

**Tipo norma:** INSTRUCTIVO PARA DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA  
MEDICAMENTOS USO HUMANO

**Número de Norma:** 38

**Fecha de publicación:** 2024-08-13

**Tipo publicación:** Registro Oficial  
Suplemento

**Estado:** Vigente

**Número de publicación:** 620

**Fecha de última modificación:** No aplica

RESOLUCIÓN ARCSA-DE-2024-038-DASP

LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA-ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ

CONSIDERANDO:

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 32, manda: "La Salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, (...) y otros que sustentan el buen vivir";

Que, la Constitución de la República del Ecuador en su artículo 361, prevé: "El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector";

Que, la Constitución de la República del Ecuador, en su artículo 363, determina: "El Estado será responsable de: (...) 7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales (...)";

Que, la Ley Orgánica de Salud, en su artículo 6, dispone: "(...) Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública, numeral 18.- Regular y realizar el control sanitario de la producción, importación, distribución, almacenamiento, transporte, comercialización, dispensación y expendio de (...) medicamentos y otros productos para uso y consumo humano (...)";

Que, la Ley Orgánica de Salud en su Artículo 132, establece: "Las actividades de vigilancia y control sanitario incluyen las de control de calidad, inocuidad y seguridad de los productos procesados de uso y consumo humano, así como la verificación del cumplimiento de los requisitos técnicos y sanitarios en los establecimientos dedicados a la producción, almacenamiento, distribución, comercialización, importación y exportación de los productos señalados.";

Que, la Ley Orgánica de Salud en su Artículo 138, determina: "La Autoridad Sanitaria Nacional, a través de su entidad competente otorgará, suspenderá, cancelará o reinscribirá, la notificación sanitaria o el registro sanitario correspondiente, previo el cumplimiento de los trámites requisitos y plazos señalados en esta Ley y sus reglamentos (...)";

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de 13 de septiembre de 2012, y sus reformas, se escinde el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez" y se crea el Instituto Nacional de Salud Pública e Investigaciones INSPI y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez; estableciendo la competencia, atribuciones y responsabilidades de la ARCSA;

Que, mediante Decreto Ejecutivo No. 544 de fecha 14 de enero de 2015, publicado en el Registro Oficial No. 428 de fecha 30 de enero de 2015, se reformó el Decreto Ejecutivo No. 1290 de creación de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de fecha 13 de septiembre de 2012; en el cual se establece en el artículo 10 como una de las atribuciones y responsabilidades de la ARCSA, expedir la normativa técnica, estándares y protocolos para el control y vigilancia sanitaria de los productos y establecimientos descritos en el artículo 9 del referido Decreto;

Que, mediante la Resolución No. ARCSA-DE-038-2020-MAFG, publicada en el Registro Oficial Suplemento 369 del 13 de enero de 2021, (última reforma: 05- diciembre-2022) se expide la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la Emisión de Actos Administrativos Normativos Contemplados en las Atribuciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria-ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez;

Que, la Resolución ARCSA-DE-038-2020-MAFG, en su artículo 32, dispone: "Los instructivos que contengan requisitos adicionales a los establecidos en las normativas técnicas sanitarias emitidas por la Agencia, deberán continuar con el proceso de consulta pública y serán publicados en Registro Oficial

Que, el Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario para Medicamentos en General, Acuerdo Ministerial 586, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 335 del 07 de diciembre de 2010 , última modificación: 15 de junio de 2021, en el artículo 6, literal t) establece como requisito para la obtención del registro sanitario los estudios de equivalencia "in vitro" y estudios de equivalencia "in vivo", para lo cual se determinará la lista de los principios activos contenidos en los productos farmacéuticos a los cuales se solicitará estudios de bioequivalencia.

La ARCSA establecerá la lista de los principios activos que requieren la presentación de dichos estudios para el proceso de registro sanitario y sus respectivos productos de referencia.

Que, la Resolución ARCSA-DE-2023-015-AKRG, publicada en el Registro Oficial No. 330 del 13 de junio de 2023 , a través de la cual se expide la Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva que establece los criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad en los medicamentos de uso y consumo humano, establece en el Art. 4: "La ARCSA determinará y mantendrá actualizada la lista de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro" y la lista de medicamentos comparadores, conforme el Instructivo técnico emitido por la Agencia para el efecto.";

Que, la Disposición General Octava de la Resolución ibídem, establece: "Conforme a la recomendación de la OPS, sobre la implementación gradual de las exigencias de demostración de bioequivalencia a los medicamentos multifuente, las actualizaciones de la lista de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro", se deberán realizar durante el primer trimestre de cada año, con base a los criterios establecidos en el Instrumento Técnico vigente que la ARCSA emita para el efecto. También se realizará cuando la Autoridad Sanitaria Nacional lo disponga por medio de un informe debidamente motivado.

Para la actualización de la lista antes mencionada se organizarán mesas de trabajo donde podrán participar el Ministerio de Salud Pública, el Comité de Asesores internos de la Agencia, Comités o Grupos de Expertos Externos y otras entidades que la ARCSA considere pertinente. (...);

Que, luego de la mesa de trabajo interinstitucional, llevada a cabo el 07 de mayo de 2024, en conjunto con el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), Policía Nacional, el Ministerio de Salud Pública (MSP) y la ARCSA, se estableció mediante acta de reunión ARCSA-DTNS-ACT-2024-044, la inclusión de los siguientes principios activos en el listado de principios activos que requieren la presentación de estudios de bioequivalencia: Empagliflozina y Atazanavir;

Que, mediante Informe Jurídico No. ARCSA-INF-DAJ-2024-066, contenido en el Memorando No. ARCSA-ARCSA-DAJ-2024-0693-M, de fecha 10 de julio de 2024, la Dirección de Asesoría Jurídica valida el proyecto para expedir el Instructivo Externo IE-B.3.2.1-MED-02, versión 4, denominado "Criterios y Requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad en los medicamentos de uso humano", el cual cuenta con la venia legal por tratarse de aspectos técnicos incluidos conforme a la normativa legal vigente, y al no ser estos contrarios al ordenamiento jurídico;

Que, mediante Acta de Sesión Extraordinaria No. 001-2023 de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, celebrada el 04 de diciembre de 2023, presidida por el presidente de Directorio, el Dr. Franklin Edmundo Encalada Calero, en su calidad de Ministro de Salud Pública; en uso de sus facultades y atribuciones que le confiere la Ley, que en su parte pertinente reza textualmente; El Presidente de Directorio indica que de manera unánime se designa al Dr. Daniel Antonio Sánchez Procel como Director Ejecutivo de Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria acto instrumentado mediante la Acción de Personal No. DTM-0760, que rige desde el 06 de diciembre de 2023;

De conformidad a las atribuciones contempladas en el Artículo 10 del Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 del 13 de septiembre de 2012 , reformado mediante Decreto Ejecutivo No. 544 de 14 de enero de 2015 publicado en el Registro Oficial No. 428 de fecha 30 de enero de 2015, la Dirección Ejecutiva de la ARCSA.

RESUELVE:

**Art. Único.-** Expedir el Instructivo Externo IE-B.3.2.1-MED-02, versión 4, denominado "Criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad en los medicamentos de uso humano", en aplicación a las directrices estipuladas en la Resolución ARCSA-DE-2023-015-AKRG, a través de la cual se emite la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva que establece los criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad en los medicamentos de uso y consumo humano", publicada en Registro Oficial 330 de 13 de junio de 2023 .

DISPOSICIÓN DEROGATORIA

Deróguese de forma expresa la Resolución ARCSA-DE-2023-024-AKRG publicada en el Registro Oficial No. 382 del 25 de agosto de 2023 , por medio de la cual se expide el Instructivo Externo IE-B.3.2.1-MED-02, versión 3, denominado: "Criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano.

DISPOSICIÓN FINAL

Encárguese de la ejecución y verificación del cumplimiento de la presente normativa a la Coordinación Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias o quien ejerza sus competencias, por intermedio de la Dirección Técnica competente, dentro del ámbito de sus atribuciones; y la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior o quien ejerza sus competencias, por intermedio de la Dirección Técnica competente, dentro del ámbito de sus atribuciones.

La presente resolución entrará en vigencia a partir de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en Registro Oficial.

Dado en la ciudad de Guayaquil, el 12 de julio de 2024.

Dr. Daniel Antonio Sánchez Procel, Mgs.  
DIRECTOR EJECUTIVO DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA - ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ.

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

## INSTRUCTIVO EXTERNO

### CRITERIOS Y REQUISITOS PARA DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD EN LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Versión [4.0]

Coordinación General Técnica de Certificaciones Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria Obligatoria y Autorizaciones Julio, 2024

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VICENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

## CONTROL DE CAMBIOS

**Nota:** Para leer Tabla, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 7.

## CONTENIDO

1. OBJETIVO.....
2. CONSIDERACIONES GENERALES.....
3. DEFINICIONES.....
4. INSTRUCCIONES.....
5. ANEXOS.....

### 1. OBJETIVO

Dar a conocer al usuario externo los criterios para el desarrollo de los estudios de bioequivalencia (BE) y biodisponibilidad (BD), los requisitos que deben cumplir las instituciones o centros interesados en desarrollar estos estudios, y definir los medicamentos que serán objeto de presentación de los estudios de bioequivalencia (BE) y biodisponibilidad (BD), para su posterior presentación y aprobación por parte de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

El presente instructivo aplica para medicamentos de uso directo (es decir, aquellos que no requieren preparación previa), con forma farmacéutica sólida y vía de administración oral. Se excluyen de la aplicación de los estudios de bioequivalencia a los productos biológicos de uso humano y a los gases medicinales.

### 2. CONSIDERACIONES GENERALES

2.1. Para la aplicación del presente instructivo se tomará en consideración los siguientes documentos:

- a. La Resolución ARCSA-DE-2023-015-AKRG, a través de la cual se emite la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva que establece los criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad en los medicamentos de uso y consumo humano" (publicada en Registro Oficial 330,13-jun.-2023), o documento que lo sustituya;
- b. El Acuerdo Ministerial 586 a través del cual se emite el "Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario para medicamentos en general" (publicado en Registro Oficial Suplemento 335,07-dic.-2010) (última modificación 15-jun.-2021), o documento que lo sustituya;
- c. El Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos, Documento Técnico No. 8 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), publicado en junio del 2011; y,
- d. Demás normativa relacionada y vigente.

2.2. Para la selección de los nuevos principios activos que formarán parte de la lista de principios activos que requieren la presentación de estudios de bioequivalencia "in vivo" o "in vitro" (Tabla 1), se tomará en cuenta los siguientes criterios:

- a. Riesgo sanitario (puntaje: Riesgo alto: 3 / Riesgo medio: 2 / Riesgo bajo: 1);
- b. Medicamento de estrecho margen terapéutico (puntaje: Sí: 1 / No: 0);
- c. Medicamentos con un tiempo de vida media mayor a 12 horas (puntaje: Mayor a 12 horas: 1/Menor a 12 horas: 0);
- d. Medicamentos pertenecientes al Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB) vigente (puntaje: Si constan en el CNMB: 1 / No constan en el CNMB: 0). Únicamente aquellos medicamentos que aun no constando en el CNMB vigente, si cuentan con la autorización de compra en la Red Pública Integral de Salud (RPIS), obtendrán el puntaje de 1 en este

criterio;

e. El número de registros sanitarios nacionales (puntaje: Si existen más de 3 registros sanitarios vigentes: 1 / Si existen igual o menos de 3 registros sanitarios vigentes: 0);

f. La exigencia del estudio de bioequivalencia por una agencia de alta vigilancia sanitaria (puntaje: Sí: 1 / No: 0); y,

g. Otros criterios definidos en mesas de trabajo con el Ministerio de Salud Pública, el Comité de Asesores internos de la Agencia, Comités o Grupos de Expertos Externos y otras entidades de salud pública.

Los principios activos a incluir en el listado deben obtener al menos el 80% del puntaje de los criterios anteriormente mencionados, salvo la consideración de un porcentaje inferior definido en las mesas de trabajo interinstitucionales.

Ejemplo: El principio activo "empagliflozina" obtiene un puntaje de 7 puntos ponderando el 88% de cumplimiento de los criterios de inclusión. El 100% de cumplimiento correspondería a 8 puntos.

**Nota:** Para leer Tabla, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 11.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), se tomará en cuenta para determinar si un principio activo conforme a sus características de solubilidad y permeabilidad, puede ser eximido de presentar estudios de bioequivalencia "in vivo" y en su lugar presente estudios de bioequivalencia "in vitro".

NOTA: Si un principio activo es eximido inicialmente de la presentación de estudios de bioequivalencia "in vivo" por su Clasificación Biofarmacéutica (BCS), pero el mismo no cumple con todos los criterios de bioexención establecidos en la sección 11.2.1. del Anexo 1 de la Guía Técnica de Bioequivalencia y Biodisponibilidad del presente instructivo, el titular del registro sanitario o solicitante del registro sanitario deberá presentar los estudios de bioequivalencia "in vivo".

2.3. Para la presentación de los estudios de bioequivalencia se debe tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

a. Para la realización de estudios in vivo que se desarrollen en el Ecuador, se debe cumplir con lo establecido en el "Reglamento para la aprobación, desarrollo, vigilancia y control de los ensayos clínicos" expedido mediante Acuerdo Ministerial 0075 (publicado en Registro Oficial 23, 30-jun.-2017), o documento que lo sustituya; así como lo dispuesto en la Resolución ARCSA-DE-2023-015-AKRG mediante la cual se emite la "Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva que establece los criterios y requisitos para demostrar Bioequivalencia y Biodisponibilidad en los medicamentos de uso y consumo humano" (publicada en el Registro Oficial 330,13-jun.-2023) o documento que lo sustituya; y lo descrito en el presente instructivo.

b. Si los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad se realizan en el extranjero, los mismos deben haber sido analizados y aceptados por agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria reconocidas por la ARCSA o deben haber sido realizados en centros certificados y/o reconocidos por las agencias reguladoras antes mencionadas. Para la aceptación de los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad realizados en el extranjero el solicitante debe presentar a la ARCSA la documentación de respaldo que demuestre lo establecido en el presente inciso.

c. En el caso que el medicamento se elabore por un fabricante principal y uno alternativo, se deberá presentar los estudios de Bioequivalencia para cada uno de los fabricantes.

### 3. DEFINICIONES

Para aplicación del presente instructivo se emplean las siguientes definiciones:

Agencias de alta vigilancia sanitaria.- Son las agencias reguladoras que han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional; aquellas agencias de los países que han sido designados como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS, el "Ministry of Food and Drug Safety" de la República de Corea del Sur y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Biodisponibilidad (BD).- Se define como la velocidad y el grado en que el principio activo se absorbe de una forma de dosificación farmacéutica y queda disponible en la circulación general. En base a las consideraciones farmacocinéticas y clínicas, se acepta generalmente que, en el mismo sujeto, un curso de tiempo de concentración plasmática esencialmente similar dará como resultado un curso de tiempo de concentración esencialmente similar en el(los) sitio(s) de acción.

Bioequivalencia (BE).- Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y su biodisponibilidad, en términos de pico (C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub>) y exposición total (área bajo la curva (AUC) después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares a tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Bioexención.- Es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la obligación de tener que presentar estudios de bioequivalencia "in vivo" para el establecimiento de la equivalencia terapéutica, la cual puede demostrarse mediante estudios "in vitro".

Centro o institución de investigación para Bioequivalencia/Biodisponibilidad.- Son establecimientos públicos o privados certificados por la Autoridad Sanitaria del país, o quien ejerza sus competencias, para realizar estudios de bioequivalencia /biodisponibilidad, con resultados confiables.

Equivalencia farmacéutica.- Dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de los mismos principios activos en la misma forma farmacéutica, si cumplen con los estándares de comparación y si están destinados a ser utilizados por la misma vía de administración. Equivalencia farmacéutica no implica necesariamente una equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades de estado sólido del principio activo, los excipientes y/o

en el proceso de fabricación y otras variables puede dar lugar a diferencias en el desempeño del producto.

**Equivalencia terapéutica.**- Dos medicamentos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos cuando se utiliza por la misma vía de administración en las condiciones especificadas en el etiquetado (etiqueta y/o prospecto). Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica comparativa y en estudios "in vitro".

**Estudio para establecer equivalencia terapéutica.**- Es el estudio comparativo-clínico, farmacodinámico, de biodisponibilidad o "in vitro", entre un medicamento comparador y otro en estudio.

**Lote de producción comercial.\*** Es un lote de un ingrediente farmacéutico activo o producto farmacéutico terminado, fabricado a escala de producción mediante el uso de equipos en instalaciones especializadas.

**Lote piloto.**- Es un lote de un ingrediente farmacéutico activo o producto farmacéutico terminado, fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y simulando que se aplicará a un lote de producción completa. Por ejemplo, para las formas sólidas de dosificación oral, una escala piloto es generalmente, como mínimo, una décima parte de la escala de producción completa o 100.000 tabletas o cápsulas, cualquiera que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial.

**Medicamento comparador.**- El medicamento comparador corresponde al medicamento que cumple con todos los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, es decir, que en el proceso de obtención de registro sanitario haya sido autorizado con base a un expediente completo. Este medicamento no debe haber presentado alertas sanitarias.

En el caso que existan varios medicamentos que cumplan con los requisitos descritos en el inciso anterior, tendrá preferencia el primer medicamento que haya obtenido el registro sanitario nacional, el mismo que será indicado por la Agencia.

**Medicamento de estrecho margen terapéutico.\*** Aquel medicamento que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones subterapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supraterapéuticas), por ende, requiere de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético.

**Medicamento genérico.**- Es aquel que se registra y comercializa con la Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo, propuesta por la Organización Mundial de la Salud; o en su ausencia, con una denominación genérica convencional reconocida internacionalmente. Estos medicamentos deben mantener los niveles de calidad, seguridad y eficacia requeridos para los de marca.

Para la aplicación de la presente normativa se entenderá como medicamento genérico al medicamento multifuente.

**Medicamentos multifuentes.**- Se refiere a aquellos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, disponibles de más de un fabricante, que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes y son considerados en territorio nacional como medicamento genérico.

**Plazo.**- Se entenderá por plazo a los días calendario, es decir se contará todos los días de la semana incluidos sábados, domingos y feriados.

**Principio activo.**- Sustancia o mezcla de sustancias responsables del efecto farmacológico específico.

**Red PARF.**- Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.

**Riesgo sanitario alto.**- Se refiere a la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que resulten 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.

**Riesgo sanitario bajo.**- Se refiere a 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.

**Riesgo sanitario medio o intermedio.**- Se refiere a 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.

**Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).**- Es un marco científico para clasificar principios activos basados en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB tiene en cuenta tres factores principales que rigen la velocidad y el grado de absorción del fármaco (exposición) a partir de formas de dosificaciones sólidas orales de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

**Solicitante.**- Es la persona natural o jurídica que solicita el registro sanitario del medicamento, pudiendo ser el fabricante, apoderado o distribuidor autorizado para el efecto.

Sólidos orales de uso directo.- Son medicamentos cuya forma farmacéutica es sólida y están elaborados para uso oral, sin una previa preparación, como por ejemplo: tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, comprimidos, etc.

Titular del registro sanitario.- Es la persona natural o jurídica a cuyo nombre es emitido el certificado de registro sanitario, y es el responsable jurídica y técnicamente de la calidad del producto en el país.

Término.- Se entenderá por término a los días hábiles o laborables.

#### 4. INSTRUCCIONES

a. Previo a la realización de estudios de Bioequivalencia el regulado debe revisar el listado de principios activos que requieren presentar dichos estudios de acuerdo a la Tabla 1 que se detalla a continuación:

##### TABLA 1

#### LISTA DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE DEBEN PRESENTAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA IN VIVO O IN VITRO Y FECHA MÁXIMA DE PRESENTACIÓN

**Nota:** Para leer Tablas, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 16.

b. El regulado debe realizar los estudios de bioequivalencia conforme lo detallado en el Anexo 1 "Guía Técnica de Bioequivalencia y Biodisponibilidad", empleando como comparador al medicamento establecido en la Tabla 2:

##### TABLA 2

#### LISTA DE MEDICAMENTOS COMPARADORES PARA DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD

**Nota:** Para leer Tablas, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 20.

c. El procedimiento para la presentación de los estudios de bioequivalencia a la ARCSA se detalla en el Anexo 2: "Requisitos y procedimiento para la presentación de estudios para demostrar Bioequivalencia".

d. En el caso que el principio activo no se encuentre en la Tabla 1, el regulado puede presentar los estudios de Bioequivalencia de forma voluntaria, para lo cual debe ingresar previamente una solicitud para que la ARCSA determine el medicamento comparador, indicando el medicamento objeto de investigación, conforme el procedimiento indicado en la sección de ESTUDIOS VOLUNTARIOS, del Anexo 2 del presente instructivo.

#### 5. ANEXOS

5.1. ANEXO 1: Guía técnica de bioequivalencia y biodisponibilidad

5.2. ANEXO 2: Requisitos y procedimiento para la presentación de los estudios de Bioequivalencia.

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

#### ANEXO 1: GUÍA DE REQUISITOS

#### GUÍA TÉCNICA DE BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD

Versión [3.0]

Julio, 2024

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO. EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

#### ANEXO 1

#### GUÍA TÉCNICA DE BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD

#### CONTENIDO

1. OBJETIVO.....
2. PASOS A SEGUIR.....

#### 1. OBJETIVO

Dar a conocer al usuario externo de forma detallada, clara y precisa los criterios y requisitos necesarios para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso humano.

#### 2. PASOS A SEGUIR

#### GUÍA TÉCNICA DE BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD

## 1. Introducción.

Los medicamentos para su comercialización deben cumplir con estándares de calidad, seguridad y eficacia, la Organización Mundial de la Salud a través del Comité de Expertos en especificaciones para preparaciones farmacéuticas establece lineamientos para que las Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) consideren en la regulación para el registro y comercialización de estos medicamentos.

Los países de Latinoamérica cuyas Agencias son reconocidas por la OPS como Autoridades de Referencia han adoptado las directrices emitidas por la OMS y la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en estos países.

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, "Doctor Leopoldo Izquieta Pérez", de igual forma con la finalidad de garantizar la comercialización de medicamentos de calidad, seguros y eficaces en el mercado ecuatoriano, ha emitido varias regulaciones alineadas a las directrices de la OMS con estándares de mayor exigencia en la fabricación y control de calidad de medicamentos para la obtención del registro sanitario.

La presente guía tiene como objeto establecer de forma detallada los parámetros y requisitos bajo los cuales se debe demostrar bioequivalencia mediante la realización de estudios apropiados de bioequivalencia tales como farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos, o in vitro; para los principios activos detallados en la Tabla 1 del presente instructivo externo y aquellos que voluntariamente presenten estos estudios.

Cabe indicar que el término de bioequivalencia incluye la equivalencia en la forma de dosificación, así como de las indicaciones e instrucciones de uso.

El contenido de la presente guía ha sido adaptado de la "Guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) de medicamentos farmacéuticos" emitido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA de la República de Colombia, adicional se ha tomado como referencia los lineamientos de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), los anexos 7,8 y 9 del Informe No. 40 de la Serie de Informes Técnicos No. 937 de la OMS, y de la Food and Drug Administration de Estados Unidos, la European Medicines Agency de la Unión Europea.

## 2. Definiciones y abreviaturas.

Aquellas definiciones que se encuentran establecidas en la resolución no han sido incluidas en la presente guía, sin embargo, son aplicables a esta guía.

Área bajo la curva (AUC).- Área bajo la curva de la concentración plasmática es la cantidad absorbida de un fármaco.

AUC (0-(signo infinito)).- Área bajo la curva de la concentración plasmática extrapolada al infinito.

Cantidades cuantitativamente similares (concentraciones) de excipientes.- Se considera que la cantidad relativa de excipientes presente en dos medicamentos farmacéuticos sólidos orales es cuantitativamente similar si las diferencias en la cantidad se encuentran dentro de los límites que se muestran en la Tabla No. 1. Si un excipiente tiene múltiples funciones (por ejemplo, celulosa microcristalina como diluyente y como disgregante), entonces se recomienda aplicar el límite más conservador (en este caso se debería aplicar (signo mas - menos) 1,0% para la celulosa microcristalina). La concentración relativa de un excipiente presente en dos soluciones acuosas en un medicamento se considera similar si la diferencia es (menor o igual que)10%.

Tabla No. 1 Límites sobre la diferencia relativa en la cantidad de excipiente en dos medicamentos farmacéuticos terminados (sólidos orales) para los medicamentos que se deben considerar cuantitativamente similar en esos excipientes.

**Nota:** Para leer Tabla, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 30.

Combinación en dosis fijas.- Una combinación de dos o más principios activos en una relación de dosis fijas. Estas combinaciones corresponden a medicamentos independientes administrados concomitantemente o como un medicamento terminado.

CME.- Concentración mínima eficaz o terapéutica.

CMT.- Concentración mínima tóxica.

Concentración plasmática máxima (Cmax).- Es la máxima concentración o pico que un determinado fármaco alcanza después de ser administrado en un individuo.

Ensayo de disolución para equivalencia in vitro.- Un ensayo de equivalencia in vitro es una prueba que incluye la comparación del perfil de disolución entre el medicamento multifuente o genérico y el medicamento comparador, típicamente en al menos tres soluciones tampón: pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8.

Ensayo de disolución in vitro para control de calidad.- Un procedimiento de ensayo de disolución identificado en la farmacopea para control de calidad de rutina de los lotes de medicamentos. Generalmente es un ensayo de disolución de un punto de tiempo para medicamentos de liberación inmediata y un ensayo de disolución de tres más puntos de tiempo

para los medicamentos de liberación modificada.

Estudios de biodisponibilidad.- Son estudios farmacocinéticos que a través de un diseño experimental preestablecido permiten determinar la biodisponibilidad de un principio activo.

Forma farmacéutica.- La forma del medicamento terminado, por ejemplo, tableta, cápsula, elixir o supositorio.

Medicamento de estrecho margen terapéutico.- Son aquellos fármacos que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones subterapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra- terapéuticas); por ende, este tipo de fármacos requiere de un constante monitoreo ya sea clínico o farmacocinético.

Medicamento terminado en combinación de dosis fijas.- Un medicamento que contiene dos o más principios activos.

Requisitos de equivalencia.- Requerimientos de evaluación de estudios in vivo y/o in vitro para la obtención del registro sanitario de un medicamento multifuente o genérico.

### 3. Documentación de equivalencia para el registro sanitario.

La equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuente o genéricos, puede demostrarse directa o indirectamente. Los tipos de estudios más usuales son:

- a. Los estudios farmacocinéticos comparativos en seres humanos, en los que el principio activo y/o su metabolito(s) se miden como una función del tiempo en un fluido biológico accesible tal como sangre, plasma, suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como AUCy Cmax que reflejan la exposición sistémica;
- b. Estudios farmacodinámicos comparativos en seres humanos;
- c. Ensayos clínicos comparativos;
- d. Ensayos comparativos in vitro.

La aceptación de un procedimiento de evaluación de la equivalencia entre dos medicamentos depende de muchos factores, incluyendo las características del principio activo y el medicamento. Cuando un principio activo produce concentraciones medibles en un fluido biológico accesible, como el plasma, se pueden realizar estudios farmacocinéticos comparativos. Este tipo de estudio se considera el estándar de oro en las pruebas de equivalencia; sin embargo, las pruebas in vitro, por ejemplo, bioexenciones basados en BCS para medicamentos farmacéuticos de liberación inmediata, también pueden asegurar la equivalencia entre el medicamento multifuente o genérico y el medicamento comparador en casos específicos.

Cuando un principio activo no produce concentraciones medibles en un fluido biológico accesible y una bioexención basado en BCS no es una opción, los estudios farmacodinámicos comparativos pueden ser un método alternativo para la demostración de equivalencia. Además, en ciertos casos cuando no es posible evaluar la equivalencia a través de otros métodos, los ensayos clínicos comparativos se pueden considerar apropiados.

Los criterios que indican cuando son necesarios los estudios de equivalencia se discuten en los numerales 5 y 6 de esta guía.

### 4. Criterios para seleccionar medicamentos comparadores.

La ARCSA a través de la Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria Obligatoria y Autorizaciones, por requerimiento del solicitante o titular del registro sanitario, usará los siguientes criterios para determinar el producto comparador para los principios activos que no se encuentren definidos como exigencia para demostrar bioequivalencia mediante los respectivos estudios y para futuras actualizaciones la lista de principios activos que deben presentar BE/BD obligatoriamente.

Los criterios para la selección del producto comparador son:

**Nota:** Para leer Grafico, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 33.

**PRIMERO:** Identificar si el producto Innovador, se encuentra registrado y comercializado en el país, será reconocido como producto comparador.

**SEGUNDO:** Cuando el producto innovador, no se encuentra registrado ni comercializado en el país, se tomará en cuenta el producto de comparación recomendado por la QMS incluido en la lista internacional de productos de comparación (Anexo 11 de la serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 902 del 2002).

**TERCERO:** Si el principio activo requerido no se encuentra en la lista internacional de productos de comparación (Anexo 11 de la serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 902 del 2002), se considerará tomar en cuenta un producto innovador aprobado por una Agencia de Regulación Nacional reconocida por la ARCSA, como de alta vigilancia sanitaria.

**CUARTO:** Cuando el producto, no cumple con ninguno de los criterios anteriores, la ARCSA determinará el producto comparador a través de los dossiers completos de los productos registrados en el país, en donde conste información de seguridad, eficacia y/o estudio/s de su comportamiento farmacocinético, farmacodinámico y toda otra información que esta autoridad sanitaria estime correspondiente.

Tener en cuenta que el orden de aplicabilidad obligatoria para la determinación de los comparadores de referencia, va del PRIMERO al CUARTO.

\*Criterios adaptados del Anexo 8, Guía sobre la selección de productos farmacéuticos de comparación, para la evaluación de equivalencia de productos multifuente (genéricos), de la serie de Informes Técnicos de la QMS, No. 992 del 2015.

#### 5. Cuando no son necesarios los estudios de equivalencia.

Los estudios de equivalencia no son necesarios en las siguientes circunstancias, los medicamentos multifuente o genéricos se consideran equivalentes sin necesidad de una documentación adicional:

a. Cuando el medicamento está diseñado para ser administrado por vía parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular) como una solución acuosa que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el medicamento comparador y los mismos o similares excipientes en concentraciones comparables a los del medicamento comparador. Ciertos excipientes (por ejemplo, tampones, conservantes y antioxidantes) pueden ser diferentes, siempre que se pueda demostrar que el cambio en estos excipientes no afectaría la seguridad y/o eficacia del medicamento. Los mismos principios son aplicables para soluciones oleosas parenterales, pero, en este caso, es esencial el uso del mismo vehículo oleoso. Del mismo modo, para las soluciones micelares, las soluciones que contienen agentes acomplejantes o soluciones que contienen cosolventes deben tener la misma composición cualitativa y cuantitativa de los excipientes funcionales con el fin de evitar un estudio de equivalencia, el cambio de otros excipientes debe ser revisados críticamente.

b. Cuando los medicamentos farmacéuticamente equivalentes son soluciones para uso oral (por ejemplo, jarabes, elixires y tinturas), contienen el principio activo en la misma concentración molar que el medicamento comparador, los mismos excipientes funcionales en concentraciones similares (si el principio activo es BCS Clase I) y los mismos excipientes (no solo el funcional) en concentraciones similares (para principios activos de otras clases del BCS);

c. Cuando los medicamentos farmacéuticamente equivalentes están en forma de polvos para reconstitución a solución acuosa y la solución resultante cumple con cualquiera de los criterios (a) (b) anteriores;

d. Cuando los medicamentos farmacéuticamente equivalentes son gases;

e. Cuando los medicamentos farmacéuticamente equivalentes son medicamentos óticos u oftálmicos preparados como soluciones acuosas y contienen el mismo principio activo en la misma concentración molar y los mismos excipientes en concentraciones similares.

Ciertos excipientes (por ejemplo, conservante, tampón, sustancia para ajustar la tonicidad o agente viscosante) puede ser diferente siempre que no se espere que su uso afecte a la biodisponibilidad (BD), la seguridad y/o eficacia del medicamento;

f. Cuando los medicamentos farmacéuticamente equivalentes son medicamentos tópicos preparados como soluciones acuosas y contienen el mismo principio activo en la misma concentración molar y los mismos excipientes en concentraciones similares (tenga en cuenta que una exención no sería aplicable a otras formas de dosificación tópicas como geles, emulsiones o suspensiones, pero podría ser aplicable a soluciones oleosas si la composición del vehículo es suficientemente similar);

g. Cuando los medicamentos farmacéuticamente equivalentes son soluciones acuosas para nebulización o gotas nasales, destinadas a ser administradas con esencialmente el mismo dispositivo, contienen el mismo principio activo en la misma concentración y contienen los mismos excipientes en concentraciones similares (nótese que esta bioexención no se aplica a otras formas de dosificación como suspensiones para nebulización, gotas nasales donde el principio activo se encuentra en suspensión, aerosoles nasales en solución o suspensión, inhaladores de polvo seco o inhaladores presurizados de dosis medida en solución o suspensiones). El medicamento puede incluir diferentes excipientes si demuestra que no afectan la biodisponibilidad (BD), la seguridad y/o eficacia del medicamento.

Para los casos b, c, e, f y g descritas anteriormente, el solicitante o titular del registro sanitario debe demostrar que los excipientes en el producto equivalente farmacéutico son los mismos y que se encuentran en concentraciones similares al del medicamento comparador o, en su caso (es decir, a, e y g), que no se espera que su uso pueda afectar a la biodisponibilidad (BD), la seguridad y / o eficacia del medicamento. En el caso de que el solicitante no pueda proporcionar esta información o no tenga acceso a los datos pertinentes, corresponde al solicitante llevar a cabo los estudios apropiados para demostrar que las diferencias en los excipientes o dispositivo (empleado para administrar el producto) no afectan el desempeño del medicamento.

NOTA: Únicamente los titulares del registro sanitario de medicamentos nacionales o extranjeros que hayan demostrado bioequivalencia, deberán incluir la palabra: BI O EQUIVALE NTE, en el empaque secundario del producto, de conformidad con la Disposición General Tercera de la Resolución ARCSA-DE-2023-015-AKRG. Los medicamentos multifuente o genéricos que no necesitan presentar estudios de equivalencia, conforme lo dispuesto en esta sección, no deben incluir la palabra "BIOEQUIVALENTE" en su etiqueta, considerando que la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente una equivalencia terapéutica.

#### 6. Cuándo son necesarios los estudios de equivalencia y qué tipos de estudios son empleados.

A excepción de los casos discutidos en el numeral 5, todos los medicamentos multifuente o genéricos deben demostrar equivalencia frente al medicamento comparador.

Los estudios deben llevarse a cabo utilizando el medicamento destinado a la comercialización (ver también numeral 8.3).

#### 6.1. Estudios in vivo.

Para ciertos principios activos y formas de dosificación, la documentación de equivalencia in vivo se considera especialmente importante, ya sea a través de un estudio farmacocinético de biodisponibilidad (BD) comparativa [bioequivalencia (BE)], un estudio farmacodinámico comparativo o un ensayo clínico comparativo. La demostración de bioequivalencia (BE) in vivo es necesaria cuando hay un riesgo de que posibles diferencias en la biodisponibilidad (BD) pueden resultar en falta de equivalencia terapéutica. A continuación, se presentan algunos ejemplos:

- a. Medicamentos orales de liberación inmediata con acción sistémica, a excepción de las condiciones establecidas en el numeral 11;
- b. Medicamentos no orales y no parenterales diseñados para actuar sistémicamente (tal como parches transdérmicos, supositorios, goma de mascar de nicotina, el gel de testosterona y anticonceptivos insertados en la piel);
- c. Los medicamentos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente, a excepción de las condiciones establecidas en el numeral 11;
- d. Medicamentos de combinación de dosis fija con acción sistémica (FDC), en el que al menos uno de los principios activos requiere un estudio in vivo;
- e. Los medicamentos que no son soluciones, diseñados para uso no sistémico (por ejemplo, para la administración oral, nasal, ocular, dérmica, aplicación rectal o vaginal), destinados a actuar sin absorción sistémica.

En el caso de los medicamentos no soluciones, para uso no sistémico, la equivalencia se establece, por ejemplo, a través de estudios clínicos o farmacodinámicos comparativos, estudios sobre la disponibilidad local y/o en estudios in vitro.

En ciertos casos, la medición de la concentración del principio activo puede ser necesaria por razones de seguridad, es decir, a fin de evaluar la absorción sistémica no deseada.

#### 6.2. Estudios in vitro.

Para ciertos principios activos y formas farmacéuticas, la demostración de equivalencia in vitro puede ser apropiada. Los requisitos para medicamentos orales de acción sistémica se presentan en el numeral 11.

#### 7. Estudios de bioequivalencia (BE) in vivo en humanos

Los estudios in vivo deben ser aprobados cumpliendo con la normativa aplicable vigente y deben cumplir con los parámetros detallados a continuación.

##### 7.1 Consideraciones generales.

###### 7.1.1. Consideraciones para estudios en humanos.

Los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y los ensayos clínicos comparativos son estudios en humanos y por lo tanto deben ser llevados a cabo de conformidad con las disposiciones y requisitos que sean establecidos para este tipo de estudios, cumpliendo con Buenas Prácticas Clínicas o Buenas Prácticas de BE/BD.

Toda la investigación en seres humanos debe llevarse a cabo de acuerdo las directrices de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF); las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); y, así como las sucesivas declaraciones y revisiones que actualicen los referidos documentos; u otros de los cuales sea parte el Estado Ecuatoriano.

###### 7.1.2. Justificación de los estudios de bioequivalencia (BE) humanos.

La mayoría de los estudios de farmacocinética y farmacodinámica de equivalencia son estudios no terapéuticos en los que el sujeto no recibe ningún beneficio clínico directo.

En la preparación de cualquier ensayo de un medicamento con seres humanos es importante que los objetivos específicos, los problemas, riesgos y beneficios propuestos en el estudio se consideren a fondo y que el diseño tenga bases científicas y éticas plenamente justificadas.

Las personas involucradas en la planificación de un estudio deben conocer las teorías farmacocinéticas subyacentes de biodisponibilidad (BD) y de estudios de bioequivalencia (BE). El diseño general del estudio de bioequivalencia (BE) debe basarse en el conocimiento de la farmacocinética, la farmacodinámica y la terapéutica del principio activo. Además, es necesario establecer si el medicamento investigado tiene la calidad adecuada a través de la información sobre los procedimientos de fabricación y los datos de prueba realizados en el lote de medicamento para ser utilizado en el estudio.

###### 7.1.3. Selección de los investigadores.

La formación y conocimientos pertinentes de los investigadores para su selección y la descripción de sus responsabilidades debe realizarse conforme lo dispuesto en la normativa aplicable para ensayos clínicos. Antes del ensayo, el investigador y el patrocinador deben llegar a un acuerdo sobre el protocolo, el seguimiento, la auditoría, los procedimientos operativos estándar y la asignación de responsabilidades relacionadas. La logística y el sitio del centro de ensayo deben cumplir con los requisitos para la realización segura y eficiente del mismo.

#### 7.1.4. Protocolo del estudio.

Un estudio de bioequivalencia (BE) debe llevarse a cabo según un protocolo acordado, el cual debe estar firmado por el investigador y el patrocinador. El protocolo y sus anexos y/o apéndices deben indicar el objetivo del estudio y los procedimientos que se realizarán, los motivos para proponer el estudio en seres humanos, la naturaleza y grado de los riesgos conocidos, la metodología de evaluación, los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE), los grupos de los que se propone que se seleccionarán los sujetos del ensayo y los medios para garantizar que estén debidamente informados, antes de dar su consentimiento. El investigador es responsable de asegurar que el protocolo se siga estrictamente. Cualquier modificación o enmienda debe ser autorizada por la ARCSA, conforme lo estipulado en la normativa aplicable. Las enmiendas relacionadas al Protocolo, al Manual del Investigador y al Consentimiento Informado, deberán ser aprobadas previamente por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos que aprobó el protocolo de investigación. La ARCSA autorizará las enmiendas en los ensayos clínicos, según los lineamientos estipulados en el instructivo elaborado para el efecto.

El protocolo, archivos adjuntos y apéndices deben ser evaluados científica y éticamente por uno o más órganos de revisión, (por ejemplo, Comité Técnico Asesor, los Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos) constituidos adecuadamente para estos fines e independiente del investigador y el patrocinador.

El protocolo del estudio debe ser aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos oficialmente reconocido por el Ministerio de Salud Pública y posteriormente por la ARCSA, antes de comenzar el estudio.

### 8. Estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad (BD) comparativa (bioequivalencia) en humanos.

#### 8.1 Diseño de los estudios farmacocinéticos.

Los estudios de bioequivalencia (BE) están diseñados para comparar el desempeño in vivo de un medicamento multifuente o genérico con el de un medicamento comparador. Tales estudios sirven para dos propósitos:

- a. Como sustituto de la evidencia clínica de la seguridad y la eficacia del medicamento multifuente o genérico;
- b. Como una medida in vivo de calidad farmacéutica.

El diseño del estudio debe maximizar la sensibilidad para detectar cualquier diferencia entre los medicamentos, minimizar la variabilidad que no es causada por los efectos de formulación y en la medida de lo posible, eliminar sesgos. Las condiciones del ensayo deben reducir la variabilidad dentro y entre los sujetos. En general, para un estudio de bioequivalencia (BE) que implica un medicamento multifuente o genérico y un medicamento comparador, el diseño más común corresponde a uno de dos periodos, de dos secuencias, de dosis única, aleatorizado y cruzado realizado con voluntarios sanos.

En este diseño cada sujeto recibe el medicamento multifuente o genérico y el medicamento comparador en un orden aleatorio. Debe existir un período de lavado adecuado entre la administración de cada medicamento.

Cabe señalar, sin embargo, que, bajo ciertas circunstancias bien establecidas, diseños alternativos estadísticamente apropiados, pueden ser más adecuados.

#### 8.1.1. Diseños alternativos para estudios en pacientes.

Para principios activos que son muy potentes o muy tóxicos para ser administrados en la mayor dosis a voluntarios sanos (por ejemplo, debido al potencial de producir eventos adversos graves o debido a que el ensayo requiere una dosis alta), se recomienda que el estudio se lleve a cabo utilizando el principio activo en una dosis menor en voluntarios sanos. Para los principios activos que muestran efectos farmacológicos inaceptables en voluntarios sanos, incluso a dosis menores, puede ser necesario un estudio realizado en pacientes. Dependiendo de la posología de dosificación puede requerirse de un estudio de dosis múltiple, es decir, un estudio en el estado estacionario. Como el anterior, en este tipo de estudios deben emplearse un diseño cruzado, si es posible. Sin embargo, en algunas situaciones un diseño de grupos paralelos puede ser necesario. El uso de un diseño de estudio alternativo, debe estar plenamente justificado por el patrocinador y debe incluir pacientes cuyo proceso de la enfermedad sea estable durante la duración del estudio de bioequivalencia (BE), en la medida de lo posible.

#### 8.1.2. Consideraciones para ingredientes farmacéuticos activos con vidas medias de eliminación prolongadas.

Para un medicamento administrado por vía oral con una vida media de eliminación prolongada, se prefiere un estudio de bioequivalencia (BE) cruzado y de dosis única, asegurando un período de lavado adecuado entre las administraciones de los tratamientos. El intervalo entre las jornadas del estudio debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación de la totalidad de la dosis anterior. Idealmente, el intervalo no debe ser inferior a cinco vidas medias de eliminación del compuesto activo o meta bolito, si se mide este último. Si el estudio cruzado es problemático debido a que el principio activo tiene una vida media de eliminación muy larga, puede ser más apropiado un diseño de bioequivalencia (BE) paralelo.

Este diseño paralelo también puede ser necesario cuando se comparan formulaciones de depósito.

En el diseño tanto de los estudios cruzados como en los estudios paralelos para medicamentos orales, el tiempo de recolección de la muestra debe ser adecuado para garantizar el tránsito del medicamento a través del tracto gastrointestinal (GI) (aproximadamente 2-3 días) y la absorción del principio activo. La recolección de las muestras de sangre debe llevarse a cabo hasta 72 horas después de la administración.

Para los medicamentos de liberación inmediata generalmente no es necesario un muestreo más allá de este tiempo.

El número de sujetos debe ser derivado de cálculos estadísticos, pero en general se necesitan más sujetos para un diseño de estudio paralelo que para un diseño de estudio cruzado.

#### 8.1.3. Consideraciones para estudios de dosis múltiple.

En ciertas situaciones los estudios de dosis múltiple pueden ser apropiados. Los estudios de dosis múltiples en pacientes son más útiles en los casos en los que el principio activo que se está estudiando es demasiado potente y/o tóxico para ser administrado en voluntarios sanos, incluso en dosis únicas (véase también la sección 7.1.1). En este caso puede llevarse a cabo un estudio cruzado de dosis múltiples en pacientes, sin interrumpir la terapia.

El régimen de dosificación utilizado en los estudios de dosis múltiples debe seguir las recomendaciones de dosificación habituales. Otras situaciones en las que pueden ser apropiados estudios de dosis múltiples son los siguientes:

a. Los casos en los cuales la sensibilidad analítica es demasiado baja para caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético después de una sola dosis;

b. Para las formas de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular (en adición a los estudios de dosis única).

En los estudios en el estado estacionario, el lavado de la última dosis del tratamiento previo puede enmascarse con el estado estacionario del segundo tratamiento, por eso el período de lavado debe ser suficientemente largo (al menos 5 veces la vida media terminal). Se debe administrar una dosis adecuada y el muestreo debe llevarse a cabo de tal forma que permita asegurar que se alcanzó el estado de equilibrio.

#### 8.1.4. Consideraciones para medicamentos de liberación modificada.

Los medicamentos de liberación modificada incluyen las formas farmacéuticas de liberación extendida y las de liberación retardada. Los medicamentos de liberación extendida son conocidos indistintamente como de liberación controlada, de liberación prolongada y de liberación sostenida.

Debido a que los medicamentos de liberación modificada tienen una naturaleza más compleja que los medicamentos de liberación inmediata, se requieren datos adicionales para asegurar la bioequivalencia (BE) de dos medicamentos de liberación modificada.

Deben tenerse en cuenta factores como la co-administración de los alimentos, lo que influye en la biodisponibilidad (BD) del principio activo y en algunos casos en la bioequivalencia (BE). La presencia de alimentos puede afectar el rendimiento del medicamento por influir en la liberación del principio activo de la formulación y causando cambios fisiológicos en el tracto GI. En este sentido una preocupación es la posibilidad de que los alimentos pueden desencadenar una liberación repentina y brusca del principio activo que lleva a "liberación abrupta (dose dumping)". Esto podría manifestarse como un aumento prematuro e irregular en el perfil de concentración plasmática. Por lo tanto, para los medicamentos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones postprandiales.

A menos que estudios de dosis única no sean posibles por razones tales como las discutidas en la sección 8.1.1, se pueden llevar a cabo estudios de bioequivalencia (BE) cruzados bajo las dos condiciones (ayuno y con alimento) y con la mayor dosis. Se prefieren los estudios de dosis única frente a los de dosis múltiples porque proporcionan una medición más sensible de la liberación de principio activo desde el medicamento a la circulación sistémica. Además de los estudios de dosis única, los estudios de dosis múltiples pueden ser considerados para las formas de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular, por ejemplo, cuando después de una sola dosis de la concentración más alta la AUC extrapolada hasta el infinito cubre menos del 90%.

El medicamento de comparación en estos estudios debe ser un medicamento de liberación modificada equivalente farmacéutico. Los criterios de bioequivalencia para medicamentos de liberación modificada son esencialmente los mismos que para las formas de dosificación de liberación convencional, excepto que dentro de los criterios de aceptación también se debe aplicar  $C_{min}$  ( $C_{tau}$ ) en el caso de estudios de dosis múltiple. Cuando los mecanismos de liberación de los medicamentos farmacéuticos se vuelven más complejos, por ejemplo, medicamentos con una liberación inmediata y el componente de liberación modificada, parámetros adicionales, tales como medidas de AUC parciales pueden ser necesarias para asegurar la bioequivalencia de dos medicamentos.

El estudio de bioequivalencia en condiciones postprandiales debe llevarse a cabo después de la administración de una comida estándar adecuada en un momento determinado (por lo general no más de 30 minutos) antes de tomar el medicamento. Se debe administrar una comida que promueva el mayor cambio en las condiciones del tracto gastrointestinal en relación con el estado de ayuno. Vea la sección 8.4.3 para más recomendaciones sobre el contenido de

la comida. La composición de la comida debe considerar la dieta y costumbres locales. La composición y el contenido calórico de la comida deberán indicarse el protocolo del estudio e informe.

## 8.2 Sujetos.

### 8.2.1. Número de sujetos.

El número de sujetos necesarios para un estudio de bioequivalencia (BE) se determina por:

- a. La varianza del error (coeficiente de variación) asociado con los parámetros primarios a estudiar y estimado a partir de un experimento piloto, a partir de estudios previos o de los datos publicados;
- b. El nivel de significancia elegido (5%);
- c. La potencia estadística deseada;
- d. La desviación media del medicamento de comparación compatible con bioequivalencia
- e. (BE) y con seguridad y eficacia;
- f. La necesidad de que el intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación media geométrica esté dentro de los límites de bioequivalencia (BE), normalmente 80-125%, para los datos transformados logarítmicamente.

El número de sujetos a ser reclutados para el estudio debe ser estimado considerando las normas que se deben cumplir usando un método adecuado. Además, una serie de individuos adicionales debe ser reclutada y dosificada (y sus muestras analizadas) con base en la tasa de abandonos y retiradas, que a su vez depende del perfil de seguridad y tolerabilidad del principio activo. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado por el cálculo de tamaño de muestra previsto en el protocolo de estudio. Como mínimo se requiere de 12 sujetos.

En algunas situaciones, puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. En tales situaciones, un diseño de estudio secuencial de dos etapas puede ser empleado como una alternativa a la realización de un estudio piloto (véase el numeral 8.6.1 para más información).

### 8.2.2. Abandonos y retiros.

Los patrocinadores deben seleccionar un número suficiente de sujetos de estudio considerando posibles abandonos o retiros. Debido a que la sustitución de los sujetos durante el estudio podría complicar el modelo estadístico y el análisis, en general, no se deben reemplazar los abandonos y deben ser reportadas las razones de la retirada (por ejemplo, reacciones adversas o razones personales). Si un sujeto se retira debido a un evento adverso después de recibir al menos una dosis de la medicación, los datos de concentración de plasma / suero del sujeto deben ser proporcionados.

Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que en la pre-dosificación exhiban concentraciones superiores al 5% de la correspondiente  $C_{max}$  deben excluirse del análisis estadístico. Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que exhiban concentraciones pre-dosis igual o menor que 5% de la correspondiente  $C_{max}$  deben ser incluidos en el análisis estadístico sin corrección.

### 8.2.3. Exclusión de datos.

Los valores extremos pueden tener un impacto significativo en los datos del estudio de bioequivalencia (BE), debido al número relativamente pequeño de sujetos normalmente involucrados; sin embargo, rara vez es aceptable excluir los datos. Las razones potenciales para la exclusión de los datos y el procedimiento a seguir deben ser incluidas en el protocolo de estudio. La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable. No se recomienda la repetición del análisis de las muestras de los sujetos.

### 8.2.4. Selección de los sujetos.

Los estudios de bioequivalencia (BE) en general se deben realizar con voluntarios sanos. En el protocolo del estudio se deben establecer criterios claros para la inclusión y la exclusión. Si el medicamento está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio. El riesgo potencial de las mujeres debe ser considerado en forma individual y, si es necesario, deben ser advertidas de los posibles peligros para el feto si queda embarazada.

Los investigadores deben asegurarse de que las voluntarias no están embarazadas o que no puedan quedar embarazadas durante el estudio. La confirmación debe obtenerse por pruebas de orina justo antes de la administración de la primera y última dosis del medicamento en estudio.

Generalmente los sujetos deben estar entre los 18 y los 55 años de edad y su peso debe estar dentro del rango normal, con un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg/ m<sup>2</sup>. Los sujetos no deben tener antecedentes de problemas de alcoholismo o abuso de drogas, y deben ser preferiblemente no fumadores.

Los voluntarios deben ser examinados mediante pruebas de laboratorio certificado, historia clínica y un examen físico. Si es necesario, investigaciones médicas especiales pueden llevarse a cabo antes y durante los estudios, en función de la farmacología del principio activo que está siendo investigado, por ejemplo, un electrocardiograma si tiene un efecto

cardíaco. La capacidad de los voluntarios para entender y cumplir con el protocolo de estudio tiene que ser evaluada. Los sujetos que están siendo o han sido previamente tratados por problemas gastrointestinales o trastornos convulsivos, depresivos o hepáticos, y en los que existe un riesgo de una recurrencia durante el período de estudio, deben ser excluidos.

Si se planea un estudio de diseño paralelo, la normalización de los dos grupos de sujetos es importante, con el fin de minimizar la variación no atribuible a los medicamentos de investigación (ver apartado 8.2.6).

Si el objetivo del estudio de bioequivalencia (BE) es abordar cuestiones específicas (por ejemplo, la BE en una población especial) los criterios de selección deben ser ajustados de acuerdo a lo planteado.

#### 8.2.5. Seguimiento de la salud de los sujetos durante el estudio.

De acuerdo con las BPC la salud de los voluntarios debe ser monitoreada durante el estudio por lo que la aparición de efectos secundarios, toxicidad o cualquier enfermedad debe ser registrada y tomar las medidas adecuadas. Hay que indicar la incidencia, la gravedad, y la duración de cualquier evento adverso observado durante el estudio. El investigador principal deberá notificar a la ARCSA, al patrocinador o a la Organización de Investigación por Contrato y al Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos correspondiente, todos los eventos adversos graves y todas las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que se produzcan durante el estudio clínico, en un lapso no mayor a veinte y cuatro (24) horas luego de conocido el evento, así como los resultados anómalos de laboratorio que el protocolo considere determinantes y que puedan influir en la evaluación de seguridad, dentro de los períodos especificados en dicho protocolo, conforme lo establecido en la normativa aplicable. También es obligación del investigador principal enviar al patrocinador o a la Organización de Investigación por Contrato, a la ARCSA y al Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos correspondiente, un informe de seguimiento y evaluación de causalidad sobre las sospechas de reacciones adversas graves inesperadas sucedidas. Antes, durante y después del estudio debe llevarse a cabo monitoreo de los participantes bajo la supervisión de un médico calificado con licencia en el país.

#### 8.2.6. Consideraciones para la fenotipificación genética.

La fenotipificación de la actividad metabólica puede ser importante para los estudios de principios activos con altas tasas de aclaramiento que son metabolizados por enzimas sujetas a polimorfismo genético, por ejemplo, propranolol. En tales casos los metabolizadores lentos tendrán una mayor biodisponibilidad (BD) del principio activo mientras que la biodisponibilidad (BD) de los posibles metabolitos activos será menor.

La fenotipificación de los individuos puede ser considerada para el estudio de los principios activos que muestran el metabolismo ligado al fenotipo y cuando se va a utilizar un diseño de grupos paralelos, ya que permite que los metabolizadores rápidos y lentos sean distribuidos en partes iguales entre los dos grupos de sujetos. La fenotipificación también podría ser importante por razones de seguridad, en la determinación de tiempos de muestreo y para establecer períodos de lavado en los estudios cruzados.

### 8.3. Medicamento en investigación.

#### 8.3.1. Medicamento multifuente o genérico.

El medicamento multifuente o genérico utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al medicamento comparador. Por lo tanto, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina. Los medicamentos deben ser fabricados en laboratorios farmacéuticos que cumplan con las normas de BPM. Se deben presentar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad del medicamento multifuente o genérico.

Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiéndose que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.

#### 8.3.2. Elección del medicamento de comparación.

El medicamento innovador suele ser el medicamento de comparación más lógico para un medicamento multifuente o genérico porque su calidad, seguridad y eficacia deben haber sido bien evaluadas y documentadas en los estudios previos a la comercialización y a través de esquemas de monitoreo postmercado. Se prefiere el medicamento innovador disponible en el mercado en el estudio de medicamentos multifuente para la aprobación nacional y regional.

Se recomienda evaluar la potencia y las características de disolución del medicamento multifuente o genérico y del medicamento comparador antes de la realización de un estudio de equivalencia. El contenido del principio activo(s) del medicamento comparador debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre dos medicamentos comparados no debe ser más de (mas - menos) 5%. Si debido a la falta de disponibilidad de los distintos lotes del medicamento de comparación, no es posible encontrar lotes con potencias de + 5% de diferencia, puede ser necesaria la corrección de la potencia en los resultados estadísticos del estudio de bioequivalencia (BE).

#### 8.4. Desarrollo del estudio.

#### 8.4.1. Selección de la dosis.

En los estudios de bioequivalencia (BE) se debe utilizar una dosis molar equivalente para el medicamento multifuente o genérico y para el comparador

En el estudio de bioequivalencia (BE) de una serie de dosis que se pueden considerar proporcionales (véase la numeral 11.3) se debe administrar la dosis que permita la mayor sensibilidad para determinar la bioequivalencia (BE). Esta es usualmente la dosis más alta comercializada. Cuando existen dificultades analíticas se puede emplear más de una unidad de dosificación. En este caso, la dosis total no debe exceder la dosis diaria máxima del régimen de dosificación. En ciertos casos, un estudio realizado con una concentración inferior puede considerarse aceptable por razones de seguridad o si el principio activo es altamente soluble y su farmacocinética es lineal en el rango terapéutico.

##### 8.4.1.1. Farmacocinética no lineal

Cuando en una serie de dosis de formulaciones proporcionales, el principio activo(s) exhibe una farmacocinética no lineal en ese rango de concentraciones, es necesaria una consideración especial para la selección de la o las concentraciones a las cuales se debe realizar el estudio.

Para los principios activos que exhiben una farmacocinética no lineal en el rango de dosis que resultan en aumentos más que proporcionales en AUC con el aumento de la dosis, el estudio de biodisponibilidad (BD) comparativa debe realizarse en al menos la dosis más alta comercializada.

Para los principios activos con una farmacocinética no lineal en el rango de dosis debido a la absorción saturable y resultando en incrementos menos que proporcionales en la AUC con aumento de la dosis, el estudio de bioequivalencia (BE) debe llevarse a cabo en por lo menos la concentración más baja (o una dosis en el rango lineal).

#### 8.4.2. Estandarización del estudio.

La estandarización de las condiciones de estudio es importante para minimizar la variabilidad debida a factores externos a los medicamentos. La estandarización de las condiciones de los diferentes períodos del estudio es fundamental, y debe cubrir condiciones como el ejercicio, la dieta, la ingesta de líquidos y la postura, así como la restricción de la ingesta de alcohol, cafeína, ciertos jugos de frutas y medicamentos concomitantes durante un período determinado antes y durante el estudio.

Los voluntarios no deben tomar ningún otro medicamento, bebidas alcohólicas y suplementos dietarios durante un período establecido antes o durante el estudio. En caso de emergencia, el uso de cualquier medicamento diferente al evaluado debe ser reportado (dosis y tiempo de administración).

La actividad física y la postura, deben estar estandarizados tanto como sea posible para limitar sus efectos sobre el flujo sanguíneo y la motilidad gastrointestinal. El mismo patrón de postura y de actividad debe mantenerse durante cada día del estudio. Se debe especificar la hora del día a la que el medicamento de estudio se va a administrar.

#### 8.4.3. Co-administración de alimentos y líquidos con la dosis.

El medicamento es generalmente administrado después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y a los participantes se les permite el acceso libre al agua. En la mañana del estudio se restringe el consumo de agua durante una hora antes de la administración del medicamento. La dosis se debe tomar con un volumen estándar de agua (por lo general 150 a 250 mL). Dos horas después de la administración del medicamento, el agua se permite de nuevo tantas veces como se desee. Cuatro horas después de la administración se recibe una comida estándar. Todas las comidas deben ser estandarizadas y la composición declarada en el protocolo del estudio e informe.

Hay situaciones en las que los medicamentos en investigación deben administrarse tras el consumo de una comida (en condiciones postprandiales). Estas situaciones se describen en los siguientes subnumerales:

##### 8.4.3.1. Formulaciones de liberación inmediata.

Los estudios en estado de ayuno son los más comunes, sin embargo, cuando se conoce que el medicamento causa alteraciones gastrointestinales si se administra en ayunas, o si el etiquetado del medicamento comparador restringe la administración a sujetos en el estado postprandial, el estudio debe realizarse en estas últimas condiciones.

Para los medicamentos con características específicas de formulación (por ejemplo, microemulsiones, dispersiones sólidas), se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno y como postprandiales, a menos que el medicamento sólo sea administrado en una de las dos condiciones (ayuno o alimentación).

Normalmente, las recomendaciones composición de la comida identificados en la sección 8.4.3.2 debe ser empleado en estudios en condiciones postprandiales. La composición exacta de la comida puede depender de la dieta y costumbres locales.

Para los estudios llevados a cabo con medicamentos de liberación inmediata puede haber situaciones en las que sea necesario administrar una comida pre-dosis con un contenido calórico/grasa diferente a lo descrito en la sección 8.4.3.2. La comida de prueba debe ser consumida 30 minutos antes de la administración del medicamento en evaluación.

#### 8.4.3.2. Formulaciones de liberación modificada.

Para las formulaciones de liberación modificada, además de un estudio llevado a cabo en condiciones de ayuno, se necesitan estudios para evaluar el efecto de los alimentos, con el fin de asegurar que la interacción entre las condiciones variables en el tracto gastrointestinal y las formulaciones de medicamentos no producen un impacto diferencial entre el desempeño del medicamento multifuente o genérico y el medicamento comparador. La presencia de alimentos puede afectar el rendimiento del medicamento por influir en la liberación del principio activo de la formulación y por causar cambios fisiológicos en el tracto GI. Una preocupación importante con respecto a los medicamentos de liberación modificada es la posibilidad de que los alimentos pueden desencadenar una liberación repentina y brusca del principio activo que lleva a "dose dumping" o liberación abrupta.

En estos casos, el objetivo es seleccionar una comida que desafíe la solidez de la nueva formulación multifuente o genérica frente a los efectos prandiales sobre la biodisponibilidad (BD). Para lograr esto, se emplea una comida que ocasione la máxima perturbación al tracto GI en relación con el estado de ayuno. Se recomienda, por ejemplo, una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 50% del contenido calórico total de la comida) o alta en calorías (aproximadamente 800 a 1000 kilocalorías). La comida seleccionada debe tener en cuenta las costumbres y la dieta local. El desglose calórico de la comida empleada debe ser proporcionado en el informe del estudio.

El sujeto debe empezar a comer 30 minutos antes de la administración del medicamento y terminar la comida antes de recibir el medicamento.

#### 8.4.4. Período de lavado.

El intervalo entre las dosis (período de lavado) de cada formulación debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación de la totalidad de la dosis anterior del cuerpo. El período de lavado debe ser el mismo para todos los sujetos y, normalmente, debería ser más de cinco veces la vida media del principio activo. En algunas situaciones se debería considerar la posibilidad de ampliar este periodo, por ejemplo, si se producen metabolitos activos con vidas medias más prolongadas o si la velocidad de eliminación del principio activo tiene una alta variabilidad entre los sujetos.

En este segundo caso, un período de lavado más largo debe ser considerado para permitir la eliminación en sujetos con tasas de eliminación más bajas. Justo antes de la administración del tratamiento durante el segundo período de estudio, se recogen muestras de sangre y se analizan para determinar la concentración del principio activo o sus metabolitos. El período mínimo de lavado debe ser de siete días a menos que se justifique un período más corto si el principio activo tiene una vida media corta. El período de lavado puede estimarse a partir de las concentraciones pre dosis del principio activo en el segundo período de estudio y la concentración encontrada debe ser inferior a 5% de la C<sub>max</sub> observada.

#### 8.4.5. Tiempos de muestreo.

Las muestras de sangre deben tomarse con una frecuencia suficiente para evaluar la C<sub>max</sub>, AUC y otros parámetros. Los puntos de muestreo deben incluir una muestra antes de la dosis, por lo menos 1 a 2 puntos antes de C<sub>max</sub>, 2 puntos alrededor de la C<sub>max</sub> y 3 o 4 puntos en la fase de eliminación. En consecuencia, serán necesarios al menos siete puntos de muestreo para la estimación de los parámetros farmacocinéticos necesarios.

Para la mayoría de principios activos el número de muestras necesarias será mayor para compensar diferencias entre sujetos en la absorción y la velocidad de eliminación y de este modo permitir la determinación precisa de la concentración máxima del principio activo en la sangre (C<sub>max</sub>) y la velocidad de eliminación en todos los sujetos. En general, el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC (0-?) pueda ser determinado, pero generalmente no es necesario tomar muestras por más de 72 horas. La duración exacta de la recogida de muestras depende de la naturaleza del principio activo y la función de entrada de la forma de dosificación administrada.

#### 8.4.6. Fluido biológico a muestrear.

En circunstancias normales la sangre debe ser el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones del principio activo. En la mayoría de los casos, el principio activo o sus metabolitos son determinados en suero o plasma. Si no es posible medir el principio activo en la sangre, plasma o suero, el principio activo se excreta sin cambios en la orina y existe una relación proporcional entre las concentraciones en plasma y orina, la orina puede ser muestreada con el propósito de estimar la exposición. El volumen de cada muestra de orina debe ser medido inmediatamente después de la recolección, y las medidas deben ser incluidas en el informe. El número de muestras debe ser suficiente para permitir la estimación de los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el uso exclusivo de los datos de excreción de orina se debe evitar, ya que no permite la estimación de la t<sub>max</sub> y la concentración máxima. Sangre, plasma, suero y muestras de orina deben ser procesados y almacenados en condiciones que han demostrado no causar la degradación de los analitos. Los detalles de estas condiciones deben ser incluidos en el informe de validación analítica (ver sección 8.5). La metodología de recogida de muestras se debe especificar en el protocolo de estudio.

#### 8.4.7. Parámetros a ser evaluados.

En estudios de biodisponibilidad (BD), la forma y el área bajo la curva de la concentración plasmática vs tiempo se utilizan principalmente para evaluar la tasa (C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>) y la extensión (AUC) de la exposición. Los puntos de muestreo deben ser elegidos de tal manera que la concentración frente al perfil de tiempo esté suficientemente definido para permitir el cálculo de los parámetros pertinentes. Para los estudios de dosis única, los siguientes parámetros deben ser medidos o calculados:

a. Área bajo la curva de concentración-tiempo en sangre, plasma o suero desde tiempo cero hasta el tiempo  $t$  (AUC 0- $t$ ), donde  $t$  es el último punto de muestreo con una concentración medible del principio activo en la formulación evaluada. El método de cálculo de los valores de AUC se debe especificar. Los métodos no compartimentales se deben utilizar para los cálculos farmacocinéticos en los estudios de bioequivalencia (BE);

b.  $C_{max}$  es la concentración máxima que representa la exposición pico del principio activo (o metabolito) en el plasma, suero o sangre total entera. Por lo general, AUC 0- $t$  y  $C_{max}$  se consideran los parámetros más pertinentes para la evaluación de la bioequivalencia (BE). Además, se recomienda que se estimen los siguientes parámetros:

- El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0-(signo infinito)), que representa la exposición total, donde  $AUC_{0-(\infty)} = AUC_{0-t} + C_{last}/K_e$ ;  $C_{last}$  es la última concentración medible de analito y  $K_e$  es la constante de velocidad de eliminación terminal o calculado de acuerdo con un método apropiado;

-  $T_{max}$  es el tiempo después de la administración del medicamento terminado en la que  $C_{max}$  se observa. Para obtener información adicional de los parámetros de eliminación se pueden calcular:  $t_{1/2}$ : es la vida media en el plasma (suero, sangre completa).

Para los estudios de dosis múltiples realizados con medicamentos de liberación modificada, se deben calcular los siguientes parámetros:

a. AUCT es AUC en uno de los intervalos de dosificación ( $r$ ) en estado estacionario;

b.  $C_{max}$ ;

c.  $C_{min}$  ( $C_{\tau}$ ) es la concentración al final de un intervalo de dosificación;

d. Fluctuación pico-valle es la diferencia porcentual entre  $C_{max}$  y  $C_{min}$ .

Cuando los mecanismos de liberación de los medicamentos se vuelven más complejos, por ejemplo, medicamentos con una liberación inmediata y un componente de liberación modificada, pueden ser necesarios parámetros adicionales, tales como medidas parciales de AUC para asegurar la bioequivalencia (BE) de dos medicamentos.

Cuando se utilizan muestras de orina, la recuperación urinaria acumulativa ( $A_e$ ) y la tasa máxima de excreción urinaria se emplean en lugar de AUC y  $C_{max}$ .

#### 8.4.8. Estudios de metabolitos.

Generalmente la evaluación de la bioequivalencia (BE) se basará en la medida de concentración del principio activo liberado de la forma farmacéutica, en lugar de determinar concentraciones del metabolito. El perfil de concentración vs tiempo del principio activo es más sensible a cambios en el desempeño de la formulación que el de un metabolito ya que este último es más un reflejo de su formación y de los procesos de distribución y eliminación.

En casos raros puede ser necesario medir las concentraciones de un metabolito activo primario en lugar de las del principio activo si las concentraciones del principio activo son demasiado bajas para permitir una medición analítica fiable en sangre, plasma o suero durante un período adecuado de tiempo, o cuando el compuesto original es inestable en la matriz biológica.

Es importante decidir de antemano y registrar en el protocolo del estudio, cuáles entidades químicas se analizarán (principio activo o metabolito) en las muestras, e identificar el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar bioequivalencia (BE).

Hay que tener en cuenta que la medición de un analito, principio activo o metabolito, conlleva el riesgo de cometer un error tipo-1 (riesgo del consumidor) para mantener el nivel del 5%.

Sin embargo, si la selección de uno o más analitos se realiza retrospectivamente como determinante de bioequivalencia (BE), entonces los riesgos tanto para el consumidor como para el medicamento cambian, por tanto, el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar la bioequivalencia (BE) no se puede cambiar de forma retrospectiva. Al medir los metabolitos activos, el lavado del período y los tiempos de muestreo puede necesitar ser ajustado para permitir la caracterización adecuada del perfil farmacocinético del metabolito.

#### 8.4.9. Determinación de enantiómeros individuales.

Un ensayo no estereoselectivo es aceptable para la mayoría de los estudios de bioequivalencia (BE). Un ensayo estereoespecífico para la medición de los enantiómeros individuales se debe emplear cuando los enantiómeros exhiben propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes y la exposición de los enantiómeros, estimado por su relación AUC o la relación de  $C_{max}$ , cambia cuando hay un cambio en la velocidad de absorción.

#### 8.5. Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo.

Para la medición de concentraciones del compuesto y/o metabolitos activos en matrices biológicas, tales como suero, plasma, sangre y orina, el método bioanalítico aplicado debe estar bien caracterizado, totalmente validado y documentado a un nivel satisfactorio con el fin de producir resultados fiables.

La validación de los métodos bioanalíticos y el análisis de las muestras sometidas a los ensayos clínicos en seres humanos deben realizarse siguiendo los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las Buenas Prácticas Clínicas

(BPC).

Deben ser empleados los principios y procedimientos actuales para la validación de métodos bioanalíticos y el análisis de muestras de estudio.

Las características principales de un método bioanalítico que son esenciales para garantizar la aceptabilidad del desempeño y la fiabilidad de los resultados analíticos son:

- a. Selectividad;
- b. Límite inferior de cuantificación;
- c. La función de respuesta y el rango de calibración (desempeño de la curva de calibración);
- d. Exactitud;
- e. Precisión;
- f. Efecto de la matriz;
- g. Estabilidad del analito(s) en la matriz biológica;
- h. Estabilidad del analito(s) y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento

En general:

El método analítico debe ser capaz de diferenciar el analito(s) de interés y, si es empleado, el estándar interno (IS), de los componentes endógenos en la matriz u otros componentes en la muestra;

El límite inferior de cuantificación (LLOQ), siendo la concentración más baja de analito en una muestra, debe ser estimado para demostrar que el analito a esta concentración se puede cuantificar de manera fiable, con una exactitud y precisión aceptables;

La respuesta del instrumento con respecto a la concentración del analito debe ser establecida y evaluada en un rango de concentraciones determinada. La curva de calibración se debe preparar en la misma matriz de las muestras de los sujetos; esta matriz blanca debe ser enriquecida con concentraciones conocidas del analito. La curva de calibración debe estar constituida por una muestra blanco, una muestra cero y entre 6 y 8 muestras que cubran el rango esperado;

Se debe evaluar la precisión y la exactitud intraensayo e interensayo en muestras enriquecidas con cantidades conocidas de analito, las muestras de control de calidad QC, a un mínimo de tres concentraciones diferentes;

Cuando se utilizan métodos de espectrometría de masas el efecto matriz debe ser evaluado;

La estabilidad del analito en la solución madre y en la matriz debe ser evaluada en cada paso de la preparación y el análisis de la muestra, y considerar las condiciones de almacenamiento utilizadas;

Cuando hay más de un analito presente en las muestras de los sujetos, se recomienda demostrar la estabilidad de los analitos en la matriz en presencia de los otros analitos en condiciones estándar, tales como las pruebas de congelación, descongelación, almacenamiento a corto y largo plazo a temperatura ambiente, almacenamiento a largo plazo en condiciones de congelación;

Cuando se realizan cambios en un método analítico que ya ha sido validado, podría ser aceptable una validación parcial, dependiendo de la naturaleza de los cambios implementados.

Una validación cruzada es necesaria cuando los datos se obtienen por diferentes métodos dentro y entre estudios, o cuando los datos se obtienen dentro de un estudio realizado por diferentes laboratorios que aplican el mismo método;

El análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado;

Los estándares de calibración y control de calidad deben ser procesados de una manera idéntica y al mismo tiempo que las muestras de los sujetos del mismo ensayo;

Las razones de reanálisis, reinyección y la reintegración de las muestras de los sujetos deben ser predefinidos en el protocolo, el plan de estudios o procedimientos operativos estándar - POE. La reinyección de una serie completa o de muestras estándar de calibración individuales o muestras de control de calidad simplemente porque la calibración o QC fracasaron, sin ninguna causa analítica identificada, se considera inaceptable. Para los estudios de bioequivalencia (BE), el reanálisis, la reinyección o la reintegración de las muestras por razones relacionadas con ajuste farmacocinético normalmente no son aceptables ya que esto puede afectar y sesgar los resultados de dicho estudio;

En el análisis de las muestras de los sujetos, la precisión y la exactitud del método deben ser confirmados por re-análisis en una corrida analítica realizada en un día diferente (incurred samples reanalysis ISR). ISR debe realizarse para cada ensayo de bioequivalencia (BE). La extensión de las pruebas debe basarse en un conocimiento profundo del método analítico y del analito utilizado;

Las muestras provenientes de un sujeto en todos los períodos deben ser analizadas en la misma serie de análisis, si es posible. Los procedimientos de validación, metodología y criterios de aceptación deben ser especificados en el protocolo de análisis y/o el POE. Todos los experimentos usados para soportar la solicitud y sacar conclusiones acerca de la validez del

método deben ser descritos en el informe de la validación del método).

Los resultados de la determinación de la muestra se deben describir en el informe analítico, junto con la calibración y los resultados de la muestra de control de calidad, reinyecciones y reintegraciones (si existen) y un número representativo de cromatogramas de muestra.

#### 8.6. Análisis estadístico.

La principal preocupación en la evaluación de bioequivalencia (BE) es limitar el riesgo de una falsa declaración de equivalencia. El análisis estadístico de la prueba de bioequivalencia (BE) debe demostrar que es poco probable que existan diferencias clínicamente significativas entre la biodisponibilidad (BD) del medicamento multifuente o genérica y del medicamento comparador. Los procedimientos estadísticos deben ser especificados en el protocolo antes de que comience la etapa de recogida de datos.

El método estadístico para las pruebas de bioequivalencia (BE) se basa en la determinación del intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación de las medias de población transformadas logarítmicamente (multifuente o genérico/comparador) para los parámetros farmacocinéticos en consideración y llevando a cabo dos ensayos de una cola en un nivel de significancia del 5%. Para establecer bioequivalencia (BE), el intervalo de confianza calculado debe caer dentro del límite pre-establecido de bioequivalencia (BE). Los procedimientos deben conducir a un esquema de decisión que es simétrica con respecto a las formulaciones que se comparan (es decir, que conduce a la misma decisión si la formulación multifuente o genérica se compara con el medicamento comparador o el medicamento comparador frente a la formulación multifuente o genérica).

Todos los parámetros farmacocinéticos dependientes de la dosis (por ejemplo, AUC y Cmax) deben transformarse logarítmicamente, ya sea utilizando logaritmos comunes o logaritmos naturales. La elección de cualquiera de ellos debe ser consistente y deberá ser mencionado en el informe del estudio.

Los parámetros farmacocinéticos dependientes de la dosis transformados logarítmicamente, deben ser analizados mediante análisis de varianza (ANOVA). Normalmente, el modelo ANOVA debe incluir la formulación, período, secuencia y factores dependientes de los sujetos.

Los métodos paramétricos, es decir, aquellos basados en la teoría de la distribución normal, son recomendados para el análisis de las medidas de bioequivalencia (BE) transformadas logarítmicamente.

El enfoque general es construir un intervalo de confianza del 90% para la magnitud  $u_{TuR}$  (donde T: test, R: referencia) y llegar a una conclusión de la equivalencia farmacocinética si este intervalo de confianza está dentro de los límites establecidos. La naturaleza paramétrica de los intervalos de confianza significa que este procedimiento es equivalente a la realización de dos pruebas de hipótesis unilaterales con un nivel de significancia de 5%. Los antilogaritmos de los límites de confianza obtenidos constituyen el intervalo de confianza del 90% para la relación de las medias geométricas entre los parámetros del medicamento de fuentes múltiples frente al comparador.

El mismo procedimiento se debe utilizar para el análisis de los parámetros en ensayos en el estado estacionario o recuperación urinaria acumulativa, si es necesario.

Para  $t_{max}$  se debe presentar la estadística descriptiva. Cuando  $t_{max}$  se considere clínicamente relevante, se debe realizar comparación para la mediana y el rango de  $t_{max}$  entre el medicamento de prueba y el comparador, para excluir diferencias numéricas con importancia clínica. La comparación estadística formal rara vez es necesaria.

Generalmente, no es necesario calcular el tamaño de muestra para establecer si el poder estadístico es suficiente para  $t_{max}$ . Sin embargo, si  $t_{max}$  debe ser sometido a un análisis estadístico, este debe basarse en métodos no paramétricos y se debe aplicar a los datos no transformados. Se debe tener un número suficiente de muestras alrededor de la concentración máxima para mejorar la precisión de la estimación de  $t_{max}$ . Para los parámetros que describen la fase de eliminación ( $t_{1/2}$ ) sólo se requiere estadística descriptiva.

Vea la sección 8.2.3 para obtener información sobre el tratamiento de los datos extremos.

La exclusión de los datos solo por razones estadísticas o farmacocinéticas no es aceptable.

##### 8.6.1. Diseños secuenciales de dos etapas.

En algunos casos puede no haber información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. En tales situaciones, un estudio de diseño secuencial de dos etapas se puede emplear de tal manera que se pueda estimar la variabilidad en la primera etapa del estudio. El número de sujetos empleados en la primera etapa se basa generalmente en la estimación de la varianza intra sujeto, con algunos sujetos adicionales para compensar abandonos. El análisis realizado al final de la primera etapa se toma como un análisis intermedio. Si se demuestra bioequivalencia (BE) en este punto, el estudio puede ser terminado. Si no se ha demostrado la bioequivalencia (BE) al final de la primera etapa, la segunda etapa se debe llevar a cabo empleando un número adecuado de sujetos adicionales de acuerdo con estimaciones de la varianza y la varianza calculada a partir de los datos de la etapa 1. Al final de la segunda etapa, los resultados de ambos grupos combinados se utilizan en el análisis final. Para utilizar un diseño de dos etapas, deben hacerse ajustes para proteger el error Tipo 1 tasa de error global y mantener al 5%. Para ello, tanto los análisis intermedios y finales deben llevarse a cabo en los niveles ajustados de significación con los intervalos de confianza calculados utilizando los valores ajustados.

Se recomienda que se emplee el mismo alfa (?) para ambas etapas. Esto da un alfa de 0,0294 para este caso, sin embargo, la cantidad de alfa que se gasta en el momento del análisis intermedio se puede ajustar a discreción del diseñador del estudio. Por ejemplo, la primera etapa puede ser planificada como un análisis donde no se gasta alfa en el análisis intermedio, ya que el objetivo es obtener información sobre la diferencia estimación puntual y la variabilidad, y donde toda el alfa se gasta en el análisis final con el intervalo de confianza del 90% convencional. En este caso no se hace ninguna prueba en contra de los criterios de aceptación durante el análisis intermedio y no se puede probar bioequivalencia (BE) en ese punto. El plan estadístico propuesto debe estar claramente definido en el protocolo del estudio, incluyendo el nivel de significación ajustado que se va a emplear en cada análisis. Un factor para la etapa debe ser incluido en el modelo de ANOVA para el análisis final de los datos combinados de las dos etapas.

Este enfoque puede ser empleado tanto en estudios de diseños cruzados como en diseños paralelos.

#### 8.7. Rangos de aceptación.

##### Relación AUC 0-t.

El intervalo de confianza del 90% para esta medida de la biodisponibilidad (BD) relativa debe estar dentro de un rango de bioequivalencia (BE) de 80,00 a 125,00%. Si el principio activo es de estrecho margen terapéutico el rango de aceptación de bioequivalencia (BE) debe restringirse de 90,00 a 111,11%.

El mismo criterio se aplica al parámetro AUCT en estudios de dosis múltiples y para AUC parciales cuando sean necesarias para la realización de ensayos comparativos de un medicamento de liberación modificada.

##### Relación de Cmax.

Para los datos de concentración máxima, el límite de aceptación de 80,00 a 125,00% se debe aplicar al intervalo de confianza del 90% para la relación de medias de Cmax. Sin embargo, esta medida de la biodisponibilidad (BD) relativa es inherentemente más variable que, por ejemplo, la relación de AUC, y en ciertos casos esta variabilidad puede hacer que demostrar bioequivalencia (BE) sea un desafío. Vea la sección 8.9.3 para obtener información sobre una aproximación para demostrar la bioequivalencia (BE) cuando la variabilidad intraindividual para Cmax es alta. Si el principio activo posee un índice terapéutico estrecho, puede ser necesario restringir a 90,00 a 111,11%, el rango de aceptación de bioequivalencia (BE).

El mismo criterio se aplica a los parámetros de Cmax y Ctau en estudios de dosis múltiple.

##### Diferencia para tmax.

La evaluación estadística de tmax sólo tiene sentido si hay información clínicamente relevante de que el principio activo tiene un inicio de acción rápido, o si existe preocupación sobre los efectos adversos. En tal caso, se debe realizar la comparación de los datos de la mediana y el rango de cada medicamento. Para otros parámetros farmacocinéticos se aplican las mismas consideraciones que se describen arriba.

#### 8.8. Informe de resultados.

El informe deberá basarse en las guías emitidas por la ICH para la preparación del informe del estudio. El investigador responsable debe firmar las respectivas secciones del informe. Se deben establecer los nombres y afiliaciones del investigador responsable, sitio del estudio y el período de su ejecución.

Se deben proporcionar los nombres y los números de lote de los medicamentos utilizados en el estudio, así como la composición del medicamento en evaluación. Además, es necesario reportar los resultados de los ensayos de disolución in vitro realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y en el medio de control de calidad QC, si es diferente. Además, el solicitante debe presentar una declaración juramentada que confirme que el medicamento de prueba es idéntico al medicamento que se presenta para su registro.

El informe de validación bioanalítico debe adjuntarse. Este reporte debe incluir la información requerida en el numeral 8.5.

Todos los resultados deben ser presentados con claridad. Las concentraciones medidas en cada sujeto y el tiempo de muestreo deben ser tabulados para cada formulación. Los resultados tabulados de las concentraciones del principio activo analizadas en cada serie de análisis (incluyendo las corridas excluidas de los cálculos posteriores, junto con todos los estándares de calibración y las muestras de control de calidad de la respectiva corrida) también deben adjuntarse. Los resultados tabulados deben presentar la fecha de ejecución, sujeto, período de estudio, medicamento administrado (sea este multifuente o comparador) y el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la toma de muestras de sangre, en un formato claro. El procedimiento para el cálculo de los parámetros utilizados (por ejemplo, AUC) de los datos primarios debe indicarse. Cualquier eliminación de los datos debe ser documentada y justificada.

Se deben graficar las curvas concentración sanguínea individual vs tiempo debe ser trazado en escala lineal/lineal y escala log/lineal. Todos los datos y los resultados individuales se deben presentar, incluyendo la información sobre los sujetos que abandonaron. Los abandonos y/o las retiradas de sujetos deben ser reportados. Todos los eventos adversos ocurridos durante el estudio se comunicarán, junto con la clasificación de los acontecimientos, realizada por el médico. Además, se debe reportar cualquier tratamiento dado para hacer frente a eventos adversos.

Los resultados de todos los parámetros farmacocinéticos medidos y calculados deben ser tabulados para cada

combinación sujeto-formulación, junto con la estadística descriptiva.

El Informe estadístico debe ser lo suficientemente detallado para repetir los análisis estadísticos si es necesario. Si los métodos estadísticos aplicados se desvían de los especificados en el protocolo de estudio las razones de las desviaciones deben explicarse.

## 8.9. Consideraciones especiales.

### 8.9.1. Medicamentos de combinación en dosis fijas (CDF).

Si la bioequivalencia (BE) de los medicamentos de combinación en dosis fijas (CDF) se evalúa mediante estudios in vivo, el diseño del estudio debe seguir los mismos principios generales, como se describe en las secciones anteriores. El medicamento multifuente CDF debe compararse con el medicamento comparador farmacéuticamente equivalente CDF.

En ciertos casos (por ejemplo, cuando el medicamento comparador CDF no está disponible en el mercado) medicamentos separados administrados en combinación libre se pueden utilizar como comparador. Se deben elegir los tiempos de muestreo para que los parámetros farmacocinéticos de todos los principios activos sean evaluados adecuadamente. El método bioanalítico debe ser validado con respecto a todos los analitos medidos en presencia de los otros analitos. Los análisis estadísticos se deben realizar con los datos farmacocinéticos recogidos para todos los principios activos; los intervalos de confianza del 90% de la relación prueba/comparador de todos los ingredientes activos deben estar dentro de los límites de aceptación.

### 8.9.2. Variaciones clínicas Importantes en biodisponibilidad (BD).

Los innovadores deben hacer todo lo posible para proporcionar formulaciones con buenas características de biodisponibilidad (BD). Si el innovador desarrolla una mejor formulación, esta entonces debe servir como medicamento de comparación. Por definición una nueva formulación con una biodisponibilidad (BD) fuera del rango de aceptación para un medicamento existente, no es bioequivalente.

### 8.9.3. Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables.

Un "principio activo altamente variable" ha sido definido como un principio activo con una variabilidad intraindividual mayor al 30% en términos del coeficiente de variación para ANOVA (ANOVA-CV). La demostración de la bioequivalencia (BE) del medicamento terminado que contiene principios activos muy variables puede ser problemática debido a que entre más alto es el ANOVA-CV, mayor será el intervalo de confianza del 90%. Por lo tanto, un gran número de sujetos deben incluirse en estudios con principios activos muy variables para alcanzar el poder estadístico adecuado.

Existen diferentes enfoques para abordar el estudio de principios activos de alta variabilidad, uno de ellos implica la ampliación de los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE) basado en la desviación típica intra sujetos observada en los parámetros relevantes para el medicamento comparador. De los dos parámetros de evaluación más comunes, C<sub>max</sub> es el que está sujeto a la mayor variabilidad, y por lo tanto es el parámetro para el que más se necesita un enfoque modificado.

Para medicamentos terminados altamente variables se recomienda que se lleve a cabo un estudio replicado parcial de tres vías (donde se administra el medicamento comparador dos veces) o un estudio cruzado de cuatro vías completamente replicado para ampliar el intervalo de aceptación para C<sub>max</sub>, si la variabilidad intraindividual de la C<sub>max</sub> tras administraciones repetidas del medicamento comparador es (mayor que) 30%. Si este es el caso, los criterios de aceptación para C<sub>max</sub> se pueden ampliar a un máximo de 69,84 a 143,19%. El solicitante o titular del registro sanitario deberá justificar que la variabilidad intraindividual calculada es una estimación fiable y que no es el resultado de los valores extremos.

El alcance de la ampliación del intervalo de aceptación de C<sub>max</sub> es definido basado en la variabilidad intraindividual observada en el estudio de bioequivalencia (BE) mediante escala media-bioequivalencia (BE) de acuerdo con  $[U, L] = \exp[(\text{mas} - \text{menos}) k\text{-SWR}]$ , donde U es el límite superior del rango de aceptación, L es el límite inferior del rango de aceptación, k es la constante de regulación de 0.760 y la Swr es la desviación estándar intrasujeto de los valores log-transformados de C<sub>max</sub> del medicamento comparador. La Tabla No. 2 da ejemplos de cómo los diferentes niveles de variabilidad conducen a diferentes límites de aceptación utilizando esta metodología.

Tabla No. 2 ejemplos de cómo los diferentes niveles de variabilidad conducen a diferentes límites de aceptación.

**Nota:** Para leer Tabla y Formula, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 59.

La media geométrica (GMR) para C<sub>max</sub> debe estar dentro del rango de aceptación convencional 80,00 a 125,00%.

El criterio de aceptación estándar de bioequivalencia (BE) para AUC debe ser mantenido sin escala. Si la variabilidad intraindividual de la C<sub>max</sub>, siguiendo administración replicada del medicamento comparador, se encuentra que es (menor que) 30%, los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE) deben aplicarse tanto a las AUC y la C<sub>max</sub> sin escala.

Para los estudios de dosis múltiples, se puede aplicar un enfoque similar a los siguientes parámetros si la variabilidad intrasujeto es (mayor que) 30%: C<sub>max</sub>, C<sub>tau</sub> y AUC parciales si es necesario. El criterio de bioequivalencia (BE) estándar de aceptación se aplicará a AUCT sin escala. El enfoque a emplear debe estar claramente definido prospectivamente en el protocolo de estudio.

## 9. Estudios de equivalencia farmacodinámicos.

Los estudios en voluntarios sanos o pacientes utilizando mediciones farmacodinámicas pueden utilizarse para establecer la equivalencia entre dos medicamentos farmacéuticos cuando el enfoque farmacocinético no es factible.

Los Estudios de equivalencia farmacodinámicos pueden llegar a ser necesarios si el análisis cuantitativo del principio activo y/o metabolito(s) en sangre, suero, plasma u orina no se puede hacer con la precisión y sensibilidad suficientes; sin embargo, esto es muy poco probable teniendo en cuenta la tecnología actual. Además, se requieren estudios de equivalencia farmacodinámicos en seres humanos si las mediciones de las concentraciones del principio activo no se pueden utilizar como sustitutos de los puntos finales para la demostración de la eficacia y seguridad del medicamento particular, como es el caso de los medicamentos farmacéuticos diseñados para actuar localmente. Sin embargo, los estudios sobre la disponibilidad local basados en estudios farmacocinéticos solos o en combinación con estudios de disolución in vitro están siendo considerados como sustitutos de los puntos finales para la demostración de calidad biofarmacéutica equivalente y liberación en el sitio de acción de algunos medicamentos que actúan a nivel local. Además, también se requieren estudios de bioequivalencia (BE) con el fin de demostrar la exposición sistémica equivalente para los propósitos de seguridad.

No se recomiendan estudios farmacodinámicos para medicamentos administrados por vía oral, para acción sistémica cuando el principio activo se absorbe en la circulación y se debe emplear el enfoque farmacocinético para evaluar la exposición sistémica y establecer la bioequivalencia (BE). Esto es porque la sensibilidad para detectar diferencias entre los medicamentos en su calidad biofarmacéutica, liberación y absorción es menor con puntos finales farmacodinámicos o clínicos. Como la curva de dosis-respuesta para la farmacodinámica o los puntos finales clínicos son generalmente más planos que la relación entre los parámetros farmacocinéticos de dosis, es esencial para asegurar la validez interna del estudio para demostrar la sensibilidad del ensayo, es decir, la capacidad de distinguir la respuesta obtenida por dosis adyacentes (dos veces o incluso diferencias de cuatro veces en la dosis). Es esencial llevar a cabo la comparación en el nivel de dosis a la que la respuesta es más pronunciada, lo cual puede requerir hacer un estudio piloto previo para su identificación. Además, la variabilidad en las medidas farmacodinámicas es generalmente mayor que en las medidas farmacocinéticas. Las medidas farmacodinámicas son a menudo objeto de un efecto placebo significativo, que se suman a la variabilidad y complican el diseño experimental. El resultado suele ser que un gran número de pacientes tendrían que estar involucrados en un estudio farmacodinámico para alcanzar el poder estadístico adecuado.

Si se van a utilizar estudios farmacodinámicos estos deben ser realizados tan rigurosamente como los estudios de bioequivalencia (BE) y deben realizarse cumpliendo con lo establecido en la normativa de ensayos clínicos vigente.

Los siguientes requisitos deben ser considerados en la planificación, realización y evaluación de los resultados de un estudio destinado a demostrar la equivalencia mediante la medición de respuestas farmacodinámicas:

- a. La respuesta medida debe ser un efecto farmacológico o terapéutico que es relevante para demostrar eficacia y/o seguridad;
- b. La metodología debe ser validada por la precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad;
- c. Ni el medicamento multifuente o genérico, ni el medicamento comparador deben producir una respuesta máxima durante el curso del estudio, ya que puede ser imposible detectar diferencias entre formulaciones dadas en dosis que producen el máximo o están cerca de los máximos efectos. Una investigación de la relación dosis respuesta puede ser necesaria como parte del diseño.

La respuesta debería medirse cuantitativamente, preferiblemente en condiciones de enmascaramiento doble ciego, y por medio de un instrumento que registre los eventos farmacodinámicos, que son sustitutos de las mediciones de las concentraciones plasmáticas. Cuando tales medidas no son posibles, se pueden utilizar las grabaciones en las escalas analógicas visuales. Cuando los datos se limitan a mediciones cualitativas (categorizadas), se requerirá un análisis estadístico especial apropiado;

- d. Los participantes deben ser examinados antes del estudio para excluir a los no respondedores. Los criterios frente a los cuales respondieron y que los diferencian de los no respondedores deben ser estipulados en el protocolo;
- e. En situaciones donde pueda presentarse un efecto placebo importante, la comparación entre los medicamentos farmacéuticos sólo puede hacerse por una consideración a priori del efecto placebo potencial en el diseño del estudio. Esto puede conseguirse mediante la adición de una tercera fase con el tratamiento con placebo durante el diseño del estudio;
- f. La patología subyacente y la historia natural de la enfermedad deben ser consideradas en el diseño del estudio. Debe haber una confirmación de que las condiciones de base son reproducibles;
- g. Se puede utilizar un diseño cruzado. Cuando esto no sea posible, se debe elegir un diseño de grupos paralelos.

La base para la selección de los medicamentos de fuentes múltiples y los comparadores deben ser los mismos descritos en la sección 8.3.

En los estudios en los que se pueden registrar las variables continuas, el curso de tiempo de la intensidad de la acción puede ser descrita de la misma manera que en un estudio en el cual las concentraciones del plasma son medidas y los parámetros pueden derivarse a describir el área bajo la efecto- curva de tiempo, la respuesta máxima y el tiempo al cual esa respuesta máxima ocurre.

La comparación entre el multifuente o genérico y el medicamento comparador se puede realizar de dos maneras diferentes:

a. Análisis de dosis escala o potencia relativa: esta se define como la relación de la potencia del medicamento multifuente o genérico vs la del medicamento comparador. Es una manera de resumir la relación entre las curvas de dosis-respuesta del medicamento multifuente o genérico y el comparador;

b. Análisis de la respuesta a gran escala: consiste en la demostración de la equivalencia (por lo menos dos niveles de dosis) en el punto final farmacodinámico.

Para que uno u otro enfoque sea aceptable un requisito mínimo es que el estudio tenga sensibilidad de ensayo. Para cumplir con este requisito, al menos dos niveles distintos de cero deben ser estudiados y un nivel de dosis debe demostrar ser superior al otro. Por lo tanto, se recomienda que al menos que lo justifique de otro modo se estudie más de una dosis tanto del medicamento multifuente o genérico como el comparador. Sin embargo, es esencial que se estudien dosis en la parte vertical de la curva de dosis-respuesta. Si la dosis elegida es demasiado baja en la curva de dosis-respuesta, demostrar la equivalencia entre dos medicamentos no es convincente, ya que estas podrían ser dosis subterapéuticas. Igualmente, si una dosis en la parte superior de la curva de dosis-respuesta se incluye, se observarán efectos similares para dosis mucho más altas de las que se estudiaron y por lo tanto demostrar la equivalencia a este nivel de dosis también no sería convincente.

Los resultados obtenidos usando ambas aproximaciones deben ser proporcionados. En los dos casos, los intervalos de confianza observados, comparando el medicamento de fuentes múltiples y el comparador, deben estar dentro de los márgenes de equivalencia elegidos para proporcionar pruebas convincentes de la equivalencia. En cuanto a los estudios de bioequivalencia (BE), los intervalos de confianza del 90% deben ser calculados para potencia relativa, mientras que intervalos de confianza del 95% deben calcularse para el análisis de la respuesta a gran escala. Cabe señalar que el rango de aceptación tal como se aplica para la evaluación de la bioequivalencia (BE) puede no ser apropiado. Para ambos enfoques los rangos de equivalencia elegidos deben ser especificados previamente y adecuadamente justificados en el protocolo.

#### 10. Estudios clínicos de equivalencia.

En algunos casos (véase el ejemplo en la sección 6.1, Estudios in vivo) los datos del perfil de concentración plasmática vs tiempo pueden no ser adecuados para la evaluación de la equivalencia entre dos formulaciones. Aunque en situaciones particulares los estudios farmacodinámicos pueden ser un instrumento adecuado para establecer la equivalencia, en otros, este tipo de estudio no puede realizarse debido a la falta de parámetros farmacodinámicos significativos que se puedan medir; en estos casos tiene que ser realizado un ensayo clínico comparativo para demostrar la equivalencia entre dos formulaciones. Sin embargo, es preferible evaluar la equivalencia mediante la realización de un estudio farmacocinético en lugar de un ensayo clínico que es menos sensible y requeriría un gran número de sujetos para alcanzar el poder estadístico adecuado. Por ejemplo, se ha calculado que 8.600 pacientes tendrían que emplearse para alcanzar el poder estadístico adecuado para detectar una mejora del 20% en respuesta al principio activo de estudio en comparación con el placebo (18,19). Del mismo modo se calculó que 2.600 pacientes con infarto de miocardio se requerirían para mostrar una reducción del 16% en el riesgo. Una comparación de dos formulaciones del mismo principio activo basados en tales puntos finales requeriría un número aún mayor de sujetos.

Si se considera llevar a cabo un estudio de equivalencia clínica para demostrar la equivalencia, se aplican los mismos principios estadísticos que para los estudios de bioequivalencia (BE), aunque podría ser necesario un intervalo de confianza del 95% para los puntos finales farmacodinámicos y clínicos en contraste con el nivel de confianza del 90% empleado convencionalmente para los estudios farmacocinéticos. El número de pacientes que se incluyan en el estudio dependerá de la variabilidad de los parámetros y el intervalo de aceptación, y es generalmente mucho mayor que el número de sujetos necesarios en estudios de bioequivalencia (BE).

La metodología para establecer la equivalencia entre los medicamentos farmacéuticos por medio de un ensayo clínico con un punto final terapéutico realizado en pacientes, no está todavía tan avanzado como para los estudios de bioequivalencia (BE). Sin embargo, algunos elementos importantes que deben ser definidos en el protocolo se pueden identificar de la siguiente manera:

a. Los parámetros blancos que por lo general representan puntos finales clínicos relevantes de los cuales el inicio, si es relevante y pertinente, y la intensidad de la respuesta deben ser evaluados;

b. El tamaño del rango de aceptación debe ser determinado caso por caso, teniendo en cuenta las condiciones clínicas específicas. Estos incluyen, entre otros, el curso natural de la enfermedad, la eficacia de los tratamientos disponibles y el parámetro objetivo elegido. En contraste con los estudios de bioequivalencia (donde se aplica un intervalo de aceptación convencional) el tamaño del rango de aceptación en los ensayos clínicos debe establecerse individualmente de acuerdo a la clase terapéutica y a la indicación;

c. El método estadístico utilizado actualmente es el enfoque de intervalos de confianza;

d. Los intervalos de confianza se pueden derivar de cualquiera de los métodos paramétricos o no paramétricos;

e. Cuando sea conveniente el diseño debe incluir un brazo de placebo;

f. En algunos casos, es relevante incluir puntos finales de seguridad en las evaluaciones comparativas finales.

La base de la selección de los medicamentos de fuentes múltiples y de comparación debe ser la misma descrita en el apartado 8.3.

#### 11. Estudios de equivalencia in vitro.

Durante las últimas tres décadas las pruebas de disolución se han convertido en una poderosa herramienta para la caracterización de la calidad de los medicamentos farmacéuticos orales. El ensayo de disolución, en un principio exclusivamente una prueba de control de calidad, está emergiendo como una prueba de equivalencia sustituida para ciertas categorías de medicamentos farmacéuticos administrados por vía oral. Para estos medicamentos (típicamente formas de dosificación oral sólidas que contienen sustancias activas con propiedades adecuadas) la similitud en los perfiles de disolución in vitro, además de comparaciones de excipientes y un análisis riesgo-beneficio, se puede utilizar para documentar la equivalencia de un medicamento multifuente o genérico frente a un medicamento comparador.

Cabe señalar que, aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional (Ph.Int.) para control de calidad han sido diseñadas para ser compatibles con los ensayos de disolución para bioexención, no cumplen todos los requisitos para la evaluación de la equivalencia de los medicamentos de fuentes múltiples frente a los medicamentos comparadores. Los ensayos de disolución para fines de control de calidad, incluyendo los descritos en otras farmacopeas, no se refieren a todas las condiciones de prueba necesarias para la evaluación de la equivalencia de medicamentos de fuentes múltiples y no debe ser aplicado para este propósito.

##### 11.1. Pruebas de equivalencia in vitro en el contexto del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

###### 11.1.1. Sistema de Clasificación biofarmacéutica.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica se basa en la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal del fármaco. Permite clasificar el principio activo en cuatro categorías:

Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad;

Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad;

Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad;

Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad.

La combinación de los resultados de disolución y un examen crítico de los excipientes del medicamento con estas dos propiedades del principio activo son los cuatro factores principales que rigen la tasa y grado de absorción del principio activo en las preparaciones sólidas de liberación inmediata. Con base en sus propiedades de disolución, las formas de dosificación de liberación inmediata pueden ser clasificadas como de disolución "muy rápida", "rápida", o "no rápida".

Sobre la base de la solubilidad y permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo, la naturaleza de los excipientes y las características de disolución de la formulación farmacéutica, el enfoque según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ofrece la posibilidad de eximir al medicamento de la necesidad de comprobar la bioequivalencia (BE) farmacocinética in vivo de ciertas categorías de medicamentos de liberación inmediata. Medicamentos orales que contienen un principio activo que son de estrecho margen terapéutico, no son elegibles para un bioexención basada en el enfoque de BCS.

###### 11.1.1.1. Alta solubilidad.

Un principio activo se considera altamente soluble cuando la dosis más alta de una formulación farmacéutica sólida de administración por vía oral, normalmente definida por el medicamento comparador), es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1.2 a 6.8. El perfil de solubilidad vs pH del principio activo debe determinarse a 37 (mas - menos) 1 grados C en medios acuosos. Se recomienda un mínimo de tres determinaciones repetidas de solubilidad a cada condición de pH. Si esto no es posible, deberá justificarse con base en la linealidad farmacocinética.

###### 11.1.1.2. Alta permeabilidad.

Un principio activo se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en seres humanos es 85% o más sobre la base de una determinación del balance de masa o en comparación con una dosis intravenosa de referencia. Idealmente, el estudio de balance de masas o comparación con una dosis intravenosa de referencia se llevarán a cabo a la misma dosis que la utilizada para la clasificación de solubilidad. Si esto no es posible, deberá justificarse con base en la linealidad farmacocinética.

Los datos de biodisponibilidad (BD) absoluta o del estudio de balance de masa obtenidos de la literatura publicada pueden ser aceptados como prueba si se puede establecer claramente que los datos se obtuvieron de estudios diseñados adecuadamente.

La perfusión intestinal in vivo en humanos es un método alternativo aceptable.

Cuando se utiliza este método para los estudios de permeación, la idoneidad de la metodología debe ser demostrada, incluyendo la determinación de la permeabilidad relativa a la de un compuesto de referencia cuya fracción de la dosis absorbida se ha documentado que es al menos 85%, así como el uso de un control negativo.

Los datos de apoyo pueden ser proporcionados por los siguientes métodos de ensayo adicionales:

- a. Perfusión intestinal in vivo o in situ utilizando modelos animales;
- b. Permeación in vitro a través de una monocapa de células epiteliales cultivadas (por ejemplo, Caco-2) utilizando un método validado y principios activos con permeabilidades conocidas, aunque los datos de ninguno de los métodos (a) ni (b) se considerarían aceptables sobre una base independiente.

En estos experimentos la alta permeabilidad se determina con respecto a la alta permeabilidad de una serie de compuestos de referencia con permeabilidades y los valores documentados de la fracción absorbida, incluyendo algunos para los que la fracción de la dosis absorbida es al menos 85%.

11.1.2. Determinación de las características de disolución de medicamentos de fuentes múltiples en la consideración de un bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS.

Para la exención de un estudio de bioequivalencia (BE) in vivo para un medicamento de liberación inmediata, el medicamento multifuente o genérico debe exhibir características muy rápidas o rápidas de disolución in vitro (ver secciones 11.1.2.1 y 11.1.2.2), dependiendo de las propiedades de BCS del PRINCIPIO ACTIVO.

Los datos in vitro también deben demostrar la similitud de perfiles de disolución entre los medicamentos de fuentes múltiples y de comparación.

11.1.2.1. Principios activos de disolución muy rápida.

Un medicamento multifuente o genérico se considera que es de disolución muy rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada del principio activo se disuelve en 15 minutos a 37 (mas - menos) 1 grados C usando un aparato de paleta a 75 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios:

- a. pH 1,2 solución de HCl o tampón;
- b. Un tampón de acetato pH 4,5;
- c. Un tampón de fosfato pH 6,8.

Se recomiendan tampones farmacopeicos (por ejemplo, Ph.Int.) para su uso en estos tres valores de pH. Los tensoactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina a pH 1,2 y pancreatina a pH 6.8) si el medicamento contiene gelatina (por ejemplo, cápsulas o comprimidos oblongos) debido a la posibilidad de entrecruzamiento (Véase también la sección 11.2, perfiles de disolución comparativo).

11.1.2.2. Principios activos de disolución rápida.

Un medicamento multifuente o genérico se considera que es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada del principio activo se disuelve en 30 minutos a 37 (mas - menos) 1 grados C usando un aparato de paleta a 75 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios:

- a. pH 1,2 solución de HCl o tampón;
- b. pH 4,5 tampón de acetato;
- c. pH 6,8 tampón de fosfato.

Los tensoactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina a pH 1,2 y pancreatina a pH 6.8) si el medicamento contiene gelatina (por ejemplo, cápsulas o comprimidos oblongos) debido a la posibilidad de entrecruzamiento.

11.2. Calificación para una bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica BCS.

Un bioexención basada en el BCS considera:

- a. La solubilidad y la permeabilidad intestinal del principio activo (ver sección 11.1);
- b. La similitud de los perfiles de disolución de los medicamentos de fuentes múltiples y de comparación en medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8 (véase más adelante);
- c. Los excipientes utilizados en la formulación (véase más adelante);
- d. Los riesgos de una decisión de bioexención incorrecta en términos del índice terapéutico e indicaciones clínicas para el principio activo (ver sección 6.1 para los casos en que se requiere un estudio in vivo para demostrar la bioequivalencia).

Sólo cuando hay una relación beneficio-riesgo aceptable en términos de salud pública se pueden aplicar métodos in vitro como los descritos en esta sección, como una prueba de la equivalencia del medicamento.

La reducción del riesgo y la evaluación de excipientes.

El riesgo de llegar a una decisión incorrecta de que el medicamento multifuente o genérico es equivalente al medicamento

comparador puede ser reducido por la correcta clasificación del principio activo y siguiendo las recomendaciones para las pruebas de disolución y la comparación de los perfiles de disolución. En todos los casos se deberá demostrar, además, que el uso de los excipientes incluidos en la formulación del medicamento multifuente o genérico están bien establecidos en medicamentos que contienen ese principio activo y que los excipientes utilizados no conducirán a diferencias entre el medicamento comparador y el multifuente o genérico con respecto a los procesos que afectan la absorción (por ejemplo, por los efectos sobre la motilidad GI o interacciones con los procesos de transporte) o que puedan dar lugar a interacciones que alteren la farmacocinética del principio activo.

En todos los casos, deben ser utilizados excipientes usuales en cantidades bien establecidas en medicamentos multifuente o genéricos. Se deben identificar los excipientes que pueden afectar la biodisponibilidad (BD) del principio activo, por ejemplo, manitol, sorbitol o surfactantes, deben ser identificados y su impacto debe ser evaluado. Estos excipientes críticos no deben diferir cualitativamente y deben ser cuantitativamente similares entre el medicamento de prueba y el medicamento de comparación.

Hay cierta flexibilidad en cuanto a las bioexenciones para medicamentos que contienen principios activos clase 1 con respecto a los excipientes empleados, exceptuando los excipientes críticos como se discutió anteriormente. Se recomienda que los excipientes empleados estén presentes en el medicamento comparador o en otros medicamentos que contienen el mismo principio activo que el medicamento multifuente o genérico y que tienen las autorizaciones de comercialización en los países de referencia.

Para optar a una bioexención los medicamentos que contienen un principio activo clase 3, todos los excipientes en la formulación del medicamento propuesto deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares a los del medicamento comparador, según la definición de los límites de calidad de la OMS sobre los cambios cuantitativos permitidos en excipientes para una variación.

Como regla general, cuanto más similar es la composición del medicamento multifuente o genérico a la del medicamento de comparación con respecto a los excipientes, menor es el riesgo de tomar una decisión inadecuada sobre la equivalencia utilizando una bioexención basada en BCS.

Medicamentos sub y supra biodisponibles.

Una consideración adicional es el riesgo potencial para la salud pública y para el paciente individual debido a una decisión inapropiada con respecto a la bioequivalencia (BE). Esencialmente hay dos posibles resultados negativos.

El primero surge cuando el medicamento multifuente o genérico es sub biodisponible. En este caso la sustitución del medicamento comparador con el medicamento multifuente o genérico podría conducir a una eficacia terapéutica reducida. Los principios activos que deben alcanzar una cierta concentración para ser eficaces (por ejemplo, antibióticos) son los más susceptibles a los problemas de sub-biodisponibilidad.

El segundo resultado negativo surge cuando el medicamento multifuente o genérico es supra biodisponible. En este caso la sustitución del medicamento comparador con el medicamento multifuente o genérico podría conducir a la toxicidad. Los principios activos que exhiben efectos tóxicos a concentraciones cercanas al rango terapéutico son los más susceptibles a problemas de supra-biodisponibilidad. Por estas razones el índice terapéutico es una consideración importante en la determinación de si se puede aplicar o no una bioexención basada en el BCS.

Comparación de perfiles de disolución.

La aprobación de formulaciones multifuente utilizando estudios de disolución comparativos in vitro debe basarse en la generación de perfiles de disolución comparativos, en lugar de un ensayo de disolución de un solo punto. Para más detalles consultar el numeral 11.6.

11.2.1. Criterios de disolución para bioexenciones basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica según las propiedades de los ingredientes farmacéuticos activos

La principal aplicación del BCS es proporcionar criterios para bioexención de medicamentos multifuente o genéricos. Los medicamentos que tengan principios activos de las siguientes clases de BCS pueden ser elegibles para un bioexención:

- a. Principio activos Clase 1 en el BCS, si los medicamentos multifuente o genéricos y comparadores son de disolución muy rápida;
- b. Principio activos Clase 3 en el BCS, si los medicamentos multifuente o genéricos y comparadores son de disolución muy rápida;

En resumen, las bioexenciones para formas de dosificación sólidas orales basadas en BCS pueden ser considerados bajo las siguientes condiciones:

a. Las formas de dosificación de principio activo que son altamente solubles, altamente permeable (BCS Clase 1) con un contenido de excipientes aceptable y un análisis de riesgo-beneficio favorable y que se disuelve rápidamente, son elegibles para un bioexención basado en la BCS demostrando que:

- La forma de dosificación se disuelve rápidamente (tal como se define en la sección 11.1.2.2) y el perfil de disolución del medicamento multifuente o genérico es similar al del medicamento de comparación en tampones acuosos a pH 1,2, pH 4,5

y pH 6,8 usando el método de paletas a 75 rpm o el método de la canastilla a 100 rpm y cumple con los criterios de disolución perfil similitud, f2 (mayor o igual que) 50 (o criterio estadístico equivalente);

- Si tanto el medicamento comparador como el medicamento multifuente o genérico se disuelven muy rápidamente (como se define en la sección 11.1.2.1) los dos medicamentos se consideran equivalentes y una comparación del perfil no es necesaria.

b. Las formas de dosificación para principios activos que son muy solubles y tienen baja permeabilidad (Clase 3 en el BCS) son elegibles si cumplen todos los criterios (a-d) que figuran en la sección 10.2 y si la evaluación riesgo-beneficio es favorable en términos de la extensión, el sitio y el mecanismo de absorción.

En general, los riesgos de llegar a una decisión bioexención inapropiada necesitan ser evaluados de manera más crítica cuando el grado de absorción es menor (especialmente si biodisponibilidad absoluta (menor que) 50%); por lo tanto, es esencial que los excipientes de la formulación del medicamento propuesto sean examinados cuidadosamente. Con el fin de minimizar el riesgo de una decisión inapropiada, los excipientes en la formulación del medicamento propuesto deben ser cualitativamente la misma y cuantitativamente similar a la del comparador.

Si se considera que el riesgo de llegar a una decisión inapropiada y los riesgos asociados para la salud pública y para los pacientes individuales es aceptable, el medicamento multifuente o genérico será elegible para un bioexención basada en BCS, cuando tanto el medicamento comparador como el medicamento multifuente o genérico sean de muy rápida disolución (85% de disolución en 15 minutos como se describe en la sección 11.1.2.1).

11.3. Pruebas de equivalencia in vitro con en base en la proporcionalidad de la dosis de formulaciones.

Bajo ciertas condiciones, la aprobación de las diferentes dosis de un medicamento de origen múltiple se puede considerar sobre la base de perfiles de disolución si las formulaciones tienen composiciones proporcionalmente similares.

Para el propósito de esta guía las formulaciones proporcionales pueden definirse de dos maneras, teniendo en cuenta las concentraciones de las formas de dosificación.

11.3.1. Formulaciones proporcionales

Todos los ingredientes activos e inactivos están exactamente en las mismas proporciones en las diferentes dosis (por ejemplo, una tableta de 50 mg tiene exactamente la mitad de todos los ingredientes activos e inactivos contenidos en una tableta de 100 mg y el doble de lo que estaría contenida en un comprimido de 25 mg).

Para los medicamentos de liberación inmediata, los componentes de recubrimiento, cubierta de la cápsula, colorantes y sabores no necesariamente deben satisfacer este requisito.

Para un medicamento, donde la cantidad del principio activo en la forma de dosificación es relativamente baja (hasta 10 mg por unidad de dosificación o no más de 5% del peso de la forma de dosificación), el peso total de la forma de dosificación sigue siendo similar para todas las concentraciones implicadas.

Para una bioexención se considera:

a. Si las cantidades de los diferentes excipientes o contenido de la cápsula son los mismos para las concentraciones comparadas y sólo ha cambiado la cantidad del principio activo;

b. Si la cantidad de diluyente se modifica para tener en cuenta el cambio en la cantidad de principio activo: las cantidades de otros excipientes núcleo o contenido de la cápsula debe ser el mismo para las dosis implicadas.

11.3.2. La clasificación de bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones.

11.3.2.1. Comprimidos de liberación inmediata.

Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones para una serie de concentraciones de un medicamento de origen múltiple, cuando los medicamentos son fabricados con el mismo proceso de manufactura, se podrá conceder cuando:

a. Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado para al menos una de las concentraciones de la formulación. Como se describe en la sección 8.4.1, la concentración estudiada suele ser la mayor, a menos que se elija una menor, por razones de seguridad y el principio activo sea altamente soluble y muestre una farmacocinética lineal;

b. Todas las dosis son proporcionalmente similares en la formulación a la de la dosis estudiada;

c. Los perfiles de disolución para las diferentes dosis son similares a pH 1, 2, 4, 5, 6, 8 y en el medio de control de calidad (QC), a menos que se justifique por la ausencia de condiciones de inmersión. Si las diferentes dosis del medicamento de prueba no muestran perfiles de disolución similares, debido a la ausencia de condiciones de inmersión en cualquiera de los medios anteriores, esto debe ser justificado, mostrando perfiles de disolución similares al probar la misma dosis por vaso (por ejemplo, dos comprimidos de 5 mg frente a un comprimido de 10 mg) o mostrando el mismo comportamiento en el medicamento comparador.

En cuanto a la bioexención basada en BCS, si ambas dosis liberan 85% o más de la cantidad etiquetada del principio activo en 15 minutos, utilizando todos los medios de disolución como se recomienda en la sección 11.2, la comparación del perfil con una prueba  $f_2$  es innecesario.

En el caso de una forma de dosificación de liberación inmediata con varias dosis que se desvía de la proporcionalidad es posible emplear bracketing, de modo que sólo las dos concentraciones que representan los extremos necesitan ser estudiadas in vivo.

Si la aprobación de una dosis de un medicamento se fundamenta en una bioexención basada en el BCS en lugar de un estudio de equivalencia in vivo, otras dosis de la serie también deben ser evaluadas basadas en bioexenciones según BCS en comparación con una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis.

#### 11.3.2.2. Comprimidos y cápsulas de liberación retardada.

Para los comprimidos de liberación retardada, para una serie de dosis de un medicamento multifuente o genérico, donde las dosis son proporcionalmente similares a la formulación estudiada in vivo, se puede conceder una bioexención para una concentración menor si demuestra que los perfiles de disolución son similares ( $f_2$  (mayor o igual que) 50), en las condiciones de prueba recomendadas para el medicamento de liberación retardada, por ejemplo, ensayo de disolución en medio ácido (pH 1,2) durante 2 horas, seguido por disolución a pH 6,8. Al evaluar la proporcionalidad en la composición, se recomienda considerar la proporcionalidad de recubrimiento gastro-resistente con respecto a la superficie (no al peso del núcleo) para tener la misma gastro-resistencia ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ).

Para cápsulas de liberación retardada, donde diferentes dosis han sido alcanzadas únicamente ajustando el número de microsferas que contienen el principio activo, la similitud en el perfil de disolución de la nueva concentración (inferior) a la de la concentración aprobada ( $f_2$  (mayor que) 50) bajo las condiciones recomendadas para los medicamentos de liberación retardada (véase el inciso anterior) es suficiente para una bioexención.

#### 11.3.2.3. Comprimidos y cápsulas de liberación extendida.

a. Para los comprimidos de liberación extendida, cuando hay una serie de dosis de un medicamento multifuente o genérico que son proporcionalmente similares en sus ingredientes activos e inactivos y tienen el mismo mecanismo de liberación del principio activo, los estudios de bioequivalencia (BE) in vivo deben llevarse a cabo con la mayor concentración propuesta. Posteriormente, a las concentraciones inferiores de la serie se les puede conceder una bioexención si presentan perfiles de disolución similares a los de la mayor concentración,  $f_2$  (mayor o igual que) 50, en trestampones de pH diferentes (entre pH 1,2 y 7,5) y en los medios de control de calidad establecidos por el método de prueba recomendado.

b. Para los comprimidos de liberación extendida con un mecanismo de liberación de bomba osmótica, la comparación de perfiles de disolución ( $f_2$  (mayor o igual que) 50) a las condiciones de prueba recomendadas es suficiente para una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de la formulación.

En el caso las cápsulas de liberación extendida, donde las diferentes dosis han sido obtenidas ajustando el número de microgránulos que contienen el principio activo, una comparación de perfiles de disolución ( $f_2$  (mayor o igual que) 50) a la condición de prueba recomendada es suficiente para una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis de la formulación.

#### 11.3.3. Perfiles de disolución comparativos para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis de las formulaciones

En cuanto a las bioexenciones basadas en el BCS, un modelo matemático independiente (por ejemplo, la prueba  $f_2$ ) puede ser utilizado para comparar los perfiles de disolución de dos medicamentos.

El perfil de disolución de los dos medicamentos (la dosis de referencia y la concentración adicional) debe ser determinado bajo las mismas condiciones de ensayo.

Los tiempos de muestreo para los perfiles de disolución, tanto para la concentración de referencia como para las concentraciones adicionales deben ser el mismo. Por ejemplo:

- Para los medicamentos de liberación inmediata 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos;
- Para los medicamentos de liberación extendida de 12 horas: 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas;
- Para los medicamentos de liberación extendida de 24 horas 1, 2, 4, 6, 8, 16 y 24 horas.
- Para la aplicación del valor  $f_2$  véase el Numeral 11.6

Los medicamentos que actúan localmente en el tracto gastrointestinal que contienen principios activos altamente solubles (como se define por BCS) en formas de dosificación de liberación inmediata pueden ser eximidos de la presentación de estudios de equivalencia in vivo con base en los mismos requisitos de disolución que se aplican para la bioexención basada en BCS.

#### 11.4. Pruebas de equivalencia in vitro para escalonamiento y cambios posteriores a la aprobación

En determinadas condiciones, a raíz de los cambios permisibles a la formulación o fabricación después de la aprobación del medicamento, las pruebas de disolución in vitro también pueden ser adecuadas para confirmar la similitud de las características de calidad y rendimiento del medicamento. Información adicional sobre cuándo se pueden emplear pruebas

de disolución para apoyar las variaciones del medicamento se proporciona en la guía de la OMS sobre variaciones de los medicamentos farmacéuticos.

#### 11.5. Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos

Las mediciones de disolución de dos medicamentos (por ejemplo, test y comparador o dos concentraciones diferentes) deben hacerse en las mismas condiciones de prueba. Un mínimo de tres puntos de tiempo (excluyendo cero) deben ser incluidos, los puntos de tiempo tanto para el comparador y el medicamento test deben ser los mismos. Los intervalos de muestreo deben ser cortos para una comparación de los perfiles (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos para una forma de dosificación de liberación inmediata). El punto de tiempo de 15 minutos es fundamental para determinar si un medicamento se disuelve muy rápidamente y para determinar si  $f_2$  debe calcularse. Para medicamentos de liberación extendida los puntos de tiempo deben establecerse para cubrir toda la duración de la liberación esperada, por ejemplo, además de los anteriores puntos de tiempo: se debe recoger muestras a 1, 2, 3, 5 y 8 horas para medicamentos de liberación de 12 horas y los intervalos de prueba adicionales serían necesarios en caso de mayor duración de la liberación.

Los estudios deben ser realizados en al menos tres medios de pH que cubren el rango fisiológico, incluyendo ácido clorhídrico pH 1,2, tampón pH 4,5 y tampón pH 6,8. Se recomiendan los tampones de la farmacopea internacional. También se aceptan otros tampones farmacopeicos con el mismo pH y la capacidad amortiguadora. El agua puede ser considerada como un medio adicional, especialmente cuando el principio activo es inestable en los medios tamponados en la medida en que los datos son inutilizables.

Si tanto el medicamento de prueba (test) como el comparador muestran más 85% de disolución en 15 minutos los perfiles son considerados similares (no se requieren cálculos). De lo contrario es necesario:

a. Calcular la similitud de los perfiles de disolución comparativos mediante la siguiente ecuación que define un factor de similitud ( $f_2$ )

**Nota:** Para leer Formula, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 75.

Dónde:  $R_t$  y  $T_t$  son la media porcentual del principio activo disuelto para el comparador y el medicamento multifuente o genérico por cada punto de tiempo. Un valor  $f_2$  entre 50 y 100 sugiere que los dos perfiles de disolución son similares;

b. Un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de disolución se ha alcanzado en el medicamento comparador (comparador);

c. En el caso en el que 85% de disolución no pueda ser alcanzada debido a la mala solubilidad del principio activo o el mecanismo de liberación de la forma de dosificación, la disolución debe llevarse a cabo hasta que se ha alcanzado una asíntota (meseta);

d. Al menos 12 unidades deben ser utilizadas para la determinación de cada perfil. Valores de disolución media pueden usarse para estimar la similitud factor de,  $f_2$ . Para utilizar datos medios del coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de hasta 10 minutos deben ser no más de 20% y en otros puntos de tiempo no deberían ser más de 10%;

e. Cuando son medicamentos de liberación retardada (por ejemplo, con recubrimiento entérico), las condiciones recomendadas son medio ácido (pH 1,2) durante 2 horas y tampón de pH 6,8;

f. Cuando se comparan cápsulas de liberación extendida de microgránulos, donde las diferentes concentraciones han sido obtenidas únicamente ajustando el número de microgránulos que contienen el principio activo, una condición (por lo general la condición de liberación) será suficiente;

g. Se debe evitar el uso de tensoactivos en las pruebas de disolución comparativa.

Una declaración de que el principio activo no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensoactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido.

#### 12. Referencias Bibliográficas.

**Nota:** Para leer Referencias, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 76.

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

#### ANEXO 2: GUÍA DE REQUISITOS

#### REQUISITOS Y PROCEDIMIENTO PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS PARA DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA

Versión [3.0]

Julio, 2024

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE

ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VICENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

## ANEXO 2

### REQUISITOS Y PROCEDIMIENTO PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS PARA DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA

#### CONTENIDO

1. OBJETIVO.....
2. PASOS A SEGUIR.....

#### 1. OBJETIVO

Establecer de forma detallada la presentación de estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad para aprobación por parte de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

#### 2. PASOS A SEGUIR

El solicitante de registro sanitario o el titular del registro sanitario (en el caso medicamentos ya registrados), debe ingresar los estudios para demostrar Bioequivalencia en conjunto con la solicitud de registro sanitario, o en la solicitud de modificación al registro, según corresponda; a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana-VUE, adjuntando los siguientes requisitos de acuerdo al tipo de estudio:

##### 2.1 REQUISITOS GENERALES PARA ESTUDIOS IN VIVO E IN VITRO

###### a. Identificación Producto en estudio:

- Identificación (nombre, registro nacional en el caso que el producto haya sido registrado en el Ecuador, fabricante).
- Lote del producto.
- Tamaño del lote.
- Fechas de fabricación y vencimiento.

###### b. Identificación Producto de referencia conforme lo establecido por ARCSA:

- Identificación (nombre, registro nacional cuando corresponda, fabricante).
- Lote del producto.
- Fechas de fabricación y vencimiento.

c. Los estudios realizados en el extranjero se aceptarán únicamente cuando los mismos han sido previamente analizados y aceptados por agencias reguladoras de alta vigilancia reconocidas por la ARCSA o que provengan de centros certificados y /o reconocidos por las agencias reguladoras antes mencionadas. Para lo cual se deberá presentar la documentación de respaldo que demuestre lo antes señalados.

Los estudios "in vivo" realizados en el país deben estar debidamente autorizados por el Comité de Ética de Investigación en seres humanos oficialmente reconocido por el Ministerio de Salud Pública y posteriormente aprobados por la ARCSA, y deben cumplir con lo dispuesto en la normativa vigente aplicable para la aprobación de Ensayos Clínicos. Los centros que realicen estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad "in vivo" deben cumplir con Buenas Prácticas Clínicas para lo cual la ARCSA inspeccionará conforme el instructivo técnico elaborado para el efecto, previo el pago de la tasa establecida. Los estudios "in vitro" que se realicen en el país, deben ser realizados en laboratorios certificados o acreditados en Buenas Prácticas de Laboratorio o ISO 17025, por la Autoridad Competente o por una entidad reconocida por dicha autoridad; el solicitante o titular de registro sanitario debe presentar la certificación o acreditación en la cual se especifique el alcance para realizar los estudios in vitro, junto con el respectivo estudio de bioequivalencia y biodisponibilidad del medicamento.

###### d. Validación de procesos y validación de limpieza, del laboratorio fabricante del medicamento en investigación

###### e. Proyecto de etiquetas en las que se incluyan la palabra BIOEQUIVALENTE (en mayúsculas o minúsculas).

NOTA 1: El proyecto de etiquetas se aprobará siempre y cuando se aprueben los estudios de BE/BD.

##### 2.1.1. Estudios In vivo

Los estudios que se presenten debe incluir como mínimo la siguiente información:

###### a. Etapa Clínica:

###### Antecedentes:

- Título del estudio de Bioequivalencia.
- Código y versión del protocolo.
- Código y última versión aprobada del protocolo

- Fecha de ejecución del estudio.
- Investigador principal

#### Reporte clínico

- Diseño del estudio.
- Fechas de internación y administración de los medicamentos.
- Tiempos de muestreo.
- Número de participantes en el estudio
- Número de participantes retirados, junto a la justificación para cada uno de ellos.

#### b. Etapa Bioanalítica:

##### Reporte bioanalítico

- Fechas de procesamiento de las muestras biológicas.
  - Nombre de analito(s) y estándar interno utilizados
  - Muestras perdidas, si hubiese, y su justificación.
  - Muestras re analizadas y su justificación, reporte de aceptación/rechazo de las mismas.
  - Información de aceptación/rechazo de las muestras re analizadas.
  - Información de aceptación/rechazo de corridas bioanalíticas.
  - Reporte validación de la metodología analítica (VMA)
- 
- Título de la VMA.
  - Código y versión.
  - Fecha de ejecución.
  - Parámetros evaluados.

Debe considerar a lo menos los parámetros de linealidad, precisión y exactitud ínter e intra día, selectividad/especificidad, efecto matriz, estabilidad entre otros parámetros que considere adecuados.

#### c. Etapa Estadística

##### Antecedentes:

- Reporte, código y fecha
- Análisis farmacocinético empleado (Software, Excel u otro programa).

##### Estadística descriptiva:

- Curvas concentración vs tiempo, comparativas del producto de prueba y el producto de referencia.
- Parámetros farmacocinéticos del medicamento de prueba y de referencia.
- Parámetros farmacocinéticos por cada sujeto participante, luego de la administración del medicamento de prueba y de referencia.

Debe considerar Cmax, Tmax, Ke, T1/2, ABC entre otros parámetros que considere adecuados.

##### Evaluación de Bioequivalencia:

- Resumen de los resultados obtenidos
- Datos crudos editables (archivo Excel)

#### d. Otros documentos

##### Certificado de análisis.

- Producto farmacéutico en estudio
- Producto farmacéutico de referencia
- Estándar utilizado (API)

##### Anexos Clínicos

- Protocolo de estudio y enmiendas (si aplica)
- Carta de aprobación del ensayo clínico por parte de un comité de ética de investigación en seres humanos.
- Reporte de eventos adversos y su seguimiento si es que hubiesen.

##### Anexos Bioanalíticos

- Cromatogramas o gráficos de acuerdo al método empleado de al menos un 20% de los voluntarios.
- Cromatogramas representativos de la VMA

##### Anexos Estadísticos

- Aleatorización de la secuencia de los voluntarios/pacientes.
- Datos demográficos.
- Reporte original del programa farmacocinético empleado.

#### 2.1.2. Estudios In Vitro

##### a. Evaluación de Fórmula

- Análisis de excipientes que puedan modificar la absorción y/o el tránsito gastrointestinal.

##### b. Evaluación de Seguridad

- Antecedentes que avalen la seguridad del fármaco (ventana terapéutica)

##### c. Clasificación de acuerdo al Sistema Biofarmacéutico Solubilidad:

- Fecha de ejecución y codificación del ensayo.
- Caracterización del principio activo (Polimorfismo farmacéutico, pKa).
- Método utilizado para la determinación de la solubilidad.
- Condiciones del ensayo.
- Validación de la metodología de análisis (especificidad, precisión).
- Cálculo de DO o cálculo del volumen necesario para solubilizar la potencia máxima u otro cálculo.

##### Permeabilidad:

- Informe sobre la permeabilidad intestinal del principio activo y/o estudio propio.

Adjuntar referencias bibliográficas que sustenten lo anterior.

##### d. Desempeño de las formulaciones

##### Condiciones del ensayo:

- Título del informe, fecha de ejecución del estudio y codificación del mismo.
- Medios de disolución (pH 1, 2; 4,5 y 6,8)
- Aparato utilizado y codificación interna.
- Velocidad de agitación.
- Tiempos de muestreo (ej.: 5, 10, 15, 20, 25, 30,35 minutos).
- Método de cuantificación.

##### Validación:

- Validación de la metodología de análisis.

##### Resultados:

- Porcentaje de fármaco disuelto en cada tiempo con su CV% respectivo.
- Cálculo del factor de similitud (f2) u otro.
- Datos crudos editables (archivo Excel)

##### e. Otros documentos

##### Certificado de análisis.

- Producto farmacéutico en estudio
- Producto farmacéutico de referencia
- Estándar utilizado (API)
- Materia prima utilizado en ensayo de solubilidad

##### Cromatogramas:

- Cromatogramas o gráficos de acuerdo al método empleado, de al menos un 20% del estudio ejecutado.
- Cromatogramas representativos de la VMA

##### Gráficos:

- Gráficos de perfiles de disolución
- Gráfico de perfil de solubilidad
- Coeficiente permeabilidad en función de la concentración, (cuando aplique).

#### 2.2. ANTECEDENTES NECESARIOS PARA RESPALDAR UNA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN

Requisito; que respaldan la alta solubilidad del fármaco: En la solicitud se deberá incluir la siguiente información:

- Descripción de los métodos de prueba, incluyendo información acerca del método analítico, el proceso de validación del mismo y la composición de las soluciones tampones.
- Información acerca del principio activo tal como la estructura química, el peso molecular, su naturaleza química (ácido, base, anfótero o neutro), las constantes de disociación (pKa) y valores provisionales de los coeficientes de partición y distribución del fármaco.
- Resultados de prueba (resultados "crudos", promedio, desviación estándar y coeficiente de variación) resumidos en una tabla, indicando el pH de la solución empleada, la solubilidad del fármaco expresada en unidades de concentración (mg/mL) y volumen del medio requerido para disolver la mayor concentración posológica.
- Una representación gráfica de los resultados de solubilidad en la forma de un perfil de solubilidad versus pH.

Requisitos que respaldan la alta permeabilidad del fármaco: Se deberán presentar estudios propios y antecedentes científicos válidos que avalen la permeabilidad del principio activo utilizado en la elaboración del producto farmacéutico. En la solicitud se deberá incluir la siguiente información:

- En el caso de utilizar estudios farmacocinéticos en seres humanos: Se debe entregar información acerca del diseño del estudio y de los métodos farmacocinéticos, analíticos y bioestadísticos utilizados, junto con los datos farmacocinéticos "crudos" del estudio.
- En el caso de utilizar métodos de permeabilidad directos: Se debe entregar información que respalde la aptitud del método seleccionado, el cual debe incluir una descripción del método de estudio, los criterios de selección de los sujetos humanos, de los animales o de la línea celular epitelial, las concentraciones del fármaco en el fluido donante, la descripción del método analítico, la descripción del método utilizado para calcular la cuantía de la absorción o de la permeabilidad y, donde sea pertinente, la información acerca del potencial de transporte (Por ejemplo: datos del transporte bidireccional).
- Se debe entregar una lista de los fármacos-modelo seleccionados junto con los resultados experimentales respecto de la cuantía de absorción en el hombre (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación) utilizados para establecer la aptitud de un método particular, así como también los valores de permeabilidad para cada fármaco modelo (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación), la clase de permeabilidad de cada fármaco modelo y un trazado de la cuantía de la absorción como función de la permeabilidad (promedio (mas - menos) desviación estándar o un intervalo de confianza del 95%), identificando el límite de la clase de permeabilidad baja/alta y el patrón interno seleccionado.
- La información para respaldar la alta permeabilidad de un principio activo en estudio deberá incluir datos de permeabilidad acerca del principio activo específico (materia prima) empleado en la fabricación del producto farmacéutico para el cual se está solicitando la bioexención, de los patrones internos utilizados (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación), información sobre la estabilidad del fármaco en el fluido de perfusión, resultados experimentales que respalden el mecanismo de transporte pasivo donde sea pertinente y los métodos utilizados para establecer la permeabilidad del principio activo en estudio.

Requisitos que respaldan la cinética de liberación-disolución rápida: En la solicitud de aprobación de resultados se deberá incluir la siguiente información:

- Una breve descripción de los productos de liberación inmediata utilizados para los estudios cinéticos de liberación-disolución, incluyendo la siguiente información: número de lote, fecha de vencimiento, potencia (dosis), peso, dimensiones y descripción de la forma farmacéutica.
- Los resultados de los estudios de liberación-disolución deben ser obtenidos a partir de 12 unidades individuales del Producto en Estudio (E) y del Producto de Referencia (R).
- Se deberá comunicar el porcentaje de fármaco disuelto en cada intervalo de prueba, especificado para cada unidad posológica individual. Se deberá tabular el porcentaje promedio de fármaco disuelto, el rango (mayor y menor) de disolución y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).
- También se deberá incluir una representación gráfica de los perfiles de liberación-disolución promedios para el (los) Producto(s) en Estudio y el Producto de Referencia en los tres medios.
- Los resultados que respalden la similitud de los perfiles de disolución entre los Productos de Prueba y de Referencia en cada uno de los tres medios, usando el factor de similitud ( $f_2$ ).

Una vez ingresada la solicitud por parte del regulado, la ARCSA revisará toda la documentación anexada, y continuará con el proceso establecido para aprobación de registro sanitario o para modificación del registro, según corresponda; mediante el sistema de Ventanilla Única Ecuatoriana-VUE.

El regulado debe realizar el pago del importe correspondiente de acuerdo al tipo de solicitud que ha ingresado, conforme sea una solicitud de nuevo registro para medicamentos que aún no han sido registrados, pago por modificación para presentación de estudios de Bioequivalencia en el caso de medicamentos ya registrados previo a la emisión de la normativa.

### 2.3. ESTUDIOS VOLUNTARIOS

En el caso que el principio activo no se encuentre en la Tabla 1 del presente instructivo, el regulado puede presentar los estudios de Bioequivalencia de forma voluntaria, para lo cual debe ingresar previamente una solicitud a través del Sistema de Gestión Documental - Quipux. En dicha solicitud debe indicar el medicamento objeto de investigación, para que la ARCSA determine el medicamento comparador y se puedan desarrollar los estudios respectivos.

Los estudios de bioequivalencia voluntarios se deben presentar de acuerdo a lo establecido en el literal c) de la sección 2.1 "Requisitos Generales para estudios in vivo e in vitro" del presente Anexo.

### 2.4. PROCESO DE INSPECCIÓN DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE BIOEQUIVALENCIA Y

## BIODISPONIBILIDAD - BPBE

La verificación de Buenas Prácticas de Bioequivalencia - BPBE se realizará conforme la "Lista de Verificación de Buenas Prácticas de Bioequivalencia". Ver Tabla 3.

El usuario deberá ingresar la solicitud a través del Sistema de Gestión Documental - Quipux, indicando el alcance de la inspección (si realiza estudios in vivo y/o in vitro), dirección del establecimiento o los establecimientos donde se realizan los estudios. A dicha solicitud se debe adjuntar los siguientes requisitos:

- a. Certificado de BPI/17025 y/o BPC o su equivalente, según corresponda.
- b. Validaciones de métodos y software
- c. Copia de Permiso de funcionamiento o documento habilitante de funcionamiento del establecimiento
- d. Organigrama institucional actualizado.
- e. Manual de funciones y nómina del personal de la institución
- f. Listado de equipos del centro
- g. Lista de proveedores.
- h. Programas de calibración de equipo.
- i. POE para la preselección de voluntarios
- j. POE para la firma de consentimiento informado.
- k. POE para almacenar el medicamento en estudio
- l. POE para el manejo de residuos (biológicos y químicos)
- m. POE para presentación de documentos (protocolo, consentimiento informado, enmiendas, etc.) a la entidad regulatoria.
- n. Planos de la institución.

La ARCSA indicará la fecha de la inspección requerida y los nombres de quienes conformarán el comité inspector conforme la llegada de las solicitudes.

La ARCSA una vez realizada la inspección, elaborará un informe técnico sobre los hallazgos de la inspección. Y procederá a incluir en la base de datos al laboratorio o centro inspeccionado, dicha base de datos será publicada y actualizada en la página web institucional para fines informativos de los interesados.

En el caso que se verifique que el establecimiento no cumple con Buenas Prácticas de Bioequivalencia, no se incluirá al establecimiento en la base de datos de la Agencia, o se retirará de la misma, según sea el caso.

Las inspecciones solicitadas por el usuario, no exime de las inspecciones de verificación de BPBE que la ARCSA realice de oficio en cualquier momento que considere necesario.

En el caso que se determine que el laboratorio o centro no cumple con BPBE se excluirá de la base de datos de la ARCSA, sin perjuicio de otras sanciones a las que hubiere lugar.

### TABLA 3

#### LISTA DE VERIFICACIÓN DE BUENAS PRACTICAS DE BIOEQUIVALENCIA - BPBE

**Nota:** Para leer Tabla, ver Registro Oficial Suplemento 620 de 13 de agosto de 2024, página 87.