

# BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA EN ECUADOR Y REGIÓN ANDINA



Q.F. PILAR ASUNCION SOLEDISPA CAÑARTE M.Sc.  
Q.F. SANDRA JACQUELINE SANCHEZ MACIAS Mg.  
Q.F. GLENDA MARCELA SARMIENTO TOMALA M.Sc.

**BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA EN  
ECUADOR Y REGIÓN ANDINA**

Q.F. PILAR ASUNCIÓN SOLEDISPA CAÑARTE, MSc

Q.F SÁNCHEZ MACÍAS SANDRA JACQUELINE Mg.

Q.F GLENDA MARCELA SARMIENTO TOMALA, MSc

Título: BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA EN ECUADOR Y REGIÓN ANDINA

Autores:

Q.F. PILAR ASUNCIÓN SOLEDISPA CAÑARTE, MSc

Q.F SÁNCHEZ MACÍAS SANDRA JACQUELINE Mg.

Q.F GLENDA MARCELA SARMIENTO TOMALA, MSc

REVISIÓN TÉCNICA.

QF. Liliana Orfelina Echeverría Nivelá

Químico Farmacéutico

Dr. Danilo Espinosa Cucalón

Magister en Educación Superior e Investigación

Educativa. Especialista en Cirugía General

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

Ronald Fuertes

© de los textos: los autores

© de la presente edición: CEO Editorial

PRIMERA EDICIÓN: 18 DE AGOSTO DE 2023.

ISBN: 978-9942-7121-9-6

Publicado por acuerdo con los autores

Capacitación y Estrategia Online

CEO Editorial

Guayaquil – Ecuador

Fecha: 22/8/2023 Cámara Ecuatoriana de Libro

NOTA EDITORIAL: Las opiniones y contenidos publicados en esta obra son de  
responsabilidad exclusiva de sus autoras



## **Prologo**

La presente investigación analizó los contenidos de las normativas, resoluciones, guías o instructivos de biodisponibilidad y bioequivalencia de los países de la región andina (Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia), todos ellos miembros de la OPS/OMS, con la finalidad de conocer el soporte legal y los avances de los criterios y requisitos de los medicamentos que requieran la presentación de estudios de BD y BE ya sea para solicitar el registro sanitario o la intercambiabilidad de los medicamentos. La investigación es bibliográfica documental y se la realizó mediante una metodología de tipo no experimental con un diseño analítico descriptivo retrospectivo.

Se evidenció que la resolución emitida por el ARCSA del 2018 es una adaptación de la resolución 1124 del 2016 emitida por el INVIMA de Colombia, en el cual se establece los criterios y requisitos para el estudio de BD y BE de medicamentos. Todos los países disponen de sólidas bases legales, documentación como guías, listados y formatos que permiten a sus respectivas agencias mantener un control indudable y oportuno en el cumplimiento de la BE para el registro sanitario. En el caso de Bolivia (AGEMED) no se dispone de información oficial.

Finalmente, el Ecuador es el único país que, a pesar de tener la legislación, no cuenta con un Centro de Investigación certificado, ya sea nacional o privados, ni tampoco dispone de las Unidades Especiales Contratadas que pueden ser certificadas por separado y así cumplir con los estudios de BD y BE.



# TABLA DE CONTENIDOS

## **Prologo**

### **abreviaturas**

### **Estudios sobre la bioequivalencia**

Objetivos

objetivo general:

objetivos específicos:

### **Antecedentes de la equivalencia farmacéutica**

### **Biodisponibilidad y bioequivalencia**

### **Historia**

### **Definiciones según agencias regulatorias de la región andina**

Biodisponibilidad (BD)

Bioequivalencia (BE)

Bioexención

Centro o institución de investigación para Bioequivalencia/Biodisponibilidad

Equivalencia farmacéutica

Equivalencia terapéutica

Estudio para establecer equivalencia terapéutica

Medicamento comparador / referencia

Medicamento genérico

Medicamentos multifuente

Medicamento innovador

Intercambiabilidad

Medicamento intercambiable

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Ensayo de disolución para equivalencia in vitro

Ensayo de disolución in vitro para control de calidad

### **Estudios de equivalencia terapeutica**

### **estudios de biodisponibilidad in vivo**

### **estudios de bioequivalencia in vivo**

### **pautas para demostrar biodisponibilidad/bioequivalencia**

Protocolos para estudios clínicos

Estudios farmacocinéticos en humanos

Diseño de los estudios farmacocinéticos

Selección de los sujetos

Tamaño de la muestra

Estandarización del estudio

### **Criterios para la aceptación de bioequivalencia**

Razón de Cmax  
Tmax

### **Estudios de Metabolitos/ Isómeros**

#### **Estudios de equivalencia in vitro**

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Disolución de medicamentos de fuentes múltiples en labioexención basada en el SCB

Bioexención basada en el SCB

Perfiles de disolución

Evaluación de Perfiles de disolución

Bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis

Enfoque de la investigación

#### **Modalidad de la investigación.**

**tipo de investigación.**

**población y muestra.**

**operacionalización de variables.**

Hipótesis

**Técnicas e instrumentos.**

**validez y confiabilidad.**

#### **Análisis e interpretación de resultados**

#### **Análisis e interpretación de los resultados**

Propuesta

Misión:

Visión:

Objetivo:

Justificación:

Beneficiarios:

Objetivo:

ESQUEMA Y AREAS:

Evaluación:

#### **Conclusiones y recomendaciones**

##### **Conclusiones**

##### **recomendaciones**

Anexo 1

Anexo 2

Anexo 3

Anexo 4

##### **Bibliografía**

## ABREVIATURAS

**ARCSA.** - Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria.

**BD.** - Biodisponibilidad.

**BE.** -Bioequivalencia.

**INVIMA.** - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

**DIGEMID.** - Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

**AGEMED.** - Agencia Estatal De Medicamentos Y Tecnología En Salud.

**INHRR.** - Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

**FDA.** - Food and Drug Administration.

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

**AUC.** - Área bajo la Curva

**C<sub>máx.</sub>** - Concentración máxima

**T<sub>máx.</sub>** - Tiempo máximo

**IFA.** - Ingrediente farmacéutico activo

**pH.** - Potencial de hidrogeno

**SCB.** - Sistema de clasificación Biofarmacéutica

**OMS.** - Organización Mundial de la Salud.

**OPS.** - Organización Panamericana de la Salud (OPS)



## **INTRODUCCIÓN**

Los productos farmacéuticos genéricos deben satisfacer las mismas normas de calidad, eficacia e inocuidad que el producto de origen. Además, se debe proporcionar una garantía razonable de que son clínicamente intercambiables con productos existentes en el mercado como fármacos equivalentes. El carácter intercambiable, se garantiza suficientemente aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura y comprobando la observancia de las especificaciones pertinentes de las farmacopeas referentes.

Cabe mencionar que los medicamentos genéricos intercambiables son diferentes a los genéricos distribuidos en las farmacias, esto en la mayoría de los casos el público desconoce las similitudes y diferencias lo que ocasiona un riesgo para la salud, ya que no siempre el genérico intercambiable dispone con la certificación de pruebas de bioequivalencia. Este es el caso del Ecuador que recién en el 7 de enero de 2021 crea el Instructivo Externo: Criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano.

Es por ello por lo que es importante realizar la presente investigación del análisis de la biodisponibilidad y bioequivalencia para conocer los avances en las normativas en los países de la región andina al que pertenece el Ecuador, además de todos ser estados miembros de la OPS/OMS.

Para conseguir nuestro objetivo se planteó determinar la situación del proceso que establecen y regulan las guías que contienen los criterios y requisitos para los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de productos farmacéuticos en la región andina mediante los entes reguladores de cada país, ARCSA (Ecuador), INVIMA (Colombia), DIGEMID (Perú), AGEMED (Bolivia), INHRR(Venezuela) que son las respectivas entidades encargadas de publicar la información oficial.

La investigación del proceso situacional de los países es bibliográfica documental, la recolección de los datos se la llevó a cabo a través de una metodología de tipo no experimental con un diseño analítico descriptivo retrospectivo.

Finalmente, con los datos obtenidos se realizó una matriz comparativa de la implementación de las políticas que pertenecen a los países de la región andina para la mejora de los productos biosimilares y responder a nuestra hipótesis sobre los alcances de la Legislación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia en Ecuador si se encuentran o no, actualizada en comparación a las demás legislaciones de la Región Andina.



## **Estudios sobre la bioequivalencia**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “la bioequivalencia es la correlación entre dos o más productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad; por lo cual, después de administrados en la misma dosis mostrar sus resultados son esencialmente los mismos” (1, 2).

En enero de 1997 en Caracas, Venezuela se realizó un grupo de trabajo para analizar la implementación de los estudios de Bioequivalencia (BE) y los requerimientos, en la Región de las Américas. De lo que arrojó varias recomendaciones; entre ellas, la necesidad de que los países implementen gradualmente los estudios de BE para garantizar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos (3).

Las autoridades reguladoras de todos los Estados Miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), representantes de la industria, la academia, los grupos de consumidores y los grupos de integración económica subregional en las Américas, recomendaron sostener reuniones periódicas en los procesos de armonización de la reglamentación farmacéutica (4,48).

Los productos farmacéuticos genéricos deben satisfacer las mismas normas de calidad, eficacia e inocuidad que el producto de origen. Además, se debe proporcionar una garantía razonable de que son clínicamente intercambiables con productos existentes en el mercado y que son nominalmente equivalentes (49). El carácter intercambiable, se garantiza suficientemente aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura y comprobando la observancia de las especificaciones pertinentes de la farmacopea (5).

En Ecuador por resolución ARCSA-DE-017-2020-MAFG indica el Comité de Expertos en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante informe técnico Nro. 40 de la Serie de Informes Técnicos Nro. 937 en el anexo 7 establece recomendaciones sobre estudios “in vivo” e “in vitro” para productos farmacéuticos multifuente (genéricos); resuelve: expedir la reforma a la normativa técnica sanitaria que establece los criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano, resolución ARCSA-DE-015-2018-JCGO, publicada en el registro oficial no. 548 de 19 de

septiembre del 2018 (6).

Ecuador cuenta con una legislación para el registro sanitario que contempla medicamentos registrados y homologados, pero no existe un ente regulador externo que certifique la Bioequivalencia de los productos genéricos que permita confirmar la intercambiabilidad, debido a que los criterios de calidad que se habían logrado por vía diplomática, eran menos exigentes para estos medicamentos homologados, por lo que en un principio se lo utilizó para incrementar la competencia y disminuir los precios de los medicamentos

El Reglamento Sustitutivo de registro sanitario en Ecuador para medicamentos en general Acuerdo Ministerial No. 0586, en el artículo 6, literal t) establece como requisito para la obtención del registro sanitario los estudios de equivalencia “in vitro”: ensayo de disolución y estudios de equivalencia “in vivo”: bioequivalencia (estudios farmacocinéticos), estudios farmacodinámicos, ensayos clínicos comparativos (6).

Se debe tener en cuenta que la realización de las pruebas de calidad solicitadas por la legislación farmacéutica de un país es responsabilidad de la compañía farmacéutica que registra el producto. El estado supervisa el cumplimiento de medidas que garanticen la calidad de los medicamentos y realiza controles de calidad antes y después de su comercialización (7).

A nivel de la Región Andina, Colombia nos lleva ventaja con respecto a regulación de productos farmacéuticos multifuente. El Registro Sanitario en Colombia se basa en tres evaluaciones; una farmacológica (seguridad y eficacia), una evaluación farmacéutica (calidad del producto de un fabricante concreto, que incluye las BPM) e información legal. Las pruebas de bioequivalencia forman parte de la evaluación farmacéutica solamente en aquellos casos en los que las particularidades de la molécula (7).

De tal manera el objetivo de un país en materia sanitaria debe encaminarse a asegurar un mercado de medicamentos de calidad, con estrategias accesibles y viables que cumplan normas internacionales como las BPM, y no centrarse únicamente en la configuración de un mercado de medicamentos intercambiables (7, 8).

En nuestro País, al utilizar el concepto de medicamento genérico muchas veces no queda claro puesto que se confunde con medicamentos que son simples copias o son engaños, por lo que la agencia reguladora (ARCSA) trabaja en normativas para los medicamentos genéricos que demuestren intercambiabilidad con el innovador siempre y cuando se hayan efectuado estudios de bioequivalencia una vez que se haya liberado la patente. Esto va en beneficio del Sistemas de Salud Pública ya que disminuirían los costos de los medicamentos para el Estado.

Por lo tanto, los medicamentos genéricos son una alternativa viable para la población por tener precios de mercado mucho más bajos que los originales, siempre que se hayan efectuado ensayos de intercambiabilidad y calidad, con una política de registro y farmacovigilancia estricta y bien estructurada. Tomando en cuenta que muchas veces un cambio en la apariencia de los medicamentos genéricos puede causar dudas en los pacientes en cuanto a calidad, seguridad y eficacia redundando en poca adhesión a los tratamientos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Analizar el proceso Biodisponibilidad y Bioequivalencia de fármacos en Ecuador y Región Andina mediante un estudio bibliográfico para conocer los avances en las normativas.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la situación del proceso de biodisponibilidad y bioequivalencia en Ecuador mediante el ARCSA como órgano de control.
- Determinar la situación del proceso de biodisponibilidad y bioequivalencia en la región andina mediante INVIMA (Colombia), DIGEMID (Perú), AGEMED (Bolivia), INHRR (Venezuela) que son entidades de información de órganos de control.
- Realizar una matriz comparativa de la implementación de la Legislación que pertenecen a los países de la región andina para la mejora de los productos biosimilares

## **ANTECEDENTES DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA**

Estudio realizado por ALCARRAZ DE LA CRUZ, Mariela Pamela (2019), titulado “Intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas 160 mg”, logró determinar según las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la FDA (Food and Drug Administration); utilizando dos lotes de Valsartán genéricas del laboratorio GENFAR S.A. lote 1, lote 2 y el medicamento de referencia Diován Laboratorio NOVARTIS lote 1 y lote 2. En los medicamentos evaluados se obtuvieron factores de similitud mayores a 50 en los tres diferentes medios de disolución: pH 1,2 ( $f_2=54$ ); pH 4,5 ( $f_2=66$ ) y pH 6,8 ( $f_2=83$ ), concluyendo que el medicamento genérico Valsartán y el medicamento de innovador Diován son intercambiables terapéuticamente (9).

2.- Según Encalada - Sánchez (2018), en su estudio realizado “Equivalencia farmacéutica in vitro de metformina clorhidrato frente a Glucofage” Al obtener los resultados, demostró que las tabletas genéricas de 4 casas comerciales (B, C, D, E) son equivalentes farmacéuticos al innovador en base a  $f_2$ , pero se encontró que las tabletas F no son similares al innovador ya que su  $f_2$  fue  $< 50$  en la comparación de perfiles de disolución, además éstas incumplieron con las características organolépticas y los parámetros de dureza; mientras que las tabletas B no cumplieron con el criterio de uniformidad de contenido; las demás tabletas cumplieron satisfactoriamente con los parámetros del control de calidad. Finalmente, con respecto a la cinética de liberación se determinó que todas las tabletas se ajustan al modelo Korsmeyer y Peppas (10).

3.-De acuerdo con YNCA, Alexis (2017) “Equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de ácido acetilsalicílico disponibles en el Perú”. Demostraron que estas formas farmacéuticas tienen similitud en cuanto a los parámetros, cumpliendo estos con las especificaciones oficiales. Los valores obtenidos están dentro de los promedios aceptados para formulaciones orales de

ácido acetil salicílico de 500mg. Con el estudio se concluye que los medicamentos multifuentes de Ácido Acetilsalicílico tabletas de 500mg, que se comercializan en el Perú son equivalentes farmacéuticos, ya que cumplen con las especificaciones técnicas descritas en la farmacopea 38 (11).

4.- Estudio realizado por GUILLEN SULCA, Walter Roberto (2018) “Equivalencia farmacéutica de medicamentos multifuentes de sildenafil de 50 mg que se dispensan en el distrito de san juan de Miraflores – San Juan” El estudio, permitió demostrar que estas formas farmacéuticas tienen similitud en cuanto a dichos parámetros, cumpliendo estos con las especificaciones oficiales. Los valores obtenidos están dentro de los promedios aceptados para formulaciones orales de Sildenafil de 50 mg (12).

5.- QUIROZ SANTI, Geoconda (2019) en su estudio “Evaluación de la equivalencia farmacéutica in vitro en comprimidos de paracetamol (500mg) de tres industrias farmacéuticas multinacionales y tres industrias farmacéuticas ecuatorianas.” los resultados demostraron que los comprimidos Nacionales tuvieron 489,64 mg de principio activo, y los comprimidos Multinacionales presentaron 491,96 mg de principio activo, pudiendo así confirmar que todas formas farmacéuticas sólidas sometidas a estudio tienen una igual concentración, además se pudo constatar que todos estos fármacos a los 15 minutos obtuvieron un 85% de liberación del fármaco en las pruebas de bioexención, cumpliendo así con los requisitos establecido por la farmacopea (13).

## **BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA HISTORIA**

La importancia de los estudios biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) ha aumentado sustancialmente a través de los últimos 45 años debido a la necesidad de ser empleado a nuevos medicamentos ya sea de marca o genéricos. En este mismo tiempo los entes reguladores a nivel mundial han conseguido excepcionales avances en la ejecución de enfoques de evaluación a estos conceptos científicos con el fin de la aprobación y uso de medicamentos genéricos que brinden seguridad y eficacia (14, 15).

A principios de la década de 1970 comenzaron a publicarse reportes entre ellos sobre la penicilina, la fenitoína, la prednisona, la bishidroxycumarina y la levodopa. Los pacientes quienes utilizaban estos medicamentos genéricos evidenciaban deterioro en la evolución de su enfermedad, estas incidencias tenían como causa común, una diferencia importante en la biodisponibilidad del fármaco y se pudo comprobar que, en aquellos casos, se debían al cambio en el excipiente o de la forma farmacéutica del medicamento genérico, demostrando que la equivalencia química no garantiza la equivalencia terapéutica. (16, 17)

En este contexto, la FDA (Food and Drug Administration o Agencia Regulatoria de Medicamentos y Alimentos) con la ayuda de la Oficina de Evaluación Tecnológica formó un panel de estudio de bioequivalencia de medicamentos para discernir las correlaciones de equivalencia química y terapéutica de los productos farmacéuticos, lo que permitió a la FDA manifestar las regulaciones para la presentación de datos de biodisponibilidad. Estas regulaciones están incorporadas actualmente en el volumen 21 del Código de Regulaciones Federales, Parte 320 (21CFR320). (14, 16, 18). Por consiguiente, la FDA se convirtió en la primera administración sanitaria en regular y obligar a la realización de estudios de BA Y BE. Posteriormente fueron establecidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y por la UE (Unión Europea).

En la década de 1980, se originó un considerable avance en el análisis de la farmacocinética lo que proporcionó las relaciones matemáticas del comportamiento de los fármacos en el organismo y con el perfil farmacológico del fármaco y, por ende, con su eficacia. (14, 19) Así mismo, la FDA prestó atención a los métodos estadísticos para evaluar la BE, consideró varios enfoques para el análisis de datos y el tratamiento estadístico de los datos. Los métodos principales incluyeron el enfoque de poder (reforma de las hipótesis de bioequivalencia), la regla 75/75, el enfoque del intervalo de confianza y el enfoque bayesiano (14, 18).

Durante esta década, la FDA publicó para la industria una serie de guías BA / BE específicas de medicamentos, guías generales sobre la realización de estudios y recomendaciones regulatorias y guías estadísticas para documentar BE, así como abordó los procedimientos y enfoques estadísticos aplicados para evaluar la



bioequivalencia de formas farmacéuticas orales sólidas. Estas directrices ayudaron a la industria a realizar estudios BA / BE y recibir la aprobación de una gran cantidad de medicamentos genéricos durante ese período (14, 16, 18).

En el año 1995, el doctor Gordon Amidon y colaboradores realiza la publicación donde establece las correlaciones in vitro-in vivo que permitan reemplazar los ensayos realizados en in vivo por ensayos de disolución in vitro (bioexención), estableciendo las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (20, 21), aceptado y adaptado en sus inicios por la FDA y actualmente la aplicación del SCB está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar intercambio de medicamentos, presentados en forma sólida de liberación inmediata, como aparece en el anexo 7 del informe 40 de la OMS (21, 22).

En el año 1999 se estableció formalmente la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF), un grupo de trabajo orientado a definir los requerimientos de los estudios de Bioequivalencia para la región de las Américas y, en el 2005 presentó su enunciado de misión de la siguiente manera: "El grupo de trabajo debe contribuir a los criterios armonizados de bioequivalencia para promover la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos en las Américas" (23).

Desde entonces, y después del cambio de siglo, las autoridades reguladoras, la industria y el mundo académico han realizado enormes avances en el área de evaluación de la bioequivalencia. A pesar de que los estudios para determinar la BD y BE de los productos farmacéuticos se han estandarizado en gran medida, actualmente en el Ecuador no se exige estos estudios para la contratación pública de medicamentos.

## **DEFINICIONES SEGÚN AGENCIAS REGULATORIAS DE LA REGIÓN ANDINA**

### **Biodisponibilidad (BD)**

INVIMA (2016). - La biodisponibilidad (BD) puede ser definida como la velocidad y extensión a la que el IFA o fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación sistémica. Con

base en consideraciones farmacocinéticas y clínicas, en general se acepta que en el mismo sujeto una concentración plasmática vs tiempo esencialmente similar resultará en una concentración vs tiempo similar en el sitio(s) de acción (2, 24).

ARCSA (2018). - 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 (2, 25).

DIGEMID (2018). - Velocidad y cantidad con la cual la fracción activa es absorbida desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción (26).

### **Bioequivalencia (BE)**

ARCSA (2018). - Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y su biodisponibilidad, en términos de pico ( $C_{max}$  y  $T_{max}$ ) 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 (2, 25).

INVIMA (2016). - Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticos y sus biodisponibilidades, en términos de tasa ( $C_{max}$  y  $T_{max}$ ) y extensión de la absorción (área bajo la curva (AUC), después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares a un grado tal que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente similares. (2, 24).

DIGEMID (2018). - Comparación de las biodisponibilidades de un medicamento multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticos y sus biodisponibilidades, en términos de concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), tiempo máximo ( $t_{m\acute{a}x}$ ) y grado de

absorción (área bajo la curva - AUC), después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos (2, 26).

### **Bioexención**

INVIMA (2016). - El término bioexención hace referencia a la demostración de bioequivalencia (BE) basado en evidencia diferente a una prueba in vivo (24).

ARCSA (2018). - 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” (25).

DIGEMID (2018). - Excepción de realizar estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica. La bioexención puede ser basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica o en proporcionalidad de dosis (26).

### **Centro o institución de investigación para Bioequivalencia/Biodisponibilidad**

INVIMA (2016). - Instituciones responsables del desarrollo de al menos una de las siguientes etapas: i) la clínica o ii) la analítica de un estudio de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) (24).

ARCSA (2018). - 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 (25).

DIGEMID (2018). - Centro para el desarrollo de la etapa analítica: Unidad donde se conduce la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia y que cumple con los requisitos establecidos en la guía vigente de Buenas Prácticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos y/o requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración-ISO-IEC 17025 (26).

### **Equivalencia farmacéutica**

ARCSA (2018). - 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 (25).

INVIMA (2016). - Dos productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de los mismos IFAs en la misma forma farmacéutica, si cumplen con los estándares de comparación y si están destinados a ser administrados por la misma vía. Equivalencia farmacéutica no implica necesariamente una equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades de estado sólido del IFA, los excipientes y /o en el proceso de fabricación y otras variables puede dar lugar a diferencias en el desempeño del producto (24).

DIGEMID (2018). - Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, que están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad comparables. Un equivalente farmacéutico no implica equivalencia terapéutica ya que los excipientes y/o cambios en el proceso de manufactura y algunas otras variables pueden afectar la absorción del medicamento (26).

### **Equivalencia terapéutica**

ARCSA (2018). - 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. Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica comparativa y en estudios “in vitro” (25).

INVIMA (2016). - Dos productos farmacéuticos 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 como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administra por la misma ruta en las condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica o en estudios in vitro (24).

DIGEMID (2018). - Equivalentes o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos o in vitro (26).

### **Estudio para establecer equivalencia terapéutica**

ARCSA (2018). - Es el estudio comparativo-clínico, farmacodinámico, de biodisponibilidad o “in vitro”, entre un medicamento comparador y otro en estudio (25).

DIGEMID (2018). - Estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad son los estudios que permiten determinar la equivalencia terapéutica entre el medicamento multifuente y el de referencia, empleando metodología in vivo o in vitro (26).

### **Medicamento comparador / referencia**

ARCSA (2018). - 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 (25).

INVIMA (2016). - El producto de referencia será normalmente el producto innovador para el cual se ha establecido eficacia, seguridad (por medio de estudios clínicos) y calidad y frente al cual debe compararse el producto multifuente (24).

DIGEMID (2018). - Medicamento con el cual el medicamento multifuente pretende ser intercambiable (26).

### **Medicamento genérico**

ARCSA (2018). - 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 (25).

### **Medicamentos multifuente**

ARCSA (2018). - Se refiere a aquellos equivalentes 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 (25).

INVIMA (2016). - Equivalentes o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes (24).

DIGEMID (2018). - Son equivalentes o alternativas farmacéuticos que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuente que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables (26).

### **Medicamento innovador**

INVIMA (2016). - Generalmente el producto farmacéutico innovador es el que fue autorizado por primera vez para la comercialización, con base de la documentación completa de calidad, seguridad y eficacia (24).

DIGEMID (2018). - Producto innovador generalmente es aquél que es autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia (26).

### **Intercambiabilidad**

DIGEMID (2018). - Calidad de ser medicamento intercambiable. La intercambiabilidad incluye la equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de las indicaciones e instrucciones para su uso (26).

### **Medicamento intercambiable**

DIGEMID (2018). - Es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica. Para algunos medicamentos, la intercambiabilidad es adecuadamente demostrada por la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura y evidencia de conformidad en las especificaciones farmacopeicas relevantes (26).

### **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)**

INVIMA (2016). - El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés) es un marco científico para la clasificación de un IFA con base en su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. El BCS tiene en cuenta los principales factores que determinan la tasa y grado de absorción del IFA (exposición) a partir de las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata: los excipientes, la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal (2, 24).

ARCSA (2018). - 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 (2, 25).

DIGEMID (2018). - Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB): Marco científico para clasificar los IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal en 4 clases (I, II, III y IV). Cuando se combinan con la

disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que rigen la velocidad y cantidad de absorción (exposición) de IFA desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata. (2, 26)

### **Ensayo de disolución para equivalencia in vitro**

INVIMA (2016). - Un ensayo de equivalencia in vitro es una prueba que incluye la comparación del perfil de disolución entre el producto multifuente y el producto de referencia, típicamente en al menos tres soluciones tampón: pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8 (24).

### **Ensayo de disolución in vitro para control de calidad**

INVIMA (2016). - Un procedimiento de ensayo de disolución identificado en la farmacopea para control de calidad de rutina de los lotes de productos. Generalmente es un ensayo de disolución de un punto de tiempo para productos de liberación inmediata y un ensayo de disolución de tres más puntos de tiempo para los productos de liberación modificada (24).

## **ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPEUTICA**

Los requisitos para productos farmacéuticos genéricos que busquen ser equivalentes terapéuticos son diversos desde su elaboración, producción y venta y como en todo proceso estos deben ser regulados, a parte de su química, manufactura, controles, etiquetado y pruebas de calidad también deben realizarse estudios de bioequivalencia, así es recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration - US FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (The European Medicines Agency - EMA), la Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada) y por la Red PARF (25, 27).

La bioequivalencia y biodisponibilidad de productos farmacéuticos se puede determinar mediante estudios in vivo o estudios in vitro (bioexención). Los estudios in vivo incluyen estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y ensayos clínicos comparativos y los estudios in vitro o bioexención pueden basarse en El Sistema de Clasificación biofarmacéutica (SCB) ó La proporcionalidad de dosis.



## **ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD IN VIVO**

La biodisponibilidad in vivo se evalúa al estudiar los parámetros farmacocinéticos del principio activo (y/o metabolitos activos) de un producto de acción sistémica, no intravenoso, administrado bajo una forma farmacéutica y vía de administración determinada, y comparando estos con los de un material de referencia (24, 25, 26).

El material de referencia utilizado debe ser una solución acuosa de la sustancia activa químicamente pura y caracterizada, administrada por vía intravenosa, oral o por la vía propuesta para el producto, siguiendo este orden de prioridad. En su defecto, se puede utilizar otra forma farmacéutica debidamente justificada y previamente validada.

## **ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA IN VIVO**

Los estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos se deben presentar ante las respectivas agencias regulatorias de cada país de la región andina con excepción a Bolivia que no se encontró normativa alguna, los estudios deben contener el protocolo y el reporte, cuyo orden y contenido deben desarrollarse, en forma indistinta y excluyente, de acuerdo con lo señalado por la OMS, o ICH, o EMA, o Health Canada, o US FDA (50).

En el caso de Ecuador mediante Resolución ARCSA-DE-015-2018-JCGO mencionó que el proceso de aprobación de un estudio de bioequivalencia y biodisponibilidad "in vivo", será conforme lo establecido en la normativa aplicable vigente y las consideraciones establecidas en el instructivo que se elabore para el efecto. Dicho instructivo fue publicado el 07 de enero de 2021 con el código IE-B.3.2.1-MED-02 "Criterios y requisitos para demostrar Bioequivalencia y Biodisponibilidad en Medicamentos de uso y consumo Humano" primera versión.

El instructivo (28) en su Art. 2 acerca del ámbito de aplicación de los medicamentos en general que requieran la presentación de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad indica que "para realizar la actualización de los principios activos que van a requerir presentar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad "in vivo", se considerará aquellos que se encuentren clasificados como de "ALTO RIESGO" por la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), los mismos que estarán presentes en el ANEXO 1 de

este instructivo y este anexo será actualizado conforme la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), actualice los principios activos considerados de “ALTO RIESGO” o cuando ARCSA lo considere necesario.”

Es decir que el Ecuador al igual que sus hermanos andinos se embarca en los estudios de equivalencia in vivo y se rigen a las regulaciones emitidas por las organizaciones pioneras mundiales. Sin embargo, dichos estudios deben llevarse a cabo en centros certificados o autorizados por las entidades regulatorias de cada país. En el caso de Ecuador no existe hasta el momento un centro de Bioequivalencia que se encuentre operativo y con los permisos respectivos. Tal como consta en la Normativa Sanitaria Bioequivalencia en Medicamentos Consumo Humano (25) en su Art. 11.- Los centros que realicen estudios de BE y BD deben cumplir con Buenas Prácticas Clínicas o Buenas Prácticas de BE y BD para lo cual la ARCSA inspeccionará conforme el instructivo que se elabore para el efecto.

Otro punto importante en los estudios de bioequivalencia in vivo es el investigador principal, de acuerdo con las normativas internacionales éste debe ser un profesional de la salud que acredite capacitación y conocimiento de las teorías farmacocinéticas, principalmente de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, así como también ser sometido a los comités de ética y de investigación de la institución responsable del estudio (3, 26). En contraste a la normativa del ARSCA en el cual no se especifica estos puntos, como se evidencia en la sección 6.1.3 acerca de la selección de los investigadores que menciona “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” (25, 28).

## **PAUTAS PARA DEMOSTRAR BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA**

### **Protocolos para estudios clínicos**

Los protocolos para estudios clínicos para un estudio de bioequivalencia (BE) deben estar firmado por el investigador y el patrocinador en mutuo acuerdo. Tanto el INVIMA Y ARCSA en sus respectivas resoluciones indican que “el protocolo y

sus anexos y/o apéndices debe indicar el objetivo del estudio y los procedimientos que se realizarán, así como los motivos del 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” (51, 52).

### **Estudios farmacocinéticos en humanos**

Son aquéllos en los que se determina la concentración del principio activo y/o metabolito activo (si aplica) en sangre total, suero o plasma en función del tiempo, y se calculan parámetros tales como área bajo la curva (AUC), concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima (T<sub>máx</sub>) entre otros, con la finalidad de demostrar la relación entre los niveles sanguíneos y la vía de administración, la dosis y la forma farmacéutica administrada. Estos estudios también podrán efectuarse en otros fluidos biológicos aceptables, siempre que éstos sean reflejo fiel y demostrable del comportamiento del principio activo (y/o su metabolito activo, si aplica) en la circulación sistémica (25, 27).

Estos estudios son particularmente aplicables a las formas farmacéuticas con principio(s) activo(s) administrados para ejercer un efecto sistémico. En el caso de productos administrados para obtener un efecto localizado en un órgano específico y que sigan un proceso de distribución en el sitio de aplicación, el estudio farmacocinético deberá demostrar el comportamiento del principio activo en los compartimientos del órgano, así como la ausencia de absorción sistémica significativa (29)

Los estudios farmacocinéticos están orientados a describir el comportamiento de un principio activo nuevo en una forma farmacéutica determinada, su interacción con las vías de ingreso al organismo y luego de haber ingresado (Estudios de Biodisponibilidad), y a demostrar la similitud del comportamiento farmacocinético de dos productos farmacéuticos, con él los mismos principios activos (Estudios de Bioequivalencia) (27, 29).

## **Diseño de los estudios farmacocinéticos**

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 (27, 28).

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 de preferencia cruzado realizado con voluntarios sanos.

En los diseños cruzados cada sujeto recibe el medicamento multifuente o genérico y el medicamento comparador en un orden aleatorio y debe haber un periodo de lavado adecuado 5 vidas medias del principio y/o del metabolito activo, entre la fase de administración del producto en evaluación y la del producto o sustancia de referencia (24, 25, 26, 29). Cabe señalar que, cuando no sea posible utilizar el diseño cruzado, éste podrá ser sustituido por uno de los grupos paralelos estadísticamente apropiados.

## **Selección de los sujetos**

El método de selección debe tratar de establecer la mayor homogeneidad posible de la muestra, de forma de reducir la selección de voluntarios sanos como sujetos del estudio, a menos que el principio activo produzca efectos adversos, farmacológicos o riesgos conocidos considerados como inaceptables, en cuyo caso, se podrán sustituir por pacientes con patología(s) dentro de las indicaciones propuestas para el producto (53).

Para el establecimiento de criterios, controles y parámetros, éstos deben tener claros criterios de inclusión y exclusión de los sujetos y un control de variables relevantes tales como régimen alimenticio, medicamentos concomitantes y demás controles clínicos.

Clasificar a los sujetos según su sexo, edad, peso y otras parámetros clínicos y paraclínicos apropiados. Se recomienda sujetos de cualquier sexo, a menos que el riesgo para la mujer en edad reproductiva sea considerado inaceptable, edades entre

18 y 55 años, con peso dentro del rango normal de acuerdo a las tablas demográficas aceptadas, sin historia de abuso de drogas o alcohol, y preferiblemente no fumadores (24, 25, 26, 29).

Monitorear parámetros clínicos que permitan registrar apropiadamente la aparición de eventos adversos, toxicidad o cualquier condición intercurrente y las medidas terapéuticas que fuesen necesarias (29).

### **Tamaño de la muestra**

Las normativas de ARCSA y INVIMA (25, 24) indican que 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 recluida 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 la normativa del INHRR (29) el tamaño de la muestra debe ser igual o mayor a la cantidad mínima de sujetos requeridos por el diseño estadístico seleccionado, determinado por el error de la varianza asociado a los parámetros primarios estudiados, con un nivel mínimo de significación de 0,05; con una desviación del producto de referencia que sea compatible con la bioequivalencia, seguridad y eficacia, y calculado con la fórmula de distribución muestral.

### **Estandarización del estudio**

El objetivo es minimizar la variabilidad debida a factores externos a los medicamentos. La estandarización de las condiciones 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 (30).

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.

### **Criterios para la aceptación de bioequivalencia**

#### **Razón de Áreas Bajo la Curva (AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-∞</sub>).**

El área bajo la curva de la concentración plasmática es la cantidad absorbida de un fármaco. 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).

El Intervalo de Confianza de 90% de estas razones debe encontrarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80.00 y 125.00 %). Si la ventana terapéutica es estrecha, este Intervalo de Confianza debe estrecharse a 90.00 - 111.11% (24, 25, 26, 29).

#### **Razón de C<sub>max</sub>**

C<sub>max</sub> es la concentración máxima que representa la exposición pico del principio activo (o metabolito) en el plasma, suero o sangre total entera. C<sub>max</sub> se consideran los parámetros más pertinentes para la evaluación de la bioequivalencia (BE).

La ampliación del intervalo debe estar especificada en el protocolo del estudio, la posibilidad de ampliar los criterios para la aceptación basado en la alta variabilidad intraindividual no aplica a AUC donde el intervalo de confianza debe permanecer en 80.00 – 125.00 independientemente de la variabilidad. Además, el grado de la ampliación se define basándose en la variabilidad intraindividual encontrada en el estudio de bioequivalencia utilizando bioequivalencia promedio escalada.

## **Tmax**

El análisis estadístico de Tmax (24, 25, 26, 29) se debe realizar si existe evidencia clínica documentada que contenga una acción rápida de la fracción activa o a su vez acerca de información sobre efectos adversos relacionados. Dadas las características de Tmax se debe utilizar un Intervalo de Confianza en las regulaciones de los países mantienen un 90% no paramétrico, el cual deberá ser clínicamente relevante. Para los datos transformados logarítmicamente debe estar dentro del intervalo de aceptación el límite inferior debe ser  $\geq 80.00\%$  cuando se redondea a dos cifras decimales y el límite superior debe ser  $\leq 125.00\%$  cuando se redondea a dos decimales.

## **Estudios de Metabolitos/ Isómeros**

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 (30, 31).

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 (32).

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% (30, 31).

Sin embargo, sí 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.

## **ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA IN VITRO**

Los estudios de equivalencia terapéutica in vitro o bioexención pueden basarse en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) ó en la proporcionalidad de dosis.

Las bioexenciones basadas en el SCB para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos que se presenten, deben contener los protocolos y reportes de los estudios de solubilidad, perfil de disolución y cuando corresponda estudios de permeabilidad, de acuerdo con lo señalado por la OMS. Las bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos, deben contener el/los reporte(s) del estudio de perfil de disolución de acuerdo a lo señalado por la OMS (30, 34).

El estudio de perfil de disolución se debe realizar con doce (12) unidades posológicas como mínimo, de por lo menos dos (2) lotes de fabricación, tanto del medicamento multifuente como del producto de referencia (30).

### **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)**

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, como se presenta en la Tabla 1(20, 54, 55):

*Tabla 1. Clasificación de fármacos de acuerdo con el SCB*

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
1	Alta	<b>Alta</b>
2	Baja	<b>Alta</b>
3	Alta	<b>Baja</b>
4	<b>Baja</b>	<b>Baja</b>



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 (21, 34).

Al momento de realizar la clasificación se deben conocer los límites a los que se hace referencia en cada uno de los casos, tanto para la solubilidad como para la permeabilidad y que se encuentran establecidos en las guías de la FDA y en el anexo 7 del informe 40 de la OMS. En la solubilidad se considera de alta cuando el fármaco en su mayor dosis es soluble en 250 mL ó a su vez en un medio acuoso en un rango de pH de 1.2 a 7.5 según FDA, y de 1.2 a 6.8, según la OMS y, en la permeabilidad se considera como altamente permeable, si la cantidad absorbida en humanos es mayor al 85%, según la OMS, y 90%, según la FDA. (22, 35)

En el Ecuador y Colombia se rigen a las normas presentadas por la OMS es decir alta solubilidad para un pH de 1.2 a 6.8 y 85% de absorción para una alta permeabilidad.

### **Disolución de medicamentos de fuentes múltiples en la bioexención basada en el SCB**

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" (35, 36).

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 37.1 grados centígrados. Y de disolución muy rápida cuando se

disuelve en 15 minutos, en ambos casos 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 (37):

- a. pH 1.2, solución de HCl o tampón;
- b. pH 4.5, tampón de acetato;
- c. pH 6.8, tampón de fosfato.

### **Bioexención basada en el SCB**

Para una bioexención fundamentada en el SCB se debe realizar los siguientes estudios (34, 38):

- a. La solubilidad y la permeabilidad intestinal del principio activo
- 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
- c. Los excipientes utilizados en la formulación
- d. Los riesgos de una decisión de bioexención incorrecta en términos del índice terapéutico e indicaciones clínicas para el principio activo

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.

### **Perfiles de disolución**

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 sustitua para ciertas categorías de medicamentos farmacéuticos administrados por vía oral (39, 56, 57).

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

multifunte o genérico frente a un medicamento comparador. Cabe señalar que, aunque las pruebas de disolución recomendadas en la Farmacopea Internacional 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 (39, 40, 58).

El objetivo principal del SCB es suministrar los criterios de disolución para bioexención de medicamentos multifunte o genéricos. Los medicamentos de formas de dosificación sólidas orales que tengan principios activos basadas en el SCB pueden ser elegibles para un bioexención bajo las siguientes condiciones (59, 60, 61):

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

### **Evaluación de Perfiles de disolución**

Los cálculos de disolución de dos medicamentos deben medirse en condiciones de prueba idénticas. Deben incluirse al menos tres puntos de tiempo los cuales van a ser los mismos para el comparador y el medicamento de prueba. En el muestreo los intervalos deben ser cortos (5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min) para medicamentos de liberación inmediata debido a que es primordial determinar si la forma farmacéutica se disuelve muy rápidamente y determinar si se debe calcular  $f_2$  (28,30,35).

En el caso de formas farmacéuticas de liberación extendida los puntos de tiempos deben cubrir toda la duración de la liberación esperada. Por lo que, además de los intervalos cortos, también en el muestreo deben establecerse intervalos largos (2, 3, 5, 8 y 12 horas) y los intervalos de prueba adicionales serían necesarios en caso de mayor duración de la liberación. En todos los casos para la evaluación de perfiles de disolución deben medirse como mínimo en tres medios de pH que cubran el rango fisiológico, es decir, incluir ácido clorhídrico pH 1.2, tampón pH 4.5 y tampón pH 6.8, siempre se recomienda utilizar tampones farmacopeicos internacionales (30,41,42)

Si el medicamento comparador y de prueba muestran una disolución de más del 85% en 15 minutos, los perfiles serán considerados como similares y no se requieren cálculos. De no cumplirse esto en la siguiente tabla 2 se enlistan los puntos que deben ser considerados para la evaluación de los perfiles de disolución (28,30,35,41,42).

*Tabla 2. Consideraciones para la evaluación de los perfiles de disolución*

1	Calcular la similitud de los perfiles de disolución comparativos mediante la siguiente ecuación que define un factor de similitud ( $f_2$ ) Donde; R, y 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:
2	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);
3	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):
4	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%:
5	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;
6	Cuando se comparan cápsulas de liberación extendida de micro gránulos, donde las diferentes concentraciones han sido obtenidas únicamente ajustando el número de micro gránulos que contienen el principio activo, una condición (por lo general la condición de liberación) será suficiente;
7	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.

### **Bioexenciones basadas en la proporcionalidad de dosis**

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 (33,38).

Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá realizar conforme a la formulación de los medicamentos, los estudios varían para comprimidos de liberación inmediata, retardada y extendida (38, 43)

## **Enfoque de la investigación**

La presente investigación tiene un enfoque cualitativo debido a que se basa en la recolección de datos de las guías técnica de bioequivalencia y biodisponibilidad de los países de la región andina.

### **MODALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN.**

El trabajo de investigación es bibliográfico documental.

### **TIPO DE INVESTIGACIÓN.**

El presente trabajo de investigación es de tipo no experimental con un diseño analítico de tipo descriptivo retrospectivo.

### **POBLACIÓN Y MUESTRA.**

La población de esta investigación se considera a Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia que conforman los países de la región andina en un periodo de estudio de los últimos 10 años, la muestra seleccionada es de 4 normativas de biodisponibilidad y bioequivalencia.

### **HIPÓTESIS**

Los alcances de la Legislación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia en Ecuador no se encuentran actualizada en comparación a Legislación de la Región Andina

### **TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.**

Para el desarrollo de la investigación se utilizó la técnica del metaanálisis cualitativo. Por consiguiente, se realizó una búsqueda estructurada y exhaustiva en fuentes bibliográficas primarias a través de internet, así como también las respectivas resoluciones en las páginas oficiales de cada país de la región andina con el fin de obtener todos los datos necesarios para cumplir con el estudio propuesto.

### **VALIDEZ Y CONFIABILIDAD.**

La validez de esta herramienta de recolección de datos es validada con artículos científicos, tesis y otros estudios realizados sobre biodisponibilidad y bioequivalencia.

## Análisis e interpretación de resultados

En el estudio realizado de la legalización de la biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos en países de región andina Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia se ha revisado y extraído la información de los documentos, resoluciones y normativas actualizados y aprobados por las respectivas institución de cada país de la región, la cual se presenta estructurada en las tablas del 4 al 8 y el resultado del estudio comparativo sobre la realidad de los países en el cumplimiento de las guías de biodisponibilidad y bioequivalencia se muestran en la tabla № 9.

*Tabla 4. Análisis de las normativas de biodisponibilidad y bioequivalencia de Venezuela*

	<b>VENEZUELA-INHRR.</b> Normas Venezolanas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos Resolución № 212 del 14 de agosto de 2006.
<b>Generalidades</b>	En ejercicio de las atribuciones que me confiere el Decreto N.º 3.263 de fecha 20 de noviembre de 2004, publicado en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela 38.070 de fecha 22 de noviembre de 2004 y de conformidad con lo dispuesto en los artículos 63 y 76 ordinales 2º y 8º de la Ley Orgánica de la Administración Pública en concordancia con el artículo 5 de la Ley Orgánica de Salud.
<b>Definiciones</b>	Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Estudio de Bioequivalencia, Centro Especializado en Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (CEEB), Etapa Clínica en Estudios de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia, Etapa Bioanalítica de Medicamentos en Estudios de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia, Etapa de Análisis Estadístico en Estudios de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia, Unidades Especiales para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UEEB), Unidades Clínicas para Estudios de Biodisponibilidad y



	<p>Bioequivalencia (UCEB), Unidades Bioanalíticas para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UBAEB), Unidades de Análisis Estadístico para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UAEB), Unidades Especiales Contratadas para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (UECEB), Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).</p>
<p><b>Estudios In-Vivo</b></p>	<p>a) Biodisponibilidad.</p> <p>a.1) Se evalúa la biodisponibilidad in vivo de un producto de acción sistémica, no intravenoso, al estudiar los parámetros farmacocinéticos del principio activo (y/o metabolitos activos) administrado bajo una forma farmacéutica y vía de administración determinada, y comparando estos con los de un material de referencia.</p> <p>a.2) El material de referencia utilizado debe ser una solución acuosa de la sustancia activa químicamente pura y caracterizada, administrada por vía intravenosa, oral o por la vía propuesta para el producto, siguiendo este orden de prioridad.</p> <p>b) Bioequivalencia.</p> <p>b.1) A los efectos de esta Norma, la bioequivalencia deberá ser demostrada entre aquellos productos equivalentes farmacéuticos o aquéllos que difieren en su forma, éster o complejo, o en su vía de administración y el producto de referencia</p>
	<p>b.2) Se considera que existe bioequivalencia entre el producto en evaluación y el producto de referencia cuando, administrados en igualdad de dosis molares (únicas o múltiples) y condiciones experimentales, no hay diferencias significativas en su velocidad promedio de absorción y grado de disponibilidad, determinados por la comparación de parámetros cuantificables (concentración plasmática del principio activo, tasas de excreción urinaria, efectos farmacológicos, etc.), según proceda.</p> <p>c) Se considera que un producto en evaluación que difiere del producto de referencia en su velocidad promedio de absorción, pero no en su grado de</p>

	<p>disponibilidad, es bioequivalente siempre que esta diferencia sea intencional y no sea esencial para alcanzar concentraciones efectivas en su uso crónico y se consideremédicamente insignificante para ese producto en particular. En este caso, esta información debe ser declarada al gremio médico.</p>
<p><b>Sujetos</b></p>	<p>a.4) Sujetos:</p> <p>a.4.1) El método de selección debe tratar de establecer la mayor homogeneidad posible de la muestra, de forma de reducir la selección de voluntarios sanos como sujetos del estudio, a menos que el principio activo produzca efectos adversos, farmacológicos o riesgos conocidos considerados como inaceptables, en cuyo caso, se podrán sustituir por pacientes con patología(s) dentro de las indicaciones propuestas para el producto.</p> <p>a.4.2) Establecimiento de criterios, controles y parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Claros criterios de inclusión y exclusión de los sujetos.</li> <li>- Control de variables relevantes tales como régimen alimenticio, medicamentos concomitantes, etc.</li> <li>- Parámetros clínicos y paraclínicos apropiados que permiten clasificar a los sujetos según su sexo, edad, peso y otras características específicas. Idealmente y siempre que sea posible, se recomienda sujetos de cualquier sexo, amenos que el riesgo para la mujer en edad reproductiva sea considerado inaceptable, edades entre 18 y 5 años, con peso dentro del rango normal de acuerdo a las tablas demográficas aceptadas, sin historia de abuso de drogas o alcohol, y preferiblemente no fumadores.</li> <li>- Monitoreo de parámetros clínicos que permitan registrar apropiadamente la aparición de eventos adversos, toxicidad o cualquier condición intercurrente y las medidas terapéuticas que fuesen necesarias.</li> </ul>

<p><b>Diseño</b></p>	<p>a.3) Diseño:</p> <p>a.3.1) Deberá ser aleatorio, comparativo, doble ciego y preferiblemente cruzado, entre la formulación a ser evaluada y la de referencia.</p> <p>a.3.2) En los diseños cruzados debe haber un periodo de lavado adecuado 5 vidas medias del principio y/o del metabolito activo, entre la fase de administración del producto en evaluación (sic) y la del producto o sustancia de referencia. Como alternativa sin periodo de lavado en diseños de dosis múltiple, los sujetos son dosificados con una de las dos formas farmacéuticas y en el estado estable se sustituye la forma farmacéutica original por la otra forma a ser evaluada.</p> <p>a.3.3) En caso de que, justificadamente, no sea posible utilizar el diseño cruzado, éste podrá ser sustituido por uno de los grupos paralelos.</p> <p>a.3.4) Igualmente, si no pudiese utilizarse el diseño doble-ciego, éste podrá ser sustituido por uno ciego simple debidamente controlado y justificado.</p>
<p><b>Estandarización del estudio</b></p>	<p>Sin información oficial disponible.</p>
<p><b>Toma de muestra</b></p>	<p>a.7) Muestra biológica:</p> <p>a.7.1) El tipo de muestra debe corresponder a la metodología analítica, diseño seleccionado y al patrón cinético seguido por el principio activo.</p> <p>a.7.2) Tiempo de toma de las muestras: Los intervalos entre las tomas de las muestras y el tiempo total de las tomas, debe permitir una estimación adecuada de <math>C_{max}</math>, <math>T_{max}</math> y debe extenderse por un periodo suficiente que cubra al menos un 80% del ABC 0-.</p> <p>En caso de estudios de dosis múltiples, además de lo anteriormente descrito, la toma de las muestras debe incluir un periodo de muestreo adicional, luego de alcanzar el estado estable, que permita realizar una comparación objetiva entre el comportamiento farmacocinético de una dosis única y el de la misma dosis en el estado estable.</p> <p>a.7.3) Manejo de la muestra: Se debe indicar el tratamiento de las muestras evaluadas y su conservación.</p>

<p><b>Etapa analítica</b></p>	<p>b.6) Metodología analítica:</p> <p>b.6.1) Debe describirse detalladamente el método analítico a utilizar.</p> <p>b.6.2) La metodología analítica debe haber sido validada adecuadamente (precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad).</p> <p>b.6.3) Cuando el efecto se comporte como variable continua, éste se debe describir en forma similar a lo exigido en los estudios farmacocinéticos, según aplique (Ej., efecto y tiempo máximo, duración dosis única vs. Dosis en estado estable). En cualquier caso, la selección de los parámetros debe justificarse adecuadamente.</p> <p>) El método estadístico deberá seguir principios similares a los señalados en los ensayos farmacocinéticos. En caso de efectos y/o principios activos que presenten variaciones muy estrechas, muy amplias o asimétricas, los límites estadísticos de equivalencia deberán ser ajustados individualmente, según el caso.</p>
<p><b>Parámetros farmacocinéticos a valorar</b></p>	<p>a) Estudios farmacocinéticos en humanos:</p> <p>Son aquéllos en los que se determina la concentración del principio activo y/o metabolito activo (si aplica) en sangre total, suero o plasma en función del tiempo, y se calculan parámetros tales como área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C<sub>máx</sub>) y tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima (T<sub>máx</sub>) entre otros, con la finalidad de demostrar la relación entre los niveles sanguíneos y la vía de administración, la dosis y la forma farmacéutica administrada.</p> <p>Estos estudios también podrán efectuarse en otros fluidos biológicos aceptables, siempre que éstos sean reflejo fiel y demostrable del comportamiento del principio activo (y/o su metabolito activo, si aplica) en la circulación sistémica. Estos estudios son particularmente aplicables a las formas farmacéuticas con principio(s) activo(s) administrados para ejercer un efecto sistémico.</p>

<p><b>Análisis estadístico</b></p>	<p>Método estadístico</p> <p>Para ensayos de Bioequivalencia debe estar basado en una prueba de dos colas demostrando equivalencia de <math>\pm 20\%</math> o en dos pruebas de una sola cola, una demostrando equivalencia mayor al 80% y otra, con equivalencia menor al 125%. En ambas alternativas, el nivel de significación será de 0,05.</p> <p>Para ABC y <math>C_{m\acute{a}x}</math> se acepta hasta un rango de 80-125% para intervalos de confianza del 90%.</p> <p>El valor de <math>T_{m\acute{a}x}</math> será determinante en aquellos casos en los que se requiera una rápida absorción o efecto, o cuando la velocidad de absorción esté relacionada con la aparición de efectos adversos y se acepta un rango de 80-120% para intervalos de confianza del 90%.</p> <p>En caso de principios activos con rango terapéutico estrecho, el margen de aceptación de las variaciones del ABC será más reducido y determinado individualmente.</p>
<p><b>Criterios de aceptación</b></p>	<p>Diseño Estadístico y Aceptación de bioequivalencia:</p> <p>c.5.1) La Selección del diseño y el intervalo de confianza deberán justificarse individualmente en todos los casos, tratando de ajustarse a diseños ciegos de grupos paralelos, con pruebas a dos colas e intervalos de confianza del 95%.</p> <p>c.5.2) En caso de que el punto final seleccionado sólo permita determinar si el producto evaluado tiene un efecto menor que el de referencia, el diseño estadístico se realizará siguiendo un modelo con intervalo de confianza para una sola cola.</p> <p>c.5.3) Si fuese necesario se debe incluir un placebo siguiendo los estudios farmacocinéticos.</p> <p>c.5.4) El rango de aceptación de bioequivalencia dependerá de la enfermedad estudiada, de las condiciones clínicas de los sujetos, del punto final seleccionado, etc., debiendo ajustarse al diseño estadístico.</p> <p>La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, oída la opinión del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, elaborará el manual o guía de funcionamiento y certificación oficial de los centros especializados para la realización de los estudios de BD/BE. .</p>

<b>Casos especiales</b>	Sin información oficial disponible.
<b>Metabolito S/Isómeros</b>	Sin información oficial disponible.
<b>Muestras Dereserva</b>	Sin información oficial disponible.
<b>Medicamentos para bioequivalencia</b>	Listado Nacional de Principios Activos que requieren Estudios de Bioequivalencia, contienen 87 principios activos de acuerdo con la Comisión de Bioequivalencia - marzo 2016. Además, todos aquellos principios activos que la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos considere. (Ver anexo)
<b>Medicamentos para referencia</b>	Listado Nacional de los productos de referencia de acuerdo con la Comisión de Bioequivalencia – febrero 2016. (Ver anexo)
<b>Centros y unidades autorizadas</b>	Laboratorio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad del Departamento de Química Medicinal del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC): Autorizado como unidad Bioanalítica para estudios de bioequivalencia, desde el mes de junio del 2014

Tabla 5. Análisis de las normativas de biodisponibilidad y bioequivalencia de Colombia

	<p style="text-align: center;"><b>COLOMBIA-INVIMA.</b></p> <p style="text-align: center;">Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos Resolución 1400 de 2001</p> <p style="text-align: center;">Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos Resolución 1124 de 2016</p>
<p><b>Generalidades</b></p>	<p>La presente resolución tiene por objeto establecer la Guía de Presentación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE); los requisitos que deben cumplir las instituciones interesadas en desarrollar los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE); y definir los medicamentos que serán objeto de presentación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).</p>
<p><b>Definiciones</b></p>	<p>Alternativas farmacéuticas, Bioexención, Ensayo de disolución para equivalencia in vitro, Ensayo de disolución in vitro para control de calidad, Equivalencia farmacéutica, Equivalencia terapéutica, Producto de referencia, Producto farmacéutico innovador, Productos farmacéuticos multifuente, Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.</p>
<p><b>Estudios in-vivo</b></p>	<p>Además de los medicamentos definidos por el INVIMA cuando lo considere pertinente por sus características de alto riesgo, tales como; toxicidad, margen terapéutico estrecho y comportamiento farmacocinético, previo concepto y sustentación científica de la Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos. A continuación, se presentan algunos ejemplos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica;</li> <li>b. Productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar sistémicamente</li> </ol>

	<p>(tal como parches transdérmicos, supositorios, goma de mascar de nicotina, el gel de testosterona y anticonceptivos insertados en la piel);</p> <p>c. c. Los productos farmacéuticos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente;</p> <p>d. d. Productos de combinación de dosis fija con acción sistémica (FDC), en el que al menos uno de los IFA requiere un estudio in vivo</p> <p>e. Los productos farmacéuticos 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.</p>
<p><b>Sujetos</b></p>	<p>Sujetos/participantes:</p> <p>a. Número de sujetos: 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 IFA. 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.</p> <p>b. 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)</p> <p>c. 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</p>



	<p>deben ser incluidas en el protocolo de estudio. La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable.</p> <p>d. Selección de los sujetos: En general se deben realizar con voluntarios sanos. En el protocolo del estudio se deben establecer criterios claros para la inclusión y la exclusión. Generalmente los sujetos deben estar entre los 18 y los 55 años 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.</p> <p>e. Monitoreo de la salud de los sujetos durante el estudio: Antes, durante y después del estudio debe llevarse a cabo el monitoreo de los participantes bajo la supervisión de un médico calificado con licencia en el país.</p> <p>f. Consideraciones para fenotipificación genética: La fenotipificación de la actividad metabólica puede ser importante para los estudios de IFAs con altas tasas de aclaramiento que son metabolizados por enzimas sujetas a polimorfismo genético. 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.</p>
<p><b>Diseño</b></p>	<p>Los estudios de bioequivalencia (BE) están diseñados para comparar el desempeño in vivo de un producto multifuente con el de un producto de referencia. Tales estudios sirven para dos propósitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como sustituto (subrogado) de la evidencia clínica de la seguridad y la eficacia del producto multifuente;</li> <li>• Como una medida in vivo de calidad farmacéutica.</li> </ul> <p>El diseño del estudio debe maximizar la sensibilidad para detectar cualquier diferencia entre los productos, 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 producto multifuente y un producto de referencia, el diseño más común corresponde a uno de dos períodos, de dos secuencias, de dosis única, aleatorizado y cruzado realizado con voluntarios sanos. En este diseño cada sujeto recibe el producto multifuente y el producto de referencia en un</p>

	orden aleatorio.
<b>Estandarización de estudio</b>	<p>La estandarización de las condiciones de estudio es importante para minimizar la variabilidad debida a factores externos a los productos farmacéuticos. 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.</p> <p>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).</p> <p>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 producto de estudio se va a administrar.</p>
<b>Recolección de muestra</b>	<p>En circunstancias normales la sangre debe ser el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones del IFA. En la mayoría de los casos, el IFA o sus metabolitos son determinados en suero o plasma. Si no es posible medir el IFA en la sangre, plasma o suero, el IFA 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.</p> <p>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</p>

<p><b>Etapa analítica</b></p>	<p>Las características principales de un método bioanalítico que son esenciales para garantizar la aceptabilidad del desempeño y la fiabilidad de los resultados analíticos son: •selectividad; • límite inferior de cuantificación; • la función de respuesta y el rango de calibración (desempeño de la curva de calibración); • exactitud; • precisión; • efecto de la matriz; • estabilidad del analito(s) en la matriz biológica; • 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.</p>
<p><b>Parámetros farmacocinéticos a valorar</b></p>	<p>Para los estudios de dosis única, los siguientes parámetros deben ser medidos o calculados:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Área bajo la curva de concentración-tiempo en sangre, plasma o suero desde tiempo cero hasta el tiempo t (AUC<sub>0-t</sub>), donde t es el último punto de muestreo con una concentración medible del IFA 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);</li> <li>C<sub>max</sub> es la concentración máxima que representa la exposición pico del IFA (o metabólito) en el plasma, suero o sangre total entera. Por lo general, AUC<sub>0-t</sub> y C<sub>max</sub> se consideran los parámetros más pertinentes para la evaluación de la bioequivalencia (BE). Además, se recomienda que se estimen los siguientes parámetros:</li> <li>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<sub>0-∞</sub>),</li> <li>T<sub>max</sub> es el tiempo después de la administración del PFT en la que C<sub>max</sub> se observa. Para obtener información adicional de los parámetros de eliminación se pueden calcular: t<sub>1/2</sub>: es la vida media en el plasma (suero, sangre completa).</li> </ol> <p>Para los estudios de dosis múltiples realizados con productos de liberación modificada, se deben calcular los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AUC<sub>T</sub> es AUC en uno de los intervalos de dosificación (r) en estado estacionario;</li> <li>C<sub>max</sub>; • C<sub>min</sub> es la concentración al final de un intervalo de dosificación;</li> <li>fluctuación pico-valle es la diferencia porcentual entre C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub>.</li> </ul>

<p><b>Análisis estadístico</b></p>	<p>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 (multifuentes/referencia) para los parámetros farmacocinéticos en consideración y llevando a cabo dos ensayos de una cola en un nivel de significación del 5%. Para establecer bioequivalencia (BE), el intervalo de confianza calculado debe caer dentro del límite preestablecido de bioequivalencia (BE).</p> <p>Todos los parámetros farmacocinéticos dependientes de la dosis (por ejemplo, AUC y C<sub>max</sub>) deben transformarse logarítmicamente y ser analizados mediante análisis de varianza (ANOVA). Normalmente, el modelo ANOVA debe incluir la formulación, período, secuencia y factores dependientes de los sujetos.</p>
<p><b>Rangos de aceptación</b></p>	<p>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 IFA posee un índice terapéutico estrecho (NTI) el rango de aceptación de bioequivalencia (BE) debe restringirse de 90,00 a 111,11%. El mismo criterio se aplica al parámetro AUC en estudios de dosis múltiples y para AUC parciales cuando sean necesarias para la realización de ensayos comparativos de un producto de liberación modificada.</p> <p>Relación de C<sub>max</sub>: 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 C<sub>max</sub>.</p> <p>Diferencia para T<sub>max</sub>: La evaluación estadística de t<sub>max</sub> sólo tiene sentido si hay información clínicamente relevante de que el IFA tiene un inicio de acción rápido, o si existe preocupación sobre los efectos adversos.</p>
<p><b>Casos especiales</b></p>	<p>Consideraciones especiales</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Productos de combinación en dosis fijas (CDF)</li> <li>b. Variaciones clínicas importantes en biodisponibilidad (BD)</li> </ol>

	c. Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables
<b>Metabolito s/isómeros</b>	<p>En casos raros puede ser necesario medir las concentraciones de un metabolito activo primario en lugar de las del IFA si las concentraciones del IFA 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.</p> <p>Es importante decidir de antemano y registrar en el protocolo del estudio, cuáles entidades químicas se analizarán (IFA o metabolito) en las muestras, e identificar el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar bioequivalencia (BE).</p>
<b>Muestras de reserva</b>	Sin información oficial disponible.
<b>Medicamentos para bioequivalencia y productos de referencia</b>	“ Listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (be) con sus respectivos productos de referencia”, contienen 90 IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo) con el respectivo producto comparador de referencia, vigente desde 1 de abril de 2016. (Ver anexo)
<b>Centros y unidades</b>	Se aceptarán estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por el INVIMA ó en centros certificados por aquellas
<b>Autorizadas</b>	Agencias Sanitarias que certifique la Organización Panamericana de la Salud —OPS— como Agencias de Referencia Nacional nivel IV.
<b>Medicamentos para bioequivalencia de acuerdo Con el scb</b>	Sistema de clasificación biofarmacéutica para los principios activos que deben presentar estudios de bioequivalencia de acuerdo con el anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016. (ver anexo)

Tabla 6. Análisis de las normativas de biodisponibilidad y bioequivalencia de Ecuador

	<p style="text-align: center;"><b>ECUADOR-ARCSA.</b>  <b>NORMATIVA SANITARIA BIOEQUIVALENCIA EN</b>  <b>MEDICAMENTOS CONSUMO</b>  <b>HUMANOResolución ARCSA-DE-015-2018-JCGO.</b></p>
<b>Generalidades</b>	<p>La presente normativa técnica sanitaria tiene por objeto establecer 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).</p>
<b>Definiciones</b>	<p>Alternativas farmacéuticas, Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Bioexención, Equivalencia farmacéutica, Equivalencia terapéutica, Estudio para establecer equivalencia terapéutica, Medicamento genérico, Medicamento comparador, Medicamentos multifuente, Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, Centro o institución de investigación para Bioequivalencia / Biodisponibilidad</p>
<b>Estudios In-Vivo</b>	<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica;</li> <li>b. Productos farmacéuticos no orales y no</li> </ol>

	<p>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);</p> <p>c. c. Los productos farmacéuticos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente;</p> <p>d. d. Productos de combinación de dosis fija con acción sistémica (FDC), en el que al menos uno de los IFA requiere un estudio in vivo</p> <p>e. Los productos farmacéuticos 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.</p>
<p><b>Sujetos</b></p>	<p>Sujetos/participantes:</p> <p>a. Número de sujetos: 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 IFA. 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.</p> <p>b. 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)</p> <p>c. 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,</p>

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.

- d. Selección de los sujetos: En general se deben realizar con voluntarios sanos. En el protocolo del estudio se deben establecer criterios claros para la inclusión y la exclusión. Generalmente los sujetos deben estar entre los 18 y los 55 años 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.
- e. Monitoreo de la salud de los sujetos durante el estudio: 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.
- f. Consideraciones para fenotipificación genética: La fenotipificación de la actividad metabólica puede ser importante para los estudios de IFAs con altas tasas de aclaramiento que son metabolizados por enzimas sujetas a polimorfismo genético. 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.



<p><b>Diseño</b></p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como sustituto (subrogado) de la evidencia clínica de la seguridad y la eficacia del producto multifuente;</li> <li>• Como una medida in vivo de calidad farmacéutica.</li> </ul> <p>El diseño del estudio debe maximizar la sensibilidad para detectar cualquier diferencia entre los productos, 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 y el medicamento comparador en un orden aleatorio.</p>
<p><b>Estandarización del estudio</b></p>	<p>La estandarización de las condiciones de estudio es importante para minimizar la variabilidad debida a factores externos a los productos farmacéuticos. La estandarización de las condiciones de los diferentes periodos 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.</p> <p>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).</p> <p>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 producto de estudio se va a administrar.</p>

<p><b>Recolección muestra</b></p>	<p>En circunstancias normales la sangre debe ser el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones del IFA. En la mayoría de los casos, el IFA o sus metabolitos son determinados en suero o plasma. Si no es posible medir el IFA en la sangre, plasma o suero, el IFA 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</p>
<p><b>Etapa analítica</b></p>	<p>Las características principales de un método bioanalítico que son esenciales para garantizar la aceptabilidad del desempeño y la fiabilidad de los resultados analíticos son: • selectividad; • límite inferior de cuantificación; • la función de respuesta y el rango de calibración (desempeño de la curva de calibración); • exactitud; • precisión; • efecto de la matriz; • estabilidad del analito(s) en la matriz biológica; • 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.</p>
<p><b>Parámetros farmacocinéticos a valorar</b></p>	<p>Para los estudios de dosis única, los siguientes parámetros deben ser medidos o calculados:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Área bajo la curva de concentración-tiempo en sangre, plasma o suero desde tiempo cero hasta el tiempo t (AUC<sub>0-t</sub>), donde t es el último punto de muestreo con una concentración medible del IFA 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);</li> <li>b. C<sub>max</sub> es la concentración máxima que representa la exposición pico del IFA (o metabolito) en el plasma, suero o sangre total entera. Por lo general, AUC<sub>0-t</sub> y C<sub>max</sub> se consideran los parámetros más pertinentes para la evaluación de la bioequivalencia (BE). Además, se recomienda que se estimen los siguientes parámetros:</li> <li>c. El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el</li> </ol>

	<p>tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0-00),</p> <p>d. T<sub>max</sub> es el tiempo después de la administración del PFT en la que C<sub>max</sub> se observa. Para obtener información adicional de los parámetros de eliminación se pueden calcular: t<sub>1/2</sub>: es la vida media en el plasma (suero, sangre completa).</p> <p>Para los estudios de dosis múltiples realizados con productos de liberación modificada, se deben calcular los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AUC<sub>T</sub> es AUC en uno de los intervalos de dosificación (τ) en estado estacionario;</li> <li>• C<sub>max</sub>; • C<sub>min</sub> es la concentración al final de un intervalo de dosificación;</li> <li>• fluctuación pico-valle es la diferencia porcentual entre C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub>.</li> </ul>
<p><b>Análisis estadístico</b></p>	<p>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 (multifactorial 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 preestablecido de bioequivalencia (BE).</p> <p>Todos los parámetros farmacocinéticos dependientes de la dosis (por ejemplo, AUC y C<sub>max</sub>) deben transformarse logarítmicamente y ser analizados mediante análisis de varianza (ANOVA). Normalmente, el modelo ANOVA debe incluir la formulación, período, secuencia y factores dependientes de los sujetos.</p>

<p><b>Rangos de aceptación</b></p>	<p>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 IFA posee un índice terapéutico estrecho (NTI) 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 producto de liberación modificada.</p> <p>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.</p> <p>Diferencia para Tmax: La evaluación estadística de tmax sólo tiene sentido si hay información clínicamente relevante de que el IFA tiene un inicio de acción rápido, o si existe preocupación sobre los efectos adversos.</p>
<p><b>Casos especiales</b></p>	<p>Consideraciones especiales</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Productos de combinación en dosis fijas (CDF)</li> <li>Variaciones clínicas importantes en biodisponibilidad (BD)</li> <li>Ingredientes farmacéuticos activos altamente variables</li> </ol>
<p><b>Metabolitos/ isómeros</b></p>	<p>En casos raros puede ser necesario medir las concentraciones de un metabolito activo primario en lugar de las del IFA si las concentraciones del IFA 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.</p> <p>Es importante decidir de antemano y registrar en el protocolo del estudio, cuáles entidades químicas se analizarán (IFA o metabolito) en las muestras, e identificar el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar bioequivalencia (BE).</p>
<p><b>Muestras de reserva</b></p>	<p>Sin información oficial disponible.</p>

<b>Medicamentos para bioequivalencia</b>	"Lista de principios activos que deben presentar estudios de bioequivalencia", contienen 16 principios activos que deben presentar bioequivalencia in vivo y 17 que deben presentarlos in vitro, vigente desde 7 de enero de 2021. (Ver anexo)
<b>Medicamentos Referencias / comparadores</b>	"Lista de medicamentos comparadores para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad", contienen 33 principios activos con su respectiva marca comercial y fabricante. (Ver anexo)
<b>Centros y unidades autorizadas</b>	Los centros que realicen estudios de BE y BD deben cumplir con Buenas Prácticas Clínicas o Buenas Prácticas de BE y BD para lo cual la ARCSA inspeccionará conforme el instructivo que se elabore para el efecto ó en centros certificados y/o reconocidos por los países cuyas agencias reguladoras de medicamentos sean calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional, y por países tales como: Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Japón, países miembros de la Unión Europea, y la República de Corea del Sur.
<b>Medicamentos para bioequivalencia de acuerdo con el scb</b>	Sin información oficial disponible.

Tabla 7. Análisis de las normativas de biodisponibilidad y bioequivalencia de Perú

	<p style="text-align: center;"><b>PERÚ-DIGEMID.</b></p> <p style="text-align: center;">LEY GENERAL DE SALUD DE N° 26842-1997 (32),POLÍTICA DE MEDICAMENTOS DEL 2004 (33). DS N° 001-09-SA (34), PROYECTO DE REGLAMENTO DE BIOEQUIVALENCIA BE (35).</p>
<p><b>Generalidades</b></p>	<p><b>OBJETIVOS</b> Establecer las condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de equivalencia para demostrarequivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuente, en concordancia con las recomendaciones internacionalmente vigentes.</p> <p>Específicos: Establecer los criterios técnicos para realizar estudios de Bioequivalencia entre medicamentos. Establecerlos criterios técnicos para demostrar equivalencia terapéuticaentre medicamentos mediante estudios invitro.</p>
<p><b>Definiciones</b></p>	<p>Alternativa farmacéutica, Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Bioexención, Biolote, Centro de investigación Analítica,Centro de investigación Clínica,Estudios de equivalencia, Estudios de bioequivalencia, Equivalentes farmacéuticos, Equivalentes terapéuticos, Entidad deInvestigación, Farmacocinética lineal, Ingrediente farmacéutico activo(IFA),Matriz biológica, Polimorfo, Perfil de Disolución, Periodo delavado, Medicamentos de uso crítico, Medicamentos de alta variabilidad farmacocinética, Líder del mercado, Producto de referencia o comparador, Producto farmacéuticointercambiable, Intercambiabilidad, Producto innovador, Productos multifuente, Pro fármaco Sistema de Clasificación Biofarmacéutica(SCB),Sujeto en investigación, Patrocinador, Riesgo sanitario alto, Riesgo sanitario intermedio, Riesgo sanitario bajo, Ventana terapéutica.</p>

<b>Sujetos</b>	<p>Número de sujetos: El número de sujetos siempre deberá ser justificado por el patrocinador y no debe ser menor de doce (seis sujetos en cada secuencia). En el protocolo debe figurar su cálculo, fórmula o método utilizado y especificarla variabilidad intraindividual, la máxima diferencia a ser detectada (20%; 0,20), el nivel de significancia de 95% (error de Tipo I o Alfa =0,05) y la potencia al 80% (error tipoII o Beta=0,20).</p> <p>Pérdidas y retiros: En los estudios de bioequivalencia, se deberá incorporar un número adecuado de sujetos, considerando las posibles pérdidas y retiros. Las pérdidas no deben ser reemplazadas. Los retiros de los sujetos y sus razones deben constar en el informe final.</p>
----------------	---

## Diseño

Diseño del estudio: Estudio de dos secuencias (TR/RT), dos períodos, dos tratamientos (T/R), cruzado, al azar, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado (igual número de sujetos en cada secuencia) en sujetos sanos.

Se pueden adoptar otros diseños bien establecidos y estadísticamente apropiados, los que deben ser justificados por el patrocinador.

El período de lavado debe ser igual en todos los sujetos y su duración será de por lo menos 5 veces la vida media del IFA. En la evaluación pre-dosis, particularmente en el segundo período, no debe haber trazas de la dosis anterior o estas deben ser menores al 5% de la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) obtenida en el primer período. Si un voluntario posee valores pre-dosis por encima del 5% de  $C_{m\acute{a}x}$ , debe ser excluido del estudio.

Diseños alternativos: Para medicamentos administrados en sujetos sanos a dosis usuales, que son muy potentes y tóxicos debido a que pueden causar reacciones adversas serias o que se requiera altas dosis, se recomienda utilizar la menor dosis. Sin embargo, si la farmacocinética de la dosis menor no es proporcional a la dosis mayor o si el IFA presenta problemas de solubilidad, no es apropiado extrapolar los resultados de bioequivalencia de las dosis menores a las altas.

Para medicamentos administrados en sujetos sanos que muestren un efecto farmacológico inaceptable, podría requerirse realizar los estudios en pacientes voluntarios (en condición estable de su enfermedad durante todo el estudio), mediante diseños: de grupos paralelos, de dosis múltiples, del estado estacionario, cruzados; los que deberán ser justificadas por el patrocinador.

Para medicamentos de alta variabilidad el diseño más adecuado es el diseño replicado de dos secuencias (TR/RT) y cuatro períodos.

IFA con vida media larga (> 24 hrs.)

Se puede realizar un estudio cruzado de dosis única, siempre que el período de lavado sea adecuado (mínimo cinco vidas medias del IFA o su(s))



metabolitos) y no exceda de tres a cuatro semanas. Si el estudio cruzado resulta problemático por el excesivo periodo de lavado, puede recurrirse a un diseño de grupos paralelos.

En ambos diseños los tiempos de recolección de las muestras deben ser los apropiados para asegurar el tránsitogastrointestinal completo (entre 2 y 3 días) del producto farmacéutico y la absorción del IFA; siendo la recolección de muestras sanguíneas hasta las 72 horas, a menos que periodos menores sean justificados.

Estudios de dosis múltiples: Son de utilidad cuando el IFA es muy potente o tóxico para ser administrado a voluntarios sanos aun en dosis única. Por lo que se recomienda realizar un estudio cruzado de dosis múltiples en pacientes sin interrumpir el tratamiento. Los resultados pueden ser evaluados sobre parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, pero debe tenerse en cuenta que estos últimos requieren, en general un mayor número de pacientes. En estos estudios, la dosificación será la establecida en el inserto del producto de referencia y el período de lavado será no menor a tres vidas medias (tres veces el tiempo de vida media terminal).

Estos estudios se aplican también en IFA que presentan una cinética no lineal al estado estacionario, cuando la sensibilidad del método no permite caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético después de la administración de dosis única y para formas farmacéuticas de liberación extendida con tendencia a la acumulación.

Medicamentos de liberación modificada:

Comprenden a los medicamentos de liberación retardada y liberación extendida (conocidos como liberación controlada, liberación prolongada y liberación sostenida).

Todos los medicamentos de liberación modificada deben presentar datos sobre su biodisponibilidad.

	<p>En estudios de bioequivalencia de los productos de liberación modificada, debe realizarse un estudio de dosis única no replicado cruzado y en ayunas comparando la dosis más alta del producto multifuente y comparador. Se prefieren los estudios de dosis única, debido a la mayor sensibilidad para detectar la liberación del IFA a partir de la forma farmacéutica en la circulación sistémica. Para medicamentos de liberación extendida con tendencia a la acumulación, deben considerarse estudios de dosis múltiples.</p> <p>Los estudios de bioequivalencia con medicamentos de liberación modificada deben realizarse en ayunas y con alimentos, debido a que estos pueden modificar la liberación del IFA desde la forma farmacéutica. En caso de omisión de uno de estos estudios el patrocinador debe justificarlo.</p> <p>Los criterios de aceptación de bioequivalencia para productos de liberación modificada son esencialmente los mismos que para los productos de liberación inmediata.</p>
<p><b>Estandarización del estudio</b></p>	<p>Estandarización del estudio: Para reducir la variabilidad independiente de los productos en estudio, se debe estandarizar las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta.</li> <li>• Ingesta de líquidos.</li> <li>• Ingesta de sustancias tales como determinados jugos de fruta, alcohol, cafeína.</li> <li>• Administración de medicamentos antes y durante el estudio.</li> <li>• Postura.</li> <li>• Actividad física.</li> <li>• Especificación del momento del día del estudio en el que</li> </ul> <p>los sujetos recibirán los medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los sujetos deberán recibir los medicamentos en estudio luego de una noche por lo menos con 10 horas de ayuno.</li> <li>- En la mañana del estudio, los sujetos no podrán ingerir agua una hora antes a la toma del medicamento.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durante la noche anterior, se permitirá la ingesta de agua.</li> <li>- La dosis de cada uno de los medicamentos en estudio (multifase y referencia) será ingerida con un volumen estandarizado de agua entre 150 y 250 mL.</li> <li>- Recién dos horas después de la toma del medicamento se permitirá la ingesta de agua.</li> <li>- A las cuatro horas posteriores a la toma del medicamento se permitirá la ingesta de una comida estándar, que deberá ser igual para todos los sujetos y en ambos períodos del estudio.</li> </ul> <p>Si en el prospecto del producto de referencia se establece que debe tomarse con alimentos, el estudio de bioequivalencia deberá realizarse con la ingesta de alimentos; asimismo, las formulaciones de liberación modificada requieren un diseño de estudio que incluya alimentación. La comida de prueba deberá contener el 50% de las calorías totales provenientes de lípidos y poseer un alto contenido calórico (800 a 1000 calorías), de las cuales, 500 a 600 calorías provendrán de los lípidos, 250 calorías de los hidratos de carbono y 150 calorías de las proteínas. Los medicamentos se administrarán después de los treinta minutos de la ingesta de la comida.</p>
<p><b>Toma de muestra</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las muestras deben tomarse con una frecuencia que permita determinar los siguientes parámetros farmacocinéticos: Concentración máxima (<math>C_{m\acute{a}x}</math>), Área Bajo la Curva (AUC) tanto a tiempo <math>t</math> como su extrapolación a tiempo infinito (<math>AUC_{0-t}</math> y <math>AUC_{t-\infty}</math> ó <math>AUC_{total}</math>), tiempo de vida media (<math>t_{1/2}</math>) y constante de eliminación terminal (<math>K_e</math>).</li> <li>• Como mínimo se tomarán una muestra pre-dosis, dos muestras antes de <math>C_{m\acute{a}x}</math>, dos muestras alrededor de <math>C_{m\acute{a}x}</math> y tres o cuatro muestras durante la fase de eliminación.</li> <li>• En los estudios de dosis únicas, los muestreos se deben efectuar por un periodo de tiempo suficiente para determinar experimentalmente al menos el 80% del AUC de la concentración plasmática extrapolada al infinito.</li> <li>• Toma de las muestras y su recolección: Generalmente se tomarán muestras de sangre para determinar la concentración del IFA, siendo la matriz biológica el plasma o suero. Si las concentraciones en sangre son demasiado pequeñas para ser detectadas y una</li> </ul>

	<p>cantidad apropiada (alrededor de 40%) del fármaco se elimina inalterada en orina, entonces este fluido puede servir como la matriz biológica a muestrear.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las muestras de sangre deben procesarse y almacenarse por un periodo no mayor de 12 meses, bajo condiciones estandarizadas que no permitan la degradación del IFA. Los controles de calidad (QC`s) se prepararán en la matriz de interés (sangre o plasma) con concentraciones bajas, medias y altas de la curva de calibración.</li> <li>Dichas muestras deben almacenarse y ser analizadas junto con las muestras del estudio. El procedimiento de recolección de la muestra debe especificarse en el protocolo del estudio</li> </ul>
<p><b>Etapas analíticas</b></p>	<p>La metodología analítica utilizada para la cuantificación del IFA y/o metabolitos, debe estar caracterizada, validada y documentada, asimismo debe estar descrita en el protocolo y en el informe final.</p> <p>En la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia, deben aplicarse las Buenas Prácticas de Laboratorio.</p> <p>Detallar la metodología analítica utilizada para la determinación del IFA:</p> <p>Selectividad, Curva de calibración: linealidad, Estándares control de calidad, Precisión Intradía (CV%), Exactitud Intradía, Precisión Inter-día (CV%), Exactitud Inter-día, Límite de cuantificación: LOQ, Límite de detección: LOD, Recuperación (%), Contaminación (Carry Over), Estabilidad del automuestreador, Estabilidad de congelamiento y descongelamiento. Estabilidad de corto plazo a temperatura ambiente. Estabilidad a largo plazo. Estabilidad de la solución madre (solución stock).</p>

**Parámetros farmacocinéticos a valorar**

Criterios para la aceptación de Bioequivalencia:

- Razón de Áreas Bajo la Curva (AUC<sub>0-t</sub> y AUC<sub>0-Infinito</sub>). El Intervalo de Confianza de 90% de estas razones debe encontrarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80 y 125 %). Si la ventana terapéutica del IFA es estrecha, este Intervalo de Confianza puede estrecharse de 90 a 111%, basándose en fundamentos clínicos de eficacia y seguridad.

- Razón de C<sub>máx</sub>. El Intervalo de Confianza de 90% debe hallarse comprendido entre 0,80 y 1,25 (80 y 125 %). En caso exista mayor variabilidad de C<sub>máx</sub>, este Intervalo de Confianza puede ampliarse a 0,75-1,33, lo cual debe fundamentarse clínicamente, tomando en cuenta la eficacia y seguridad del medicamento.

T<sub>max</sub>: El análisis estadístico de T<sub>max</sub> se realizará si existe evidencia clínica documentada de rápido comienzo de acción del IFA o información sobre efectos adversos relacionados. Dadas las características de T<sub>max</sub> se utilizará un Intervalo de Confianza de 90% no paramétrico, el cual deberá ser clínicamente relevante.

## Análisis estadístico

Análisis estadístico: La metodología estadística estará basada en una determinación del intervalo de confianza de 90% para la razón de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$ ) transformados logarítmicamente de los productos en estudio (producto multifuente/producto de referencia) y la aplicación de dos pruebas de hipótesis unilaterales (two-sided test) con un nivel de significancia de 5%.

Para establecer la bioequivalencia farmacocinética, los límites del intervalo de confianza calculado deben estar dentro de un intervalo predeterminado por la autoridad reguladora.

El análisis estadístico debe comprender las siguientes etapas:

- a) Transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos dependientes de la concentración ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$ ).
- b) Análisis de varianza (ANOVA) de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente, donde se evalúan todos los factores que intervienen en el estudio, es decir, factor tratamiento, periodo, secuencia, sujetos y efecto residual (que incluye toda fuente de variación no conocida).
- c) Aplicación de pruebas estadísticas para establecer si existe una diferencia significativa entre el producto multifuente y el producto de referencia.

Las dos pruebas estadísticas para establecer bioequivalencia son:

- Construcción de un intervalo de confianza de 90% para la diferencia de las medias de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente, del producto multifuente y producto de referencia.
- Dos pruebas de hipótesis unilaterales (two one-sided test).

Para el análisis de los parámetros de estudios de dosis múltiples o datos urinarios acumulados se seguirá el mismo procedimiento.

Para  $T_{max}$  se empleará estadística descriptiva, y en el caso de que requiera análisis estadístico, este será basado en métodos no paramétricos y se realizará a los datos no transformados.

En el protocolo debe especificarse los métodos para identificar y manejar posibles valores extremos (outliers).

	<p>Los parámetros farmacocinéticos dependientes de la concentración (<math>C_{m\acute{a}x}</math>, <math>AUC_{0-t}</math> y <math>AUC_{0-Infinito}</math>) deben transformarse logarítmicamente, utilizando logaritmos naturales (<math>\ln</math>); sin embargo, se puede utilizar también logaritmos de base. El informe final debe indicar sin ambigüedad que logaritmos fueron utilizados, y el uso de estos debe ser consistente a lo largo del informe.</p> <p>Si la distribución de los datos transformados logarítmicamente no es normal, se puede considerar el empleo de métodos no paramétricos siempre que la justificación para el empleo de estos métodos se haya señalado a priori en el protocolo.</p>
<p><b>Criterios de aceptación</b></p>	<p>Selección de sujetos: En el protocolo deberán figurar los criterios de inclusión y exclusión. Si el IFA está indicado en sujetos de ambos sexos, deberán incluirse de manera proporcional, salvo que por razones de seguridad impidan hacerlo.</p> <p>En el protocolo debe señalarse que el investigador se asegurará que las mujeres no estén embarazadas ni se embaracen durante el estudio, lo que debe confirmarse antes del primer y segundo periodo o según corresponda.</p> <p>A. Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres y mujeres con edad entre 18 hasta 55 años</li> <li>• Tener un índice de masa corporal (IMC) con valores entre 18.5 y 27.</li> <li>• Tener historia clínica, examen físico, electrocardiograma (ECG), exámenes de laboratorio complementarios con resultados dentro de los rangos normales.</li> <li>• Aceptar y firmar libremente el consentimiento informado.</li> </ul> <p>B. Criterios de exclusión: Cualquiera de los siguientes criterios excluirá al sujeto del estudio:</p> <p>1. Sujetos cuyos resultados de los siguientes exámenes complementarios del laboratorio, se encuentran fuera de los valores normales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen físico, electrocardiograma (ECG).</li> <li>• Análisis hematológico: hemoglobina, hematocrito, recuento diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis bioquímico: urea, creatinina, bilirrubina total, albúmina, glucosa en ayunas, fosfatasa alcalina, transaminasas (TGO, TGP), colesterol total, triglicéridos y ácido úrico.</li> <li>• Análisis serológico: Hepatitis B, C y VIH.</li> <li>• Examen general de orina.</li> <li>• Examen de heces (coproparasitológico)</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Exámenes especiales de acuerdo al producto farmacéutico con que se trabaja.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Sujetos que han participado en cualquier estudio o hayan ingerido cualquier fármaco experimental dentro de los 3 meses que anteceden al inicio del estudio.</li> <li>3. Mujeres con resultado positivo de embarazo.</li> <li>4. Tener una medicación regular dentro de las 2 semanas que anteceden al inicio del estudio, o empezar cualquier medicación una semana antes del estudio, incluyendo recursos terapéuticos naturales.</li> <li>5. Sujetos que han sido sometidos a cualquier tipo de cirugía gastrointestinal, haber sido hospitalizados por cualquier motivo hasta 8 semanas antes del inicio del estudio.</li> <li>6. Sujetos con historia de abuso de alcohol, drogas ilícitas o ingerir bebidas alcohólicas dentro de las 24 horas que anteceden al periodo de internamiento para iniciar el estudio.</li> <li>7. Sujetos con historia de enfermedad hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, hematológica, psiquiátrica o epiléptica, hipotensión o hipertensión de cualquier etiología, que necesite tratamiento farmacológico o tener historia de infarto leve de miocardio, angina y/o insuficiencia cardíaca.</li> <li>8. Sujetos que han donado o perdido 450 mL o más de sangre dentro de los tres meses que anteceden al estudio, o más de 1500 mL dentro de los 12 meses precedentes al estudio.</li> <li>9. Sujetos que ingieren más de 5 tazas de café o té por día.</li> <li>10. Sujetos fumadores.</li> <li>11. Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad.</li> <li>12. Sujetos con cualquier condición que les impida participar en el estudio según criterio del investigador.</li> </ol>
--	---



### Casos especiales

#### Combinaciones a dosis fija:

Cuando la equivalencia terapéutica de productos en combinación a dosis fija (CDF) es evaluada por estudios in vivo, el diseño del estudio debe seguir los mismos principios generales descritos en secciones previas. El producto multifuente en combinación a dosis fija debe ser comparado con el equivalente farmacéutico CDF de Referencia. En el caso que este producto no esté disponible en el mercado pueden ser usados productos separados

administrados en libre combinación. Los tiempos de muestreo deben ser escogidos de tal forma que deben permitir evaluar adecuadamente los parámetros farmacocinéticos de todos los IFA. Los métodos bio- analíticos deben ser validados para todos los IFA evaluados y los análisis estadísticos deben ser desarrollados para todos los IFA con los datos farmacocinéticos obtenidos. El intervalo de confianza de 90% del cociente prueba/referencia de todos los IFA deben estar dentro de los límites de aceptación.

Aplicación del área bajo la curva trunca en la determinación de Bioequivalencia se usa en los siguientes casos:

1. Cuando se presenten concentraciones bajas en la porción terminal de la curva concentración plasmática versus tiempo, las cuales no pueden ser cuantificables por medio de un método analítico sensible y validado adecuadamente.
2. Para productos de IFA con tiempo de vida media larga. Las ventajas para el uso de AUC trunca son:
  - a. Colectar mayor cantidad de muestras de sangre alrededor del  $T_{max}$ , para dar mayor precisión en la estimación de  $T_{max}$  y  $C_{max}$ .
  - b. No requerir mayor sensibilidad del estudio para definir la fase de disposición.

<p><b>Metabolitos/ isómeros</b></p>	<p>Estudios de metabolitos. En las siguientes situaciones se debe medir los metabolitos en vez del fármaco madre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) El fármaco en estudio es un pro-fármaco.</li> <li>b) Los niveles alcanzados por el fármaco madre son muy bajos como para establecer una medición exacta en la matriz biológica (sangre, plasma o suero).</li> <li>c) El fármaco madre es inestable en la matriz biológica.</li> <li>d) Formación de un metabolito activo que contribuye significativamente a la seguridad y/o eficacia de la droga por metabolismo presistémico (fenómeno de primer paso), intestinal, hepático, etc.</li> </ul> <p>En este caso es recomendable la valoración del fármaco madre y del metabolito activo. Cuando se mida el metabolito activo, el período de lavado y el tiempo de muestreo deben ser ajustados de acuerdo con el perfil farmacocinético del metabolito.</p>
<p><b>Muestras de reserva</b></p>	<p>Las muestras de sangre deben procesarse y almacenarse por un periodo no mayor de 12 meses, bajo condiciones estandarizadas que no permitan la degradación del IFA. Los controles de calidad (QC's) se prepararán en la matriz de interés (sangre o plasma) con concentraciones bajas, medias y altas de la curva de calibración. Dichas muestras deben almacenarse y ser analizadas junto con las muestras del estudio. El procedimiento de recolección de la muestra debe especificarse en el protocolo del estudio.</p>

## Bioxenciones

Medicamentos que pueden optar por la bioexención mediante estudios in vitro para establecer equivalencia terapéutica.

Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (> 85% liberados en 30 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase I, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.

Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (> 85% liberados en 15 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase III, siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades muy similares.

Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata que contengan IFAs que Clase II (ácidos débiles) siempre que el IFA tenga un ratio dosis: solubilidad de 250 ml o menos a pH 6.8 y el producto multifuente se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 min. o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto de referencia a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

Nuevas dosificaciones de medicamentos con IFA destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura, con los mismos procedimientos y además que cumplan con las siguientes condiciones:

- a. Tener farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica.
- b. Tener similar composición cualitativa de las diferentes dosificaciones.
- c. Tener similar proporción entre IFA y excipientes para las diferentes dosificaciones, o en el caso de contenidos muy bajos de IFA, la proporción entre los excipientes sea la misma.
- d. Haber realizado un estudio para establecer equivalencia terapéutica para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en este caso se debe asegurar que con las dosis mayores no hay problemas de solubilidad).

Se exceptúan las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico de liberación prolongada, las que deben ser

	<p>evaluadas caso a caso.</p> <p>Medicamentos aprobados como equivalentes terapéuticos que presenten alguna de las siguientes modificaciones:</p> <p>a) Cambios menores en su formulación tales como, colorantes, saborizantes y preservantes.</p> <p>b) Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos in vivo o in vitro y las dos versiones cumplan los requisitos de estudios de disolución in vitro descritos.</p> <p>c) Cambios significativos en los excipientes (tipo y/o cantidad) de medicamentos que hayan demostrado equivalencia terapéutica por medio de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que no se altere la disolución rápida del producto y las dos versiones exhiban similares perfiles de disolución.</p> <p>d) Medicamentos que han demostrado una correlación cuantitativa in vitro-in vivo, y el perfil de disolución del producto nuevo es equivalente al del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer dicha correlación</p>
--	--

Tabla 8. Análisis de las normativas de biodisponibilidad y bioequivalencia de Bolivia

	<b>BOLIVIA-AGEMED.</b> Normas / Guía / Instructivos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos
	Sin información Oficial disponible.
<b>generalidades</b>	<p>En el Manual para Registro Sanitario entre sus requisitos se nombran los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, pero estos no se exigen que deban ser incluidos en los expedientes para Registro Sanitario (44).</p> <p>La Política Nacional de Medicamentos del 29 de enero del 2003 en su capítulo 8 “estrategias” se incluye que se realice una “Conformación de una comisión interinstitucional multidisciplinaria para el desarrollo de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad”, pero hasta la presente fecha no se existe información oficial disponible (45).</p>

Tabla 9. Matriz comparativa sobre la realidad de los países en el cumplimiento de las guías de biodisponibilidad y bioequivalencia

Normas regulatorias	País				
	Venezuela	Colombia	Ecuador	Perú	Bolivia
Cumplimiento de BPM	Si	Si	Si	Si	Si
Aspectos éticos regulatorios	Si	Si	Si	Si	Si
Estudio de BE <i>IN VIVO</i> de productos genéricos/ multifuente Vs referencia	Si	Si	Si	Si	No
Aprobación del protocolo	Si	Si	Si	Si	No
Consentimiento informado	Si	Si	Si	Si	No
Confidencialidad	Si	Si	Si	Si	No
Lote de prueba	Si	Si	Si	Si	No
Objetivo PRINCIPAL	Si	Si	Si	Si	No
Diseño del estudio	Si	Si	Si	Si	No
Variable principal de evaluación	Si	Si	Si	Si	No
Tipo de población	Si	Si	Si	Si	No
Selección y número de voluntarios	Si	Si	Si	Si	No
Criterio de inclusión	Si	Si	Si	Si	No
Estudio clínico	Si	Si	Si	Si	No
Periodo de lavado	Si	Si	Si	Si	No
Monitoreo y Cumplimiento de ICH	Si	Si	Si	Si	No
Reacciones adversas	Si	Si	Si	Si	No
Estudio analítico	Si	Si	Si	Si	No
Recolección de muestras	Si	Si	Si	Si	No
Validación de técnicas analíticas	Si	Si	Si	Si	No
Análisis de muestra	Si	Si	Si	Si	No
Análisis farmacocinético	Si	Si	Si	Si	No
Análisis de BE	Si	Si	Si	Si	No
Resultados y conclusiones	Si	Si	Si	Si	No
Estudio BE <i>in vitro</i>	Si	Si	Si	Si	No
Correlación <i>in vivo-in vitro</i>	Si	Si	Si	Si	No
Centro de Bioequivalencia Nacional	Si	No	No	Si	No
Centro de Bioequivalencia Privados	No	Si	No	No	No
Guía y Formato de presentación y evaluación de estudios de BD y BE	Si	Si	Si*	Si	No
Guía y Formato para la solicitud de certificación de Centros o Unidades para realizar estudios de BD y BE	Si	Si	No	Si	No
Guía de inspección de centros de BDy BE	No	Si	Si	Si	No
Página Web dedicada a la Bioequivalencia	Si	Si	No	Si	No

\* Posee guía, pero NO formato para presentar y evaluar estudios de BD y BE.

#### **4.0 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

El análisis de los resultados de los contenidos de las normativas, resoluciones o guías de biodisponibilidad y bioequivalencia de los países de la región andina (Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú con excepción de Bolivia que no presenta información oficial disponible) ha permitido conocer el soporte legal y oficial de los criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad con la finalidad de solicitar de registro sanitario (nuevo o renovación) de los medicamentos en general que requieran la presentación de estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en Venezuela, Ecuador y Colombia, o en el caso de Perú que además tiene como objetivo regular la intercambiabilidad de los medicamentos.

Analizando detalladamente de las guías de Biodisponibilidad y Bioequivalencia se encontró en común lo siguiente:

- Definiciones: Biodisponibilidad, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, equivalencia farmacéutica, Medicamento genérico, Medicamento comparador, Medicamentos multifuentes, Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, Centro o institución de investigación para Bioequivalencia / Biodisponibilidad.

Es importante resaltar que si bien es cierto todos los países definen claramente el término de equivalencia farmacéutica y terapéutica, Perú es el único país de la región andina que en su legislación contempla las definiciones de intercambiabilidad y medicamento intercambiable.

- Sujetos: Las personas elegibles voluntarias de sexo indistinto que están entre 18 a 55 años, clínica y físicamente sanos y con un número mínimo de 12 participantes (Venezuela Colombia, Ecuador y Perú).
- Diseño: Se recomienda un estudio Cruzado (única dosis, en ayunas y doble ciego) entre la formulación a ser evaluada y la de referencia, con un período de lavado adecuado de 5 vidas medias del principio activo. (Venezuela Colombia, Ecuador y Perú), en otros países fuera de la región andina utilizan mayor de 7 V½, tal es el caso de Brasil (46) y México (47).
- Método analítico: Debe estar definida a lo menos con respecto a los parámetros de linealidad, precisión y exactitud inter e intradía, selectividad/especificidad, efecto

matriz, estabilidad entre otros parámetros que considere adecuados (Venezuela, Colombia y Ecuador) en Perú además en su legislación contempla que este estudio puede ser realizado en centros especializados para el desarrollo de la etapa analítica autorizados por la autoridad.

- Parámetros farmacocinéticos a determinar: principalmente utilizan  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , la extensión AUC ( $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$ ) y la Constante de eliminación ( $\lambda$ ).
- Análisis estadístico: ANOVA para  $T_{m\acute{a}x}$  y  $\lambda$ , datos transformados logarítmicamente para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , y  $C_{m\acute{a}x}$ .
- Criterios de aceptación: Para el AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  se aplica un intervalo de confianza (IC) del 90% de la media relativa y el rango debe estar entre 80-125%, y para medicamentos de estrecho margen terapéutico debe ajustarse entre 90-111.11%
- Metabolitos/isómeros: Es aceptado cuando no se pueda medir fiablemente las concentraciones del principio activo. En casos de que el principio activo contenga enantiómeros y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas sean diferentes, se debe aplicar el ensayo estereo-específico. (Colombia, Ecuador y Perú). En la legislación venezolana no especifica acerca de los enantiómeros.
- Muestra de reserva: 1 año de almacenamiento en Perú, para los demás países no se especifica.
- Bioexención: Generalmente están basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, el cual todas las guías las establecen de la siguiente forma:

Clase 1: Medicamentos que no requieren la BE.

Clase 2: Requieren por baja solubilidad.

Clase 3: Requieren por baja permeabilidad.

Clase 4: Requieren por baja solubilidad y permeabilidad.

En la implementación de los criterios y requisitos para la biodisponibilidad y bioequivalencia en todos los casos los estudios deben estar avalados por un Centro de Investigación nacional o extranjero para posterior ser aprobados o certificados por la agencia reguladora del respectivo país de origen. En este aspecto además de

los centros especializados para el estudio de bioequivalencia en la legislación de Venezuela y Perú existen Unidades Especiales Contratadas para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia estas se denominan Unidades Clínicas, Unidades Bioanalíticas y Unidades Estadísticas, cada una de ellas deben obtener su certificación por la agencia reguladora por separado y juntas poder cumplir con los criterios y requisitos para los estudios de BD y BE.

en contraste con Ecuador que no las contemplan en su legislación y en el caso de Colombia si bien es cierto en su legislación no contempla centros especializados en la práctica si posee instituciones privadas certificadas en cada etapa clínica, estadística y analítica del proceso de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Finalmente, es importante discutir acerca de las listas de principios activos que deben presentar estudios de bioequivalencia. En el Ecuador solamente tiene 33 principios activos que deben presentar bioequivalencia en contraste a los 87 principios activos de Venezuela, los 90 principios activos de Colombia.



## **Propuesta**

Implementación de un laboratorio certificado para los estudios de bioequivalencia in vitro.

### **Misión:**

Brindar los servicios de los estudios intercambiabilidad o equivalencia terapéutica, de productos farmacéuticos.

### **Visión:**

En el 2023 ser un laboratorio certificado y reconocido por la excelencia como un referente de estudios in vitro de biodisponibilidad y bioequivalencia de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. para garantizar medicamentos genéricos intercambiables.

### **Objetivo:**

Crear un laboratorio certificado para los estudios de bioequivalencia in vitro que sea referente para el órgano regulador del Ministerio de Salud de Ecuador.

### **Justificación:**

La importancia de la comercialización de los fármacos genéricos se sustenta en la necesidad de disminuir costos en el sistema sanitario. Se acepta actualmente que la condición de bioequivalencia garantiza que la seguridad y eficacia del producto en evaluación es similar a la del producto innovador. Por lo tanto, es claro que el objetivo de los estudios de bioequivalencia consiste en demostrar que dos formulaciones, que presentan perfiles farmacocinéticos similares, son intercambiables para un efecto terapéutico determinado.

Los medicamentos genéricos se utilizan con alta frecuencia en el País, pero su biodisponibilidad no ha sido evaluada. Esto se debe entre otros factores a que en el Ecuador no existen instituciones algunas que realicen estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de los medicamentos.

**Beneficiarios:**

Económico: Al sector salud por la disminución de los costos de los medicamentos y la garantía de la calidad de los que le dispensa a la población.

Social: A la población (pacientes) que requieren de estos medicamentos, que podrán mejorar su calidad de vida al utilizar medicamentos de reconocida calidad, seguridad y eficacia

Profesionales: Podrán adquirir habilidades de investigación e incrementar su nivel académico y científico.

Estudiantes: Podrán realizar las pasantías y tesis de graduación, logrando una formación más integral y superior.

**Objetivo:**

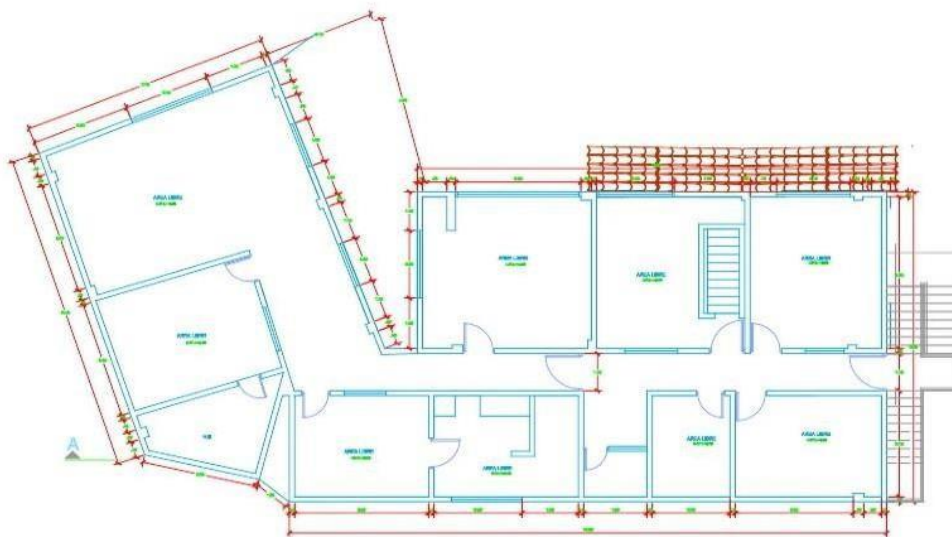
Crear un laboratorio certificado para los estudios de bioequivalencia in vitro que sea referente para el órgano regulador del Ministerio de Salud de Ecuador.

**Diseño:** En el laboratorio de biodisponibilidad y bioequivalencia se efectúan los estudios determinan si un medicamento genérico presenta similar comportamiento in vivo o in vitro con relación a un medicamento denominado de referencia o innovador de seguridad y eficacia demostrada. La intercambiabilidad se lleva a cabo mediante la ejecución de estudios de bioequivalencia in vivo para medicamentos de alto riesgo sanitario y estudios in vitro según clasificación biofarmacéutica indicada por la OMS.

Los servicios ofertados por el laboratorio de biodisponibilidad y bioequivalencia son:

- Perfil de disolución por espectrofotometría UV-VIS
- Validación de perfil de disolución por espectrofotometría UV-VIS
- Perfil de disolución por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
- Validación de perfil de disolución por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)
- Bioequivalencia fase analítica extracción líquido/líquido
- Bioequivalencia fase analítica extracción sólido/líquido.

## ESQUEMA Y AREAS:



- Área Instrumental,
- Contra muestra,
- Disolutores,
- Reactivos
- Preparación de Muestra
- Oficina para investigadores
- Físico Química
- Recepción de muestras
- Pesaje

## Evaluación:

La implementación del centro de bioequivalencia será evaluada por la agencia reguladora del Ecuador, conforme a las exigencias técnicas requisitos establecidos en la guía vigente de Buenas Prácticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos y/o requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración. Por lo tanto, el periodo de evaluación de este sistema será de 12 meses.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

- El análisis de las normativas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos en Ecuador y Región Andina se determinó que la resolución emitida por el ARCSA del 2018 es una adaptación de la resolución 1124 del 2016 emitida por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA de la República de Colombia en el cual se establece los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos. Por consiguiente, el Ecuador está encaminado en el proceso de medicamentos que garanticen su eficacia terapéutica.
- La situación del proceso de biodisponibilidad y bioequivalencia en los países de la región andina, Venezuela (INHRR), Colombia (INVIMA) y PERU (DIGEMID) disponen de sólidas bases legales, documentación como guías, listas y formatos que permiten a sus respectivas agencias mantener un control indudable y oportuno en el cumplimiento de la BE para el registro sanitario. En el caso de Bolivia (AGEMED) no se encuentra información oficial disponible.
- El estudio comparativo sobre la realidad de los países en el cumplimiento de las guías de biodisponibilidad y bioequivalencia se evidencia una consistente política para demostrar y evaluar los estudios de BD y BE. Cabe resaltar que si bien es cierto la legislación del Ecuador existe mediante resolución del ARCSA desde el 2018, recién el 7 de enero de 2021 se emite un instructivo externo con los criterios y requisitos para demostrar BD y BE donde constan en anexos la guía, pero no el formato para presentar y evaluar los estudios.

## RECOMENDACIONES

El Ecuador es uno de los últimos países de la región andina en incluir las políticas pertinentes para la bioequivalencia y de acuerdo con el presente estudio lo único que le falta es ponerlo en práctica, es decir, empezar con la creación de un centro de bioequivalencia o a su vez incentivar a instituciones públicas o privadas para que se conviertan en instituciones certificadas en cada etapa clínica, estadística y analítica del proceso de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Además, se sugiere realizar una investigación exhaustiva sobre los medicamentos que deben ser considerados para el estudio de bioequivalencia teniendo en cuenta el valor de los diversos protocolos o guías terapéuticas de países referentes. Así como también realizar los formatos que se necesitarían los cuales se muestran en la matriz comparativa del presente estudio.

## Anexo 1 Lista De Principios Activos Que Deben Presentar Estudios De Bioequivalencia - ARCSA



### ANEXO 1

#### LISTA DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE DEBEN PRESENTAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

No	PRINCIPIO ACTIVO	Tipo de estudio requerido
01	Ácido Valproico	In vivo
02	Carbamazepina	In vivo
03	Ciclosporina	In vivo
04	Digoxina	In vivo
05	Etambutol	In vivo
06	Etosuximida,	In vivo
07	Fenitoína	In vivo
08	Griseofulvina	In vivo
09	Litio, Carbonato	In vivo
10	Oxcarbazepina	In vivo
11	Procainamida	In vivo
12	Quinidina	In vivo

13	Teofilina	In vivo
No	PRINCIPIO ACTIVO	Tipo de estudio requerido
14	Tolbutamida	In vivo
15	Verapamilo	In vivo
16	Warfarina	In vivo

No	PRINCIPIO ACTIVO	Tipo de estudio requerido
01	Alprazolam	In vitro
02	Atenolol	In vitro
03	Biperideno	In vitro
04	Capecitabina	In vitro
05	Ciclofosfamida	In vitro
06	Clonazepan	In vitro
07	Clorambucilo	In vitro
08	Gabapentina	In vitro
09	Lamivudina	In vitro
10	Letrozol	In vitro
11	Metformina	In vitro
12	Propranolol	In vitro
13	Selegilina	In vitro
14	Sunitinib	In vitro
15	Temozolomida	In vitro
16	Zidovudina	In vitro
17	Lamivudina-Zidovudina	In vitro

**Anexo 2 Listado de medicamentos exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (be) con sus respectivos productos de referencia- INVIMA**

N°	IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo)	Producto comparador de referencia	
		Nombre comercial	Fabricante
1	Ácido valproico	Valcote	Abbott
		Depakene	
2	Abiraterona	Zytiga	Janssen Cilag
3	Alprazolam	Xanax	Pfizer
4	Amiodarona	Cordarone	Sanofi Aventis
5	Anastrozol	Arimidex	Astrazeneca
6	Apixabán	Eliquis	Bristol Myers Squibb
7	Atenolol	Tenormin	Astrazeneca
8	Axitinib	Inlyta	Pfizer
9	Azatioprina	Imuran	Excelsa GMBH
10	Azacitidina	Vidaza	Celgene
11	Bicalutamida	Casodex	Astrazeneca
12	Biperideno	Akineton	Abbott
13	Bromocriptina	Parlodel	Novartis
14	Busulfan	Myleran	Aspen Global
15	Capecitabina	Xeloda	Roche
16	Carbamazepina	Tegretol	Novartis
17	Carbonato de litio	Eskalit SR	GlaxoSmithKline
		Theralite	Sanofi Aventis
18	Ciclosporina	Sandimmun neoral	Novartis
19	Ciproterona	Androcur	Bayer
20	Clobazam	Urbadan	Sanofi Aventis
21	Clonazepam	Rivotril	Roche
22	Ciclofosfamida	Endoxan	Baxter Oncology
23	Clorambucilo	Leukeran	Aspen Global
24	Crizotinib	Xalkori	Pfizer
25	Dabigatrán	Pradaxa	Boehringer Ingelheim
26	Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb
27	Diazepam	Valium	Roche
28	Dronedarona	Multaq	Sanofi Aventis
29	Erlotinib	Tarceva	Roche
30	Estramustina	Estracyt	Pfizer
31	Everolimus	Afinitor	Novartis
32	Exemestano	Aromasin	Pfizer
33	Fenitoína sódica	Epamin	Pfizer
		Epamin XR	
34	Flutamida	Flutamida	Teva
35	Gabapentina	Neurontin	Pfizer
36	Gefitinib	Iressa	Astrazeneca
37	Glimepirida	Amaryl	Sanofi Aventis
38	Goserelina	Zoladex	Astrazeneca
39	Hidroxiúrea (hidroxicarbamida)	Hydrea	Bristol Myers Squibb
40	Imatinib	Glivec	Novartis
41	Ibrutinib	Imbruvica	Janssen Cilag

42	Lamivudina	3TC	GlaxoSmithKline
43	Lamotrigina	Lamictal	GlaxoSmithKline
44	Lapatinib	Tykerb	Novartis
45	Levetiracetam	Keppra	UCB Pharma
46	Letrozol	Femara	Novartis
47	Levodopa + carbidopa	Sinemet	Merck Sharp and Dohme
48	Levotiroxina	Eutirox	Merck
		Synthroid	Abbott
49	Lefunomida	Arava	Sanofi Aventis
50	Lenalidomida	Revlimid	Celgene
51	Linagliptina	Trayenta	Boehringer Ingelheim
52	Melfalán	Alkeran	GlaxoSmithKline
53	Metildigoxina	Lanitop	Roche
54	Metformina	Glucophage	Merck
55	Metotrexato	Metotrexato	Ebewe Pharma
56	Metoprolol	Betalol	Astrazeneca
57	Micofenolato de mofetilo	Celcept	Roche
		Myfortic	Novartis
58	Nilotinib	Tasigna	Novartis
59	Octeotrida	Sandostatina	Novartis
60	Oxcarbazepina	Trileptal	Novartis
61	Pazopanib	Votrient	Novartis
62	Pioglitazona	Actos	Takeda
63	Pramipexol	Mirapex	Boehringer Ingelheim
64	Pregabalina	Lyrica	Pfizer
64	Propafenona	Rythmol	GlaxoSmithKline
65	Propranolol	Inderal	Astrazeneca
66	Rasagilina	Azilect	Teva pharmaceuticals
67	Rotigotina	Neupro	UCB Inc
68	Rivaroxaban	Xarelto	Bayer
69	Ruxolitinib	Jakavi	Novartis
70	Selegilina	Eldepryl	Somerset
71	Sitagliptina	Januvia	Merck Sharp & Dohme
72	Sirolimus	Rapamune	Pfizer
73	Sorafenib	Nexavar	Bayer
74	Sunitinib	Sutent	Pfizer
75	Talidomida	Thalomid	Celgene
76	Tamoxifeno	Nolvadex	Astrazeneca
77	Temozolomida	Temodal	Merck Sharp and Dohme
78	Tofacitinib	Xeljanz	Pfizer
79	Topiramato	Topamac	Janssen
80	Topotecan	Hycamtin	Novartis
81	Tretinoína	Vesanoid	Cheptapharm
82	Triptorelina	Trelstar	Actavis
83	Vemurafenib	Zelboraf	Roche
84	Vismodegib	Erivedge	Roche
85	Vorinostat	Zolinza	Merck Sharp and Dohme
86	Tacrolimus	Prograf	Janssen
87	Tamoxifeno	Nolvadex	Astrazeneca
88	Verapamilo	Isoptin	Abbott
89	Warfarina	Coumadin	Bristol-Myers
90	Zidovudina	Retrovir	GlaxoSmithKline

Fuente Resolución 1124/2016



## Anexo 3 Listado de medicamentos exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (be) con sus respectivos productos de referencia- DIGEMID

N°	INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)	CONCENTRACION	FORMA FARMACÉUTICA	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) o TIPO DE ESTUDIO
1	TOPIRAMATO	100 mg	Tableta Recubierta	IN VITRO*
		50 mg	Tableta Recubierta	
		25 mg	Tableta Recubierta	
2	VERAPAMILLO (CLORHIDRATO)	80 mg	Tableta Recubierta	IN VIVO
3	WARFARINA (SÓDICA)	5 mg	Tableta	IN VIVO
4	ACIDO VALPROICO (VALPROATO SEMISÓDICO/DIVALPROATO SÓDICO)	250 mg	Tableta de Liberación Prolongada	IN VIVO
		500 mg	Tableta de Liberación Prolongada	
5	ACIDO VALPROICO (VALPROATO SEMISÓDICO/DIVALPROATO SÓDICO)	250 mg	Tableta de Liberación Retardada/Comprimido Recubierto Gastroresistente/Tableta con Recubierta Entérica	IN VIVO
		500 mg	Tableta de Liberación Retardada/Comprimido Recubierto Gastroresistente/Tableta con Recubierta Entérica	
6	VALPROATO SÓDICO	500 mg	Tableta de Liberación Retardada/Comprimido Recubierto Gastroresistente/Tableta con Recubierta Entérica	IN VIVO
7	FENITOINA SÓDICA (acción Inmediata)	100 mg	cápsula	IN VIVO
		50 mg	Tableta / Comprimido	
8	LAMOTRIGINA	100 mg	Tableta / Comprimido	IN VIVO
		50 mg	Tableta Dispensable /Masticable	
		100 mg	Tableta Dispensable /Masticable	
		200 mg	Tableta Dispensable /Masticable	
		500 mg	Comprimido Recubierto	
9	LEVETIRACETAM	1000 mg	Comprimido Recubierto	IN VITRO *
		500 mg	Tableta de Liberación Prolongada	IN VIVO
		0.5 mg	Cápsula	IN VIVO
1 mg	Cápsula			
10	TACROLIMUS	5 mg	Cápsula	IN VIVO
		250 mg	Tableta de Liberación Sostenida	
11	TEOFILINA	250 mg	Tableta de Liberación Sostenida	IN VIVO
12	LEVODOPA + CARBIDOPA	250 mg+25 mg	Tableta	IN VITRO *



C. PONCE F.

N°	INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO (IFA)	CONCENTRACION	FORMA FARMACÉUTICA	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) o TIPO DE ESTUDIO
13	LEVOTIROXINA SÓDICA	100 mcg	Tableta	IN VIVO
		125 mcg	Tableta	
		150 mcg	Tableta	
		25 mcg	Tableta	
		50 mcg	Tableta	
		75 mcg	Tableta	
14	OXCARBAZEPINA	300 mg	Tableta	IN VIVO
		600 mg	Tableta	
15	MICOFENOLATO DE MOFETILO	250 mg	Cápsula	IN VIVO
		250 mg	Tableta Recubierta	
		500 mg	Tableta Recubierta	
16	AZATIOPRINA	50 mg	Comprimido Recubierto	IN VIVO
17	CARBAMAZEPINA	200 mg	Tableta	IN VIVO
18	CARBONATO DE LITIO	300 mg	Tableta	IN VIVO
19	DIGOXINA	0.25 mg	Tableta	IN VIVO

\*Se debe considerar lo dispuesto en el artículo 24 del Reglamento que regula la Intercambiabilidad de los Medicamentos (D.S. N°024-2018-SA).



C. PONCE F.

## Anexo 4 Listado nacional de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia - INHRR

PRINCIPIOS ACTIVOS							
1	ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS	27	EFAVIRENZ	53	LETROZOL	79	TAMOXIFENO
2	ALBENDAZOL	28	ERLOTINIB	54	LEVETIRACETAM	80	TEGAFUR-URACILO
3	AMIODARONA	29	ESPIRONOLACTONA	55	LEVOTIROXINA	81	TEMOZOLAMIDA
4	AMPRENAVIR	30	ETAMBUTOL	56	LOMUSTINA	82	TEOFILINA ANHIDRA
5	ANASTRAZOLE	31	ETOPOSIDO	57	LOPINAVIR-RITONAVIR	83	TOLBUTAMIDA
6	ATAZANAVIR	32	EVEROLIMUS	58	MERCATOPURINA	84	TRICLABENDAZOL
7	AXITINIB	33	EXEMESTANO	59	METOPROLOL	85	VEMURAFENIB
8	AZATIOPRINA	34	FENITOINA	60	METOTREXATO	86	VERAPAMIL
9	AZITROMICINA	35	FLUDARABINA	61	MICOFENOLATO DE MOFETILO	87	WARFARINA SODICA
10	BEXAROTENO	36	FLUOURACILO	62	MILTEFOSINA		
11	BICALUTAMIDA	37	FLUTAMIDA	63	NELFINAVIR		
12	BOSENTAN	38	FUROSEMIDA	64	NEVIRAPINA		
13	CAPECITABINA	39	GABAPENTINA	65	NIFEDIPINA		
14	CARBAMAZEPINA	40	GEFTINIB	66	NILOTINIB		
15	CARBONATO DE LITIO	41	GLIBENCLAMIDA	67	NITRATO DE ISOSORBIDE		
16	CEFIXIMA	42	GRISEOFULVINA	68	NITROGLICERINA		
17	CICLOFOSFAMIDA	43	HALOPERIDOL	69	OLANZAPINA		
18	CICLOSPORINA	44	IDARUBICINA	70	OXCARBAZEPINA		
19	CLOZAPINA	45	IMATINIB MESILATO	71	PAZOPANIB		
20	CRIZOTINIB	46	INDINAVIR SULFATO	72	REGORAFENIB		
21	DABIGATRAN ETEXILATO	47	ISOTRETINOINA	73	RITONAVIR		
22	DASATINIB	48	IVABRADINA	74	RUXOLOTINIB		
23	DIDANOSINA	49	IVERMECTINA	75	SAQUINAVIR		
24	DIGOXINA	50	LAPATINIB	76	SORAFENIB		
25	DILTIAZEM	51	LEFLUNOMIDA	77	SUNITINIB		
26	DRONEDARONA	52	LENALIDOMIDA	78	TACROLIMUS		

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barends, Dirk, et al. "Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability Draft Revision." WHO, Geneva, Switzerland (2005).
2. WHO Expert Committee. Annex 6: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements. [Internet]. 2017 [citado 2021 Jul 23]. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/trs1003\\_annex6.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/trs1003_annex6.pdf)
3. Moreno Exebio Luis. Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de américa latina. Acta bioeth. [Internet]. 2004 [citado 2021 Ago 23] ; 10( 2 ): 247-259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2004000200012>
4. OPS. RED PARF. Tercera Reunión del GT/BE. Brasilia, Brasil. 14-15 febrero del 2003. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/GT\\_BE\\_Spanish\\_Minutas\\_3rd\\_Meeting.pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/GT_BE_Spanish_Minutas_3rd_Meeting.pdf)
5. DAZA CALDERÓN, M. L. " Biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia." Rev.Cs.Farm. y Bioq [Internet]. 2013 Oct [citado 2021 Jul 23] ; 1( 1 ): 93-104. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2310-02652013000100011&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652013000100011&lng=es).
6. ARCSA. "Normativa Sanitaria Bioequivalencia En Medicamentos Consumo Humano". Publicada en Registro Oficial Edición Especial 548 de 19-sep.-2018. [citado 2021 Jul 24]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/04/Resolucion-ARCSA-DE-015-2018->

JCGO-Bioequivalencia-y-Biodisponibilidad-Reformada-por-Resolucion-ARCSA-DE-017-2020-MAFG.pdf.

7. ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD (AIS). Genéricos Y Bioequivalencia: Balance Y Perspectivas En América Latina. [Internet]. [cited 2021 Jul 24]. Mesa de Expertos Lima, Abril 15 – 16 de 2004 Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/parenteral.pdf>
8. Lema Spinelli Sebastián. Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos: las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. Rev. Bioética y Derecho [Internet]. 2015 [citado 2021 Jul 26] ; ( 34 ): 81-89. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1886-58872015000200008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872015000200008&lng=es).  
<https://dx.doi.org/10.1344/rbd2015.34.12068>.
9. Alcarraz De la Cruz, Mariela Pamela. "Intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg. Lima–2017". [Internet]. 2018 [citado 2021 Jul 26]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2626>.
10. Encalada, Ruth & Sánchez, Sofía . " Equivalencia farmacéutica in vitro de metformina clorhidrato frente a Glucofage®". [Internet]. 2018 [citado 2021 Jul 26]. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/31443>
11. Tito Ynca, Alexis. "Equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de ácido acetilsalicílico disponibles en el Perú". [Internet]. 2017 [citado 2021 Jul 26]. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/1875>
12. Guillén Sulca, Walter Roberto. "Equivalencia Farmaceutica De Medicamentos Multifuentes De Sildenafil De 50 Mg Que Se Dispensan En El Distrito De San Juan De Miraflores–San Juan Zona D En Los Meses De Noviembre Y Diciembre 2017." [Internet]. 2018 [citado 2021 Jul 27]. Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/2200>
13. Quiroz Sani, Geoconda Maribel. " Evaluación de la equivalencia

- farmacéutica in vitro en comprimidos de paracetamol (500mg) de tres industrias farmacéuticas multinacionales y tres industrias farmacéuticas ecuatorianas. BS thesis. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, 2019". [Internet]. 2019 [citado 2021 Jul 27]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/13070>
14. Midha KK, McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. *AAPS J.* 2009;11(4):664-670. doi:10.1208/s12248-009-9142-z
  15. Gurumendi Hernandez, Lina Michel. " Estudio de la calidad de medicamentos genéricos. BS thesis. Facultad de Diplomacia, 2016". [Internet]. 2016 [citado 2021 Jul 27]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/21766>
  16. Saravia Gutierrez Giovana Ximena, Daza Calderón María Luisa. Estudio de Bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de Metformina de 850 mg comercializados en Bolivia. *Rev.Cs.Farm. y Bioq* [Internet]. 2020 Nov [citado 2021 Jul 27] ; 8( 2 ): 77-92. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2310-02652020000200006&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652020000200006&lng=es).
  17. Ramírez Ramírez Martha Ofelia. La Prescripción de medicamentos y su repercusión social Drug prescription and its social impact. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2006 Dic [citado 2021 Jul 28] ; 32( 4 ). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662006000400016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662006000400016&lng=es).
  18. US Department of Health and Human Services FDA CDER. Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence. Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations Rockville, MD CDER 2003. [citado 2021 Jul 28]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070124.pdf>
  19. Lladós, J.R. " Breve historia de los medicamentos". *Dempeus per la salut pública*. [web logpost] 2011 [citado 2021 Jul 29] Disponible en: <https://dempeusperlasalut.wordpress.com/2011/03/10/breve-historia-de-los-medicamentos/>

20. Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res* 12, 413–420 (1995). <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
21. Baena Y, Ponce D'León L.F. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Rev. colomb. cienc. quim. farm.* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Jul 29] ; 37( 1 ): 18-32. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74182008000100002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182008000100002&lng=en).
22. World Health Organization, Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Who Technical Report Series, fortieth report, Geneva, Annex 7, 2006, pp. 358-413.
23. Red PARF. Grupo de Trabajo en Bioequivalencia. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Documento aprobado en la V Conferencia de la Red PARF. Buenos Aires, Argentina. [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Jul 29]. Available from: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1052:2008-pandrh-bioequivalence-working-group&Itemid=41776&showall=1&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1052:2008-pandrh-bioequivalence-working-group&Itemid=41776&showall=1&lang=es)
24. INVIMA. "Resolución 1124 (Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos). Bogotá: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos". (2016). Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resoluci%C3%B3n+1124+de+2016.pdf/97ecb574-0101-09a1-9eb1-d7594a5bd8e2?t=1540931891213>
25. ARCSA. " Expídese La Normativa Técnica Sanitaria que Establece Los Criterios y Requisitos Para Demostrar Bioequivalencia y Biodisponibilidad En Los Medicamentos de Uso y Consumo Humano ".[Internet]. 2018 Jan [cited 2021 Jul 30]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/documentos-vigentes/> .

26. DIGEMID. Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos. Decreto Supremo N° 024-2018-SA. Diario El Peruano. Publicado el 15 de Septiembre del 2018. Lima. [En línea] último acceso 30 de jul de 2021. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-024-2018.pdf>
27. Laosa Olga, Guerra Pedro, López-Durán José Luis, Mosquera Beatriz, Frías Jesús. Bioequivalence studies: need for the reability of generic drugs. Rev. Perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2009 Oct [citado 2021 Ago 23]; 26(4):553-562. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342009000400019&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400019&lng=es).
28. ARCSA. "Instructivo externo: criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano".[Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Ago 2]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/documentos-vigentes/>
29. INHRR. "Resolución 212 (Normas Venezolanas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos). República Bolivariana De Venezuela Ministerio De Salud". (2004). Disponible en: [http://www.inhrr.gob.ve/pdf/pdf\\_jr/norma\\_venezolana\\_de\\_biodisponibilidad\\_y\\_bioequivalencia\\_de\\_productos\\_farmaceuticos.pdf](http://www.inhrr.gob.ve/pdf/pdf_jr/norma_venezolana_de_biodisponibilidad_y_bioequivalencia_de_productos_farmaceuticos.pdf)
30. Placencia Medina, Maritza Dorila. "La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifunte: estudio comparativo en países latinoamericanos." (2010).
31. González Casado, Blanca. "Exención de estudios de bioequivalencia para nuevos medicamentos genéricos." [Trabajo grado]. 2015 [citado 2021 Ago 7]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/48725/>
32. Hernández García, C., and Medicamentos de Uso Humano. "Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos." Información terapéutica (2009): 71.
33. Saavedra, Iván, et al. "Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos." Cuad Méd Soc (Chile) 51.2 (2011): 66-76.



34. Ochoa Sánchez, Sofía. "Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención." [Trabajo grado]. 2018 [citado 2021 Ago 7]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/63067/>
35. US Department of Health and Human Services, "FDA Guidance for industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System", - General Considerations Rockville, MD CDER 2003. [citado 2021 Ago 8]. Disponible en: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/UCM070246.pdf>
36. Brito Ferrer, Yudileidy. Clasificación biofarmacéutica provisional de los ingredientes farmacéuticos activos de los sólidos orales de liberación inmediata del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. Diss. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, 2015. Disponible en: <https://dspace.uclv.edu.cu/handle/123456789/11261>
37. Cuenca Cuzco, Luis Carlos. Estudio de bioequivalencia de los medicamentos antibióticos genéricos comparado con el innovador para la demostración de su equivalencia terapéutica. BS thesis. Machala: Universidad Técnica de Machala, 2021.
38. Perez-Chauca, Enma, & Humberto Gomes Ferraz. "Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras." Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [En línea], 38.2 (2021): 337-44. Web. 8 ago. 2021
39. Jung Cook Helgi, Anda Jáuregui Guillermo de, Rubio Carrasco Kenneth, Mayet Cruz Lourdes. Comparación de perfiles de disolución: Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de  $f_2$ . Rev. mex. cienc. farm [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2021 Ago 8] ; 43( 3 ): 67-71. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300007&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300007&lng=es).
40. Campos, Luis Alfredo Segura. "Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia." Pensamiento Actual 17.28 (2017):



108-120.

41. Medina López, José Raúl, Hurtado y de la Peña, Marcela, Cortés Arroyo, Alma Rosa, Domínguez Ramírez, Adriana Miriam, Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Internet]. 2012;43(3):72-80. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57928310008>
42. Adrados, Rafael Subirán. "Bioexenciones". Diss. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. [Trabajo grado]. 2018 [citado 2021 Ago 12]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RAFAEL%20SUBIRAN%20ADRADOS.pdf>
43. Álvarez, Isabel González, Miguel Ángel Cabrera Pérez, and Maria del Val Bermejo Sanz. Metodologías Biofarmacéuticas en el Desarrollo de Medicamentos. Universidad Miguel Hernández, 2015
44. AGEMED. "Manual Para Registro Sanitario". Resolución Ministerial 0909. [Internet] 2005 [citado 2021 Ago 15]. Disponible en: [https://www.agemed.gob.bo/reg-far/doc\\_reg\\_far/T-N-11-RM-0909-RSANITARIO.pdf](https://www.agemed.gob.bo/reg-far/doc_reg_far/T-N-11-RM-0909-RSANITARIO.pdf)
45. AGