellos casos donde tales mediciones no son posibles, se pueden usarse los registros de las escalas análogas visuales. En otros casos donde los datos se limitan a las mediciones cualitativas (categorizadas), se requerirá un análisis estadístico especial apropiado.
- v. Los no respondedores deberían ser excluidos del estudio mediante un tamizaje previo. Los criterios por los cuales se identifican a los respondedores frente a los no respondedores deben establecerse en el protocolo.

- vi. En los casos donde un efecto de placebo importante puede ocurrir, la comparación entre los productos farmacéuticos sólo puede hacerse mediante la consideración *a priori* del efecto de placebo en el diseño del estudio. Esto puede lograrse agregando una tercera fase con tratamiento con placebo en el diseño del estudio.
- vii. La patología subyacente y la historia natural de la afección deberían considerarse en el diseño del estudio. Debería conocerse la reproducibilidad de las condiciones de la línea basal.
- viii. Puede usarse un diseño cruzado. Donde éste no es apropiado, debe elegirse un diseño de estudio de grupo paralelo.

En estudios en los cuales se pueden registrar variables continuas, el curso del tiempo de la intensidad de la acción del fármaco puede describirse de la misma manera que en un estudio en el cual se miden las concentraciones plasmáticas, y se pueden derivar parámetros que describan el área bajo la curva efecto-tiempo, la respuesta máxima y el tiempo al cual ocurrió la respuesta máxima.

Las consideraciones estadísticas para la evaluación del resultado del estudio, son, en principio, las mismas señaladas para los estudios de bioequivalencia. Sin embargo, debería realizarse una corrección para la no linealidad potencial de la relación entre la dosis y el área bajo la curva efecto-tiempo con base en el resultado del estudio rango-dosis como se mencionó antes. Sin embargo, debería notarse que en la mayoría de los casos no es apropiado el rango de aceptación convencional (demasiado grande) como se aplica para la evaluación de la bioequivalencia sino que debería definirse caso por caso y describirse en el protocolo.

### 11. Fármacos Modelos Sugeridos para ser Usados en el Establecimiento de la Idoneidad de un Método de Permeabilidad

La permeabilidad de estos compuestos fue determinada basándose en los datos disponibles de la FDA. También se identifican los patrones internos potenciales (PI) y los sustratos de la bomba de salida (SS).

**Tabla 1**  
**Fármacos y Clase de Permeabilidad**

Fármaco	Clase de Permeabilidad
Antipirina	Alto (Candidato Potencial PI )
Cafeína	Alto
Carbamazepina	Alto
Fluvastatina	Alto
Ketoprofeno	Alto
Metoprolol	Alto (Candidato Potencial PI)
Naproxeno	Alto
Propranolol	Alto
Teofilina	Alto

Verapamilo	Alto (Candidato Potencial SS)
Amoxicilina	Bajo
Atenolol	Bajo
Furosemida	Bajo
Hidroclorotiazida	Bajo
Manitol	Bajo (Candidato Potencial SS)
Metildopa	Bajo
Polietilenglicol (400)	Bajo
Polietilenglicol (1.000)	Bajo
Polietilenglicol (4000)	Bajo (marcador de permeabilidad cero)
Ranitidina	Bajo

## 12. Referencias para los Requerimientos de los Ensayos de Bioequivalencia

A. United States Code of Federal Regulations, Title 21 (21 CFR 314 and 320):

21 CFR 314. 94(a) (7) Content and format of an abbreviated drug application – establece los requerimientos para BE en una solicitud de un nuevo fármaco

[http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_02/21cfrv5\\_02.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_02/21cfrv5_02.html)

(Hacer clic en 314, luego en 314.94) Hacer clic en 320 para reglamentaciones sobre BD/BE)

21 CFR 320.1 proporciona definiciones de BD/BE, fármaco, equivalentes farmacéuticos, alternativas farmacéuticas y requerimientos de BE.

320.21 Requirements for submission of *in vivo* BA and BE data.

320.23 Basis for demonstrating *in vivo* BA or BE

320.24 Types of evidence to establish BA or BE

### FUENTES

<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> :

Bajo Biofarmacéuticos:

Guidance for Industry "Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations"

Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies

[Waiver of \*In vivo\* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System](#)

Bajo Química:

[SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, \*In vitro\* Dissolution Testing, and \*In vivo\* Bioequivalence Documentation](#)

[SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum](#)

[SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Post approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; \*In vitro\* Dissolution Testing and \*In vivo\* Bioequivalence Documentation](#)

3. Health Canada's Guideline on Preparation of DIN Submissions (February 22, 1995)  
<http://www.hc-s.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/guidemain.html#PrepDIN>

4. El Documento de la OMS (1999) titulado "Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: a Manual for Drug Regulatory Authorities."

DRAFT

## II. MARCO ESTRATÉGICO PARA IMPLEMENTACIÓN<sup>5</sup>

### 1. Requisitos de estudios de BE en países seleccionados de las Américas

Los requisitos actuales para estudios de BE se compararon entre los EUA, Canadá y 8 países latinoamericanos con información disponible hasta Marzo 2004: Argentina (Arg), Brasil (Bra), Chile (Ch), Colombia (Col), Costa Rica (Cor), Cuba (Cu), México (Mex) y Venezuela (Ven). La lista de IFA publicada en la Serie de Informes de la OMS No. 863 (1996) se usó como la Lista de Referencia para esta comparación. Se usó sólo para los IFA administrados por vía oral, debido a la mayor probabilidad para problemas de biodisponibilidad.

La lista para cada país debe ser exhaustiva porque la lista toma en cuenta sólo los productos con patentes caducadas y los países tienen diferentes legislaciones. Los países pueden requerir estudios de BE para fármacos que no están en la lista de referencia. Los resultados se presentan en la Tabla II.

Tabla II

**Ingredientes Farmacéuticos Activos sujetos a los requerimientos de estudios de BE en diferentes países de la Región de las Américas.**

Ingrediente Farmacéutico Activo	Argentina	Brasil	Canadá	Chile*	Costa Rica	Cuba	Colombia	EUA	México	Venezuela	Total Países
Acetazolamida		X	X			X		X			4
Ácido fólico + Sulfato Ferroso			X								1
Ácido Nalidíxico			X			X		X			3
Ácido Valproico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Albendazol			0					0	X		1
Alopurinol		X	X			X		X			4
Amilorida			X					X			2
Aminofilina (Ver Teofilina)											
Amitriptilina		X	?					X	X		3
Amoxicilina			X					X	X		3
Atenolol		X	X					X	X		4
Azatioprina			X	X		X		X	X		5
Biperideno			X			X		X	X		4
Captopril			X					X	X		3

<sup>5</sup> Preparado por Dr. Ricardo Bolaños, Médico-Farmacéutico, MD, PhD (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentina); Dra. Regina Pezoa, PhD, Químico Farmacéutico (Instituto de Salud de Chile); Dra. Irene Gonçalves, Farmacéutico (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel de Venezuela).



Ingrediente Farmacéutico Activo	Argentina	Brasil	Canada	Chile*	Costa Rica	Cuba	Colombia	EUA	Mexico	Venezuela	Total Países
Carbamazepina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Carbidopa (Ver Levodopa)											
Ciclosporina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Cimetidina			X					X			2
Ciprofloxacino			X			X		X			3
Clofazimina			0					X			1
Clomifeno			X			X		X	X		4
Clomipramina			X					X			2
Cloranfenicol			?					X			1
Clorpromazina			?					X			1
Cloxacilina			?					X			1
Co-Trimoxazol			X			X		X	X		4
Dapsona			?					X			1
Dexametasona		X	?					X	X		3
Diazepam			X					X			2
Dietilcarbamazina			0					X			1
Digoxina	X	X	?	X	X				X	X	6
Doxiciclina		X	X			X		X	X		5
Eritromicina			?					X			1
Espironolactona		X	X	X		X		X			5
Etambutol			X			X		X			3
Etinilestradiol (Asociado)			X	X		X		X		X	5
Etopósido		X	X			X		X		X	5
Etosuximida	X	X	?					X			3
Fenitoína	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Fenoximetilpenicilina			0					X			1
Fitomenadiona			X					X			2
Fludrocortisona			X			X		X			3
Folinato de calcio			X					X			2
Furosemda			X	X		X		X	X		5
Griseofulvina		X	?	X				X			3

Ingrediente Farmacéutico Activo	Argentina	Brasil	Canada	Chile*	Costa Rica	Cuba	Colombia	EUA	Mexico	Venezuela	Total Países
Haloperidol			X					X	X		3
Hidroclorotiazida		X	?	X				X			3
Hierro dextrano								X			1
Ibuprofeno			X					X			2
Indometacina		X	X					X	X		4
Isoniazina+Rifampicina			0					X			1
Isosorbida dinitrato		X	X	X		X		X	X	X	7
Ketoconazol			X	X		X		X	X		5
Levamisol			X			X		X			3
Levodopa + IDD	X	X	X					X	X		5
Levonorgestrel			X					X		X	3
Levotiroxina			?		X					X	2
Litio Carbonato	X	X	X	X		X		X		X	7
Mebendazol			X			X		X	X		4
Medroxiprogesterona(Depot)			?					X			1
Mefloquina			X			X		X			3
Mercaptopurina		X	X			X		X		X	5
Metildopa			?					X			1
Metoclopramida			X					X	X		3
Metotrexato		X	X	X		X		X	X	X	7
Metronidazol (Tableta.)			X	X		X		X	X		5
Nicosamida								X			1
Nifedipina			X	X		X		X	X	X	6
Nistatina								X			1
Nitrofurantoina			?					X			1
Noretisterona			X					0		X	2
Oxamniquina			0					X			1
Oxcarbazepina (fuera de listado)	X	X					X			X	4
Paracetamol			X					0	X		2
Penicilamina			X					X			2
Piperazina			(-)					X			1

Ingrediente Farmacéutico Activo	Argentina	Brasil	Canada	Chile*	Costa Rica	Cuba	Colombia	EUA	Mexico	Venezuela	Total Países
Pirantelo (Suspensión)			0					X			1
Pirazinamida			X			X		X			3
Piridostigmina	X		X					X			3
Pirimetamina (+Sulfadoxina)			X			X		X	X		4
Praziquantel			0					X	X		2
Prednisolona (Tableta)		X	?					X			2
Procainamida		X	X			X		X		X	5
Procarbazina			X			X		X	X		4
Prometazina			?					X			1
Propiltiouracilo			?					X			1
Propranolol		X	X	X		X		X	X		6
Quinidina	X	X	?					X	X	X	5
Quinina			?					(-)	X		1
Rifampicina			X			X		X			3
Salbutamol (Tableta)		X	X			X		X	X		5
Sulfadoxina (Ver Piracetam)											
Sulfasalazina			X	X		X		X			4
Tamoxifeno			X	X		X		X	X	X	6
Teofilina	X	X	?	X				X		X	5
Tetraciclina			?					X	X		2
Tolbutamida	X	X	X	X		X		X	X	X	8
Verapamilo	X	X	X		X	X		X	X	X	8
Warfarina	X	X	?					X		X	4
TOTAL	15	32	60 23*	22*	7	40	5	88	39	23	

**Referencias:**

\*: En Proceso

X: Estudios de Bioequivalencia

+f: Estudios Farmacodinámicos

+c: Estudios Clínicos

-: No son requeridos estudios in-vivo

¿: Está pendiente la decisión sobre los estudios in-v

O: No hay información disponible

No datos: el IFA no está citado en la lista del país

### **Comentarios:**

- De los 96 ingredientes activos, solamente 4 ingredientes activos requieren comúnmente los estudios de BE en todos los 10 países: ácido valproico, carbamazepina, ciclosporina y fenitoína. Todos ellos son considerados fármacos de alto riesgo.
- Veintidós ingredientes activos requieren estudios de BE: 20 en EUA y dos en México.
- El país con mayor número de IFA que requieren estudios de BE es EUA (88) seguido por Canadá (60).
- En Latinoamérica los países con más IFAs que requieren estudios de BE son Cuba (40), México (39) y Brasil (32); y los países con menor número de ingredientes activos con requerimientos de estudio de BE son Colombia (5) seguido por Costa Rica (7).
- Chile está en el proceso de establecer este requerimiento para todos los ingredientes activos que requieren estudios de BE.
- La mayoría de los países requiere estudios de BE sobre fármacos usados para alto riesgo de salud.
- La amplia divergencia observada entre los países en sus requerimientos para estudios de BE, con la excepción de EUA y Canadá, los cuales son bastante similares en sus requerimientos, indica la necesidad de continuar trabajando hacia la armonización.

DRAFT

### III. Criterios para Productos Farmacéuticos usados en situación de riesgo para la Salud

#### Categorías de Riesgo Sanitario

En el informe de la reunión de expertos sobre el tema de bioequivalencia realizada en Caracas, Venezuela en enero de 1999. En el último párrafo (específicamente el punto 3 de las Conclusiones), se establece que cuando los países no pueden aplicar totalmente la norma (de bioequivalencia), se recomienda que se aplique gradualmente.

Debido a diferentes razones operativas y administrativas, los países no pueden aplicar plenamente la norma de exigencia de estudios de BE a todos los productos que lo requieran.

Esta situación plantea una cuestión de importancia relevante, pues no pudiendo aplicarse plenamente la norma, debe procederse a una selección *racional* de los ingredientes activos a los que se les deberían exigir estudios de bioequivalencia.

La selección de ingredientes activos para la exigencia de estudios de BE, es una decisión de salud pública y como tal debe tener en cuenta la relación Beneficio/Riesgo de los mismos.

Ante esta situación surge el concepto de Riesgo Sanitario, es decir qué ingredientes activos requieren un manejo riguroso para evitar problemas de salud pública. Una manera de hacer esto es tener en cuenta qué ingredientes activos, por sus características farmacológicas, deben ser controlados mediante determinaciones en sangre.

#### Definición

Como definición operativa, debe establecerse el concepto de Riesgo Sanitario en el contexto de la problemática de la bioequivalencia. Para tal fin surge como razonable la idea de establecer cuáles son las consecuencias para la salud cuando el fármaco se encuentra por fuera (por debajo o por encima) de la ventana terapéutica (margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva).

Comment [RPR1]: :

De esta manera, relacionando ventana terapéutica (margen cuyos límites son las concentraciones máxima no tóxica y mínima efectiva) y efectos adversos de los fármacos pueden establecerse tres niveles de riesgo, como se describe a continuación.

Comment [RPR2]: sssss

**RIESGO SANITARIO ALTO:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. A los fines de la selección, a este nivel de Riesgo se le asignó un puntaje de 3 (tres).

**RIESGO SANITARIO INTERMEDIO:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. A los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 2 (dos).

**RIESGO SANITARIO BAJO:** Es la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. A los fines de la selección, a este nivel de riesgo se le asignó un puntaje de 1 (uno).

**Propuesta de metodología para armonizar la selección de principios activos a los cuales se deberían exigir estudios de bioequivalencia.**

Si bien es cierto que existen otros factores a considerar como los parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos, desde el punto de vista de la Salud Pública el elemento más importante a tener en cuenta es el Riesgo Sanitario, en la Tabla III se listan los principios activos clasificados de acuerdo a su Riesgo Sanitario con los puntajes establecidos.

**Tabla III**

**Clasificación de los principios activos de acuerdo a su Riesgo Sanitario.**

Principio Activo	Riesgo Sanitario
Ácido Valproico	3
Carbamazepina	3
Carbonato de litio	3
Ciclosporina	3
Digoxina	3
Etambutol	3
Etosuximida	3
Fenitoína	3
Griseofulvina	3
Oxcarbazepina*	3
Procainamida	3
Quinidina	3
Teofilina	3
Tolbutamida	3
Verapamilo	3
Warfarina	3
6-Mercaptopurina	2
Amilorida	2
Amitriptilina	2
Amoxicilina	2

Principio Activo	Riesgo Sanitario
Atenolol	2
Azatioprina	2
Biperideno	2
Ciclofosfamida	2
Cimetidina	2
Ciprofloxacino	2
Clofazimina	2
Clomipramina	2
Cloranfenicol	2
Clorpromazina	2
Co-trimoxazol	2
Dapsona	2
Dietilcarbamazina	2
Doxiciclina	2
Eritromicina	2
Espironolactona	2
Etinilestradiol	2
Etopósido	2
Flucitosina	2
Fludrocortisona	2
Furosemida	2
Haloperidol	2
Hidroclorotiazida	2
Indometacina	2
Isoniazida	2
Ketoconazol	2
Levodopa + Inhib.DDC	2
Levonorgestrel	2
Levotiroxina	2
Metildopa	2
Metoclopramida	2
Metotrexato	2

Principio Activo	Riesgo Sanitario
Metronidazol	2
Nitrofurantoína	2
Norestisterona	2
Oxamniquina	2
Paracetamol	2
Penicilamina	2
Piperazina	2
Piridostigmina	2
Pirimetamina	2
Procarbazina	2
Prometazina	2
Propiltiouracilo	2
Propranolol	2
Quinina	2
Rifampicina	2
Salbutamol, sulfato	2
Tamoxifeno	2
Tetraciclina	2
Acetazolamida	1
Ácido Fólico+Sulfato Ferroso	1
Ácido Nalidixico	1
Alopurinol	1
Aminofilina (Ver Teofilina)	
Captopril	1
Clomifeno	1
Cloxacilina	1
Dexametasona	1
Diazepam	1
Dinitrato de isosorbida	1
Fenoximetilpenicilina	1
Fitomenadiona	1
Folinato de calcio	1



Principio Activo	Riesgo Sanitario
Ibuprofeno	1
Levamisol	1
Mebendazol	1
Mefloquina	1
Niclosamida	1
Nifedipina	1
Nistatina	1
Pirantelo	1
Pirazinamida	1
Praziquantel	1
Sulfadoxina(Ver Pirimetam.)	
Sulfasalazina	1

\* No figura en el Listado de Referencia

Tomando en consideración la *realidad observada* en los países de la Región, se optó por elegir un Modelo Ponderado en el cual se tuvieron en cuenta ambos aspectos: Riesgo Sanitario y Realidad Observada, pero dándole una ponderación diferente a cada uno. De esta manera surge el siguiente Modelo:

$$\text{Puntaje Total} = (\text{Riesgo Sanitario} \times 3) + (\text{N}^\circ \text{ de países que exigen estudios} \times 1)$$

**Riesgo Sanitario:** se procedió a asignarle

- Tres puntos al Riesgo Sanitario Alto,
- Dos puntos al Riesgo Sanitario Intermedio y
- Un punto al Riesgo Sanitario Bajo.

Tomando como ejemplo a la Fenitoína se obtiene lo siguiente:

Riesgo Sanitario: Alto (3 puntos)

Nº de países en que se exigen estudios de bioequivalencia: 10

Puntaje Total = (3 x 3) + (10 x 1) = 19 puntos.

En la Tabla IV se muestra el ordenamiento de los puntajes correspondientes para cada principio activo analizado aplicando el modelo ponderado propuesto<sup>6</sup>. La Tabla está

<sup>6</sup> Compendium Suiss de Medicaments. Documed. Basilea, 1996.  
PDR Generics, Medical Economics, New Jersey, 1998.  
Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 30<sup>th</sup>. Ed. The Pharmaceutical Press. London, 1993.

basada en la lista de principios activos utilizada como referencia y la situación observada en diversos países de la Región (Ver Tabla II).

**Tabla IV**  
**Principios activos ordenados por puntaje.**

DROGA	RIESGO SANITARIO	PONDERACIÓN	RIESGO PONDER.	EXIGENCIA PAÍSES	PONDERACIÓN	EXIGENCIA PONDER.	PUNTAJE TOTAL
Ácido Valproico	3	3	9	10	1	10	19
Carbamazepina	3	3	9	10	1	10	19
Ciclosporina	3	3	9	10	1	10	19
Fenitoína	3	3	9	10	1	10	19
Tolbutamida	3	3	9	8	1	8	17
Verapamilo	3	3	9	8	1	8	17
Carbonato de litio	3	3	9	7	1	7	16
Digoxina	3	3	9	6	1	6	15
Procainamida	3	3	9	5	1	5	14
Quinidina	3	3	9	5	1	5	14
Teofilina	3	3	9	5	1	5	14
Oxcarbazepina*	3	3	9	4	1	4	13
Warfarina	3	3	9	4	1	4	13
Metotrexato	2	3	6	7	1	7	13
Etambutol	3	3	9	3	1	3	12
Etosuximida	3	3	9	3	1	3	12
Griseofulvina	3	3	9	3	1	3	12
Propranolol	2	3	6	6	1	6	12
Tamoxifeno	2	3	6	6	1	6	12
6-Mercaptopurina	2	3	6	5	1	5	11
Azatioprina	2	3	6	5	1	5	11
Doxiciclina	2	3	6	5	1	5	11
Espironolactona	2	3	6	5	1	5	11
Etinilestradiol	2	3	6	5	1	5	11
Etopósido	2	3	6	5	1	5	11
Furosemida	2	3	6	5	1	5	11
Ketoconazol	2	3	6	5	1	5	11
Levodopa + Inhib.DDC	2	3	6	5	1	5	11
Metronidazol	2	3	6	5	1	5	11
Salbutamol, sulfato	2	3	6	5	1	5	11
Atenolol	2	3	6	4	1	4	10
Biperideno	2	3	6	4	1	4	10

DROGA	RIESGO SANITARIO	PONDERACIÓN	RIESGO PONDER.	EXIGENCIA PAÍSES	PONDERACIÓN	EXIGENCIA PONDER.	PUNTAJE TOTAL
Ciclofosfamida	2	3	6	4	1	4	10
Co-trimoxazol	2	3	6	4	1	4	10
Dinitrato de isosorbida	1	3	3	7	1	7	10
Indometacina	2	3	6	4	1	4	10
Pirimetamina	2	3	6	4	1	4	10
Procarbazina	2	3	6	4	1	4	10
Amitriptilina	2	3	6	3	1	3	9
Amoxicilina	2	3	6	3	1	3	9
Ciprofloxacino	2	3	6	3	1	3	9
Flucitosina	2	3	6	3	1	3	9
Fludrocortisona	2	3	6	3	1	3	9
Haloperidol	2	3	6	3	1	3	9
Hidroclorotiazida	2	3	6	3	1	3	9
Levonorgestrel	2	3	6	3	1	3	9
Metoclopramida	2	3	6	3	1	3	9
Nifedipina	1	3	3	6	1	6	9
Piridostigmina	2	3	6	3	1	3	9
Rifampicina	2	3	6	3	1	3	9
Amilorida	2	3	6	2	1	2	8
Cimetidina	2	3	6	2	1	2	8
Clomipramina	2	3	6	2	1	2	8
Levotiroxina	2	3	6	2	1	2	8
Norestisterona	2	3	6	2	1	2	8
Paracetamol	2	3	6	2	1	2	8
Penicilamina	2	3	6	2	1	2	8
Tetraciclina	2	3	6	2	1	2	8
Acetazolamida	1	3	3	4	1	4	7
Alopurinol	1	3	3	4	1	4	7
Clofazimina	2	3	6	1	1	1	7
Clomifeno	1	3	3	4	1	4	7
Cloranfenicol	2	3	6	1	1	1	7
Clorpromazina	2	3	6	1	1	1	7
Dapsona	2	3	6	1	1	1	7
Dietilcarbamazina	2	3	6	1	1	1	7
Eritromicina	2	3	6	1	1	1	7
Isoniazida	2	3	6	1	1	1	7
Mebendazol	1	3	3	4	1	4	7

DROGA	RIESGO SANITARIO	PONDERACIÓN	RIESGO PONDER.	EXIGENCIA PAÍSES	PONDERACIÓN	EXIGENCIA PONDER.	PUNTAJE TOTAL
Metildopa	2	3	6	1	1	1	7
Nitrofurantoína	2	3	6	1	1	1	7
Oxamniquina	2	3	6	1	1	1	7
Piperazina	2	3	6	1	1	1	7
Prometazina	2	3	6	1	1	1	7
Propiltiouracilo	2	3	6	1	1	1	7
Quinina	2	3	6	1	1	1	7
Sulfasalazina	1	3	3	4	1	4	7
Ácido Nalidixico	1	3	3	3	1	3	6
Captopril	1	3	3	3	1	3	6
Dexametasona	1	3	3	3	1	3	6
Levamisol	1	3	3	3	1	3	6
Mefloquina	1	3	3	3	1	3	6
Pirazinamida	1	3	3	3	1	3	6
Diazepam	1	3	3	2	1	2	5
Fitomenadiona	1	3	3	2	1	2	5
Folinato de calcio	1	3	3	2	1	2	5
Ibuprofeno	1	3	3	2	1	2	5
Praziquantel	1	3	3	2	1	2	5
Cloxacilina	1	3	3	1	1	1	4
Fenoximetilpenicilina	1	3	3	1	1	1	4
Ácido Fólico+Sulf.Ferros	1	3	3	1	1	1	4
Niclosamida	1	3	3	1	1	1	4
Nistatina	1	3	3	1	1	1	4
Pirantelo	1	3	3	1	1	1	4
Aminofilina (Ver Teofilina)							
Sulfadoxina(Ver Pirimetam.)							

\* No figura en el Listado de referencia

Del análisis de la Tabla IV, surge que existe una clara coincidencia en cuanto al ordenamiento de los principios activos sólo por riesgo y con el modelo ponderado, observándose que el agregado de exigencia en países de la Región, se comporta como factor de validación.

A los efectos de proceder a la selección progresiva y tomando criterios estadísticos, se recomienda utilizar el percentilo<sup>7</sup> (previo ordenamiento de los principios activos por puntaje total de mayor a menor), de acuerdo a la fórmula:

$$\text{Percentilo X} = X(n + 1) / 100$$

<sup>7</sup> Cada país podrá adoptar la metodología que considere más adecuada.

El Percentilo es una “medida de posición” de una serie de datos ordenados de menor a mayor o de mayor a menor y consiste en dividir la serie de datos en 100 partes iguales. De esta manera el número de percentilo equivale al porcentaje.

Por ejemplo, Percentilo 10, indica que el 10% de los valores de la serie de datos en análisis se encuentra por debajo del valor obtenido en la posición resultante de la fórmula, para datos ordenados de menor a mayor.

En síntesis, el resultado de la fórmula, indica la “posición” (por ejemplo, renglón 20) de los datos ordenados. En esa posición se encuentra el valor de la variable, es decir que el resultado de la fórmula no corresponde al valor de la variable, sino a la posición en la que tal valor se encuentra en la serie ordenada de datos.

Ejemplo:

Posición	Valor de la variable
1	19
2	18
3	17
4	16
5	15
6	14
7	13
8	12
9	11
10	10

Percentilo 20, será, de acuerdo a la fórmula antes expresada:

$N = 10$  (número total de observaciones).

Percentilo 20 =  $20(10 + 1) / 100 = 220/100 = 2,2 = 2$  (redondeado).

Yendo a la Posición 2 (columna de la izquierda), se observa que el valor de la variable (columna de la derecha) es 18. Se concluye que el 20% de los valores, son 18 o más (ordenamiento de mayor a menor).

#### **IV. ANEXOS: Glosario de términos.**

##### **Archivo maestro del Fármaco**

Un archivo maestro del fármaco (AMF) es un archivo maestro que proporciona una colección total de datos sobre un IFA. En algunos países, el término también puede comprender datos sobre un excipiente o un componente de un producto tal como un envase.

##### **Autoridad reguladora farmacéutica**

Un organismo nacional que administra el espectro total de actividades de regulación del medicamento, incluidas al menos todas las siguientes funciones:

- La autorización de comercialización de los productos nuevos y la variación en la de productos existentes;
- Los ensayos de laboratorio de control de calidad;
- El monitoreo de reacciones adversas a los medicamentos;
- La provisión de información de medicamentos y la promoción del uso racional de medicamentos;
- Las inspecciones de buenas prácticas de manufactura y concesión de licencias (BPM) de fabricantes, mayoristas y canales de distribución;
- Las operaciones de cumplimiento;
- El monitoreo de la utilización de medicamentos.

##### **Biodisponibilidad**

Este término significa la tasa y grado en que el principio activo o la fracción activa se absorbe de un producto farmacéutico y está disponible en el sitio de acción. Para los productos farmacéuticos no concebidos para absorberse en el torrente sanguíneo, la biodisponibilidad puede evaluarse mediante las mediciones concebidas para reflejar la tasa y el grado en que el principio activo o la fracción activa está disponible en el sitio de acción.

##### **Bioequivalencia**

Significa la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que el principio activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas está disponible en el sitio de la acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio apropiadamente diseñado. Donde hay una diferencia de tasas intencional (por ejemplo, en ciertas formas farmacéuticas de liberación prolongada), ciertos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas pueden considerarse bioequivalentes si no hay diferencia significativa en el grado en que el principio activo o la fracción de cada producto está disponible en el sitio de la acción del fármaco. Esto se aplica sólo si la diferencia en la tasa a la cual el principio activo o la fracción está disponible en el sitio de la acción del fármaco es intencional y se refleja en la etiqueta propuesta, no es esencial para el logro de las concentraciones corporales efectivas del fármaco en el uso crónico y se considera médicamente insignificante para el fármaco.

##### **Distribuidor**

Significa el distribuidor de un producto bajo un nombre propio o de un cliente. El producto es elaborado y etiquetado en un establecimiento registrado.

## **Equivalentes farmacéuticos**

Productos farmacéuticos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen el mismo principio activo(s), son la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y son idénticos en la potencia o concentración (por ejemplo, clorhidrato de clordiazepóxido, cápsulas 5 mg). Los productos farmacéuticos farmacéuticamente equivalentes se formulan para que contengan la misma cantidad de principio activo en la misma forma farmacéutica y para que reúnan las mismas normas compendiales u otras u otras normas aplicables (es decir, concentración, calidad, pureza e identidad), pero pueden diferir en características tales como la forma, la configuración de las ranuras, los mecanismos de liberación, el envasado, los excipientes (incluyendo colores, sabores, agentes conservadores), el tiempo de expiración, y, dentro de ciertos límites, el etiquetado.

## **Alternativas farmacéuticas**

Los productos farmacéuticos se consideran alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción terapéutica, pero son diferentes sales, ésteres, o complejos de esa fracción, o son diferentes formas farmacéuticas o concentraciones (por ejemplo, el clorhidrato de tetraciclina, cápsulas 250 mg versus complejo de fosfato de tetraciclina, cápsulas 250 mg; sulfato de quinidina, tabletas 200 mg versus sulfato de quinidina, cápsulas 200 mg). Generalmente no hay datos disponibles del FDA para hacer la determinación de bioequivalencia de tableta a cápsula. Diferentes formas farmacéuticas y concentraciones dentro de una línea de producto por un único fabricante son por lo tanto alternativas farmacéuticas, como son los productos de liberación prolongados comparados con las formulaciones de liberación inmediata o estándar del mismo principio activo.

## **Producto de referencia**

Significa el producto farmacéutico con el cual el producto “nuevo” está concebido para ser intercambiable en la práctica clínica. El producto de referencia es generalmente el producto innovador para el que la seguridad, la eficacia y la calidad han sido documentadas.

Nota: Cuando el producto innovador no está disponible, el producto que sea el líder del mercado puede usarse como un producto de referencia siempre que cumpla con las normas reglamentarias para la biodisponibilidad, la disolución *in vitro* y otros ensayos apropiados y que la seguridad, la eficacia y la calidad han sido documentadas adecuadamente. Un producto de referencia debe ser un producto innovador.

## **Equivalentes terapéuticos**

Se consideran productos farmacéuticos equivalentes terapéuticos sólo si son equivalentes farmacéuticos y si puede esperarse que tengan el mismo efecto y perfil de seguridad clínico cuando se administran a los pacientes en las condiciones especificadas en la etiqueta.

La FDA clasifica como terapéuticamente equivalente a aquellos productos que satisfacen los siguientes criterios generales:

- (1) Se aprueban como seguros y eficaces;
- (2) Son equivalentes de la preparación farmacéutica en que ellos
  - (a) contengan cantidades idénticas del mismo ingrediente del medicamento activo en la misma forma farmacéutica y vía de administración,
  - (b) cumplan con las normas compendiales u otras normas aplicables en la potencia, la calidad, la pureza y la identidad;
- (3) Son bioequivalentes en que

(a) no presenten un problema de bioequivalencia conocido o potencial y cumplan una norma *in vitro* aceptable, o

(b) sí presentan tal problema conocido o potencial, se demuestra que cumplen con una norma apropiada de bioequivalencia;

(4) Se etiqueten adecuadamente;

(5) Se elaboren en cumplimiento de las normas de buenas prácticas de fabricación vigentes.

*“El concepto de equivalencia terapéutica, que se usó para desarrollar la Lista, se aplica únicamente a los productos farmacéuticos que contienen el/los mismo(s) principio(s) activo(s) y no abarca una comparación de diferentes agentes terapéuticos usados para la misma condición” (por ejemplo, clorhidrato de propoxifeno versus clorhidrato de pentazocina para el tratamiento de dolor).*

Cualquier producto farmacéutico en la Lista reenvasado y/o distribuido por otro diferente al que tiene la autorización de comercialización se considera terapéuticamente equivalente al producto farmacéutico del que tiene la autorización aunque el producto farmacéutico del que tiene la autorización sea de fuente única o codificado como no equivalente (por ejemplo, NB). Además, los distribuidores o reenvasadores del producto farmacéutico que tiene la autorización se consideran que tienen el mismo código que el que tiene la autorización. Las determinaciones de equivalencias terapéuticas no se hacen para indicaciones no aprobadas, o no señaladas en la etiqueta.

La FDA considera que los productos farmacéuticos son terapéuticamente equivalentes si satisfacen los criterios esbozados anteriormente, aunque puedan diferir en ciertas otras características como la forma, la configuración de la ranura, los mecanismos de liberación, envasado, los excipientes (incluyendo colores, sabores, agentes conservadores), fecha/tiempo de caducidad y aspectos menores de etiquetado (por ejemplo, la presencia de información farmacocinética específica y las condiciones de almacenamiento. Cuando tales diferencias son importantes en la atención de un paciente particular, quizá sea apropiado que el médico prescriptor requiera que una marca particular se dispense como una necesidad médica. Con esta limitación, sin embargo, la FDA cree que los productos clasificados como terapéuticamente equivalentes pueden sustituirse con la expectativa total de que el producto sustituido producirá el mismo efecto y perfil de seguridad clínico como el producto prescrito.

### **Excipiente**

Cualquier componente de una forma farmacéutica terminada diferente del ingrediente o ingredientes terapéuticos declarados.

### **Fármaco**

Cualquier sustancia o producto farmacéutico para uso humano o veterinario que está concebido para modificar o explorar sistemas fisiológicos o estados patológicos para el beneficio del que lo recibe.

### **Fármacos críticos**

"Los fármacos de dosis críticas" se definen como aquellos fármacos donde las diferencias relativamente pequeñas de la dosis o concentración conducen a fallas terapéuticas y/o reacciones adversas a los medicamentos graves que pudieran ser eventos persistentes, irreversibles, lentamente reversibles o potencialmente mortales.

### **Forma farmacéutica**

La forma del producto farmacéutico terminado, por ejemplo, tableta, cápsula, inyección, elixir, supositorio.



### **Forma farmacéutica de liberación inmediata**

Una forma farmacéutica que está destinada a liberar todo el principio activo al administrarla sin efecto de liberación aumentado, retardado o prolongado.

### **Formulación**

La composición de una forma farmacéutica, incluyendo las características de sus materias primas y las operaciones necesarias para procesarlo.

### **Importador/agente comercial**

Firma que organiza la importación de los artículos extranjeros y quién garantiza generalmente la custodia y el manejo adecuado de los envíos además de mantener los registros de importación. A los importadores que son también los distribuidores iniciales de los dispositivos médicos se les exige que se inscriban en el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica.

### **Índice terapéutico estrecho**

Significa que hay una diferencia menor que el doble entre los valores de la dosis letal mediana (cincuenta DL50) y la dosis efectiva mediana cincuenta (DE50), o que tiene una diferencia menor del doble en la concentración tóxica mínima y la concentración efectiva mínima en la sangre; dosis respuesta empinada.

### **Intercambiabilidad**

Un producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador (referencia).

### **Medicamento**

Significa una forma farmacéutica terminada, por ejemplo, tableta, cápsula, o solución que contiene el ingrediente del fármaco activo, generalmente, pero no necesariamente, en asociación con los ingredientes inactivos.

### **Medicamentos esenciales**

Los medicamentos esenciales son aquellos que satisfacen las necesidades de atención de salud de la mayoría de la población. Según lo indicado por el Comité de Expertos en el Uso de los Medicamentos Esenciales, cada país puede generar su propia lista de los medicamentos esenciales.

### **Producto farmacéutico**

Cualquier preparación para uso humano o veterinario que está destinado a modificar o explorar los sistemas fisiológicos o los estados patológicos en busca del beneficio del que lo recibe.

Nota: En muchos países en América Latina los productos farmacéuticos multifuentes se denominan "productos similares" y se comercializan bajo un nombre de marca nuevo aprobado. Sin embargo, cuando son comercializados bajo la denominación común (sin marca), se conocen generalmente como "productos genéricos". Estos productos no pueden considerarse intercambiables hasta que se hayan presentado las evidencias apropiadas para demostrar la intercambiabilidad.

### **Productos farmacéuticos bioequivalentes**

Este término describe los productos alternativas farmacéuticas o equivalentes farmacéuticos que muestran biodisponibilidad comparable cuando se estudian en

condiciones experimentales similares. Las Autoridades Reguladoras describen un conjunto de condiciones bajo las cuales un fármaco de ensayo y un fármaco que está enumerado en la lista de referencia se consideraran bioequivalentes: la tasa y el grado de la absorción del fármaco de ensayo no muestran una diferencia significativa de la tasa y el grado de la absorción del fármaco de referencia cuando se administra a la misma dosis molar del ingrediente terapéutico en condiciones experimentales similares en una dosis única o en dosis múltiples; o el grado de absorción del fármaco de ensayo no muestra una diferencia significativa del grado de absorción del fármaco de referencia cuando se administra a la misma dosis molar del ingrediente terapéutico en condiciones experimentales similares en una dosis única o en dosis múltiples y la diferencia del fármaco de referencia en la tasa de absorción del fármaco es intencional, se refleja en la etiqueta propuesta, no es esencial para el logro de las concentraciones corporales eficaces de fármaco en el uso crónico y se considera médicamente insignificante para el medicamento.

Donde los métodos citados arriba no se aplican (por ejemplo, para productos farmacéuticos que no están concebidos para absorberse en el torrente sanguíneo), podrían ser apropiados otros métodos de ensayo *in vivo* o *in vitro* para demostrar la bioequivalencia.

La bioequivalencia a veces puede demostrarse usando un patrón de bioequivalencia *in vitro*, especialmente cuando tal ensayo *in vitro* se ha correlacionado con datos de biodisponibilidad *in vivo* en humanos. En otras situaciones, la bioequivalencia a veces puede demostrarse mediante estudios clínicos comparativos o estudios farmacodinámicos.

#### **Producto farmacéutico innovador**

Significa un producto farmacéutico que fue el primero autorizado para la comercialización (normalmente como un medicamento patentado) basándose en la documentación de su seguridad, eficacia y calidad farmacéutica (según requisitos reglamentarios contemporáneos). Cuando los medicamentos han estado disponibles en el mercado por muchos años, podría no ser posible identificar un producto farmacéutico innovador. En estos casos un producto innovador puede definirse como un medicamento autorizado y comercializado sobre la base de un expediente completo es decir, incluyendo los datos químicos, biológicos, farmacológicos-toxicológicos y clínicos del producto.

#### **Productos farmacéuticos multifuentes y de fuente única**

En la mayoría de los casos se refiere a aquellos equivalentes farmacéuticos disponibles de más de un fabricante que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes. Los productos farmacéuticos multifuentes que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables.

#### **Productos genéricos**

Los productos genéricos pueden comercializarse ya sea bajo la denominación común aprobada o bajo una nombre de marca (propietario). Pueden comercializarse en las formas farmacéuticas y/o las concentraciones diferentes a las de los productos innovadores. Donde se use el término de *producto genérico*, significa un producto farmacéutico, generalmente concebido para ser intercambiable con el producto innovador, que se elabora generalmente sin una licencia de la empresa del innovador y es comercializado después de la expiración de la patente u otros derechos de exclusividad. El término no debe confundirse con nombres genéricos para los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs). El término *producto genérico* tiene significados algo diferentes en diferentes jurisdicciones. Por consiguiente se evita en lo posible el uso de este término, y en su lugar se usa el término de *producto farmacéutico multifuente* (ver arriba).

**Producto terminado**

Un producto que ha experimentado todas las etapas de la producción, incluyendo el envasado en su envase final y el etiquetado.

**Requisito de bioequivalencia**

Significa un requisito impuesto por la Autoridad Reguladora para los ensayos *in vitro* y/o *in vivo* de productos farmacéuticos específicos que deben cumplir como una condición para su comercialización.

**Sustancia medicamentosa a granel**

Cualquier sustancia representada para ser usada en un fármaco y cuando en la fabricación, procesamiento, o envasado de un fármaco se convierte en un ingrediente activo de una forma farmacéutica definitiva. Esto no incluye a los intermediarios usados en la síntesis de tales sustancias.

DRAFT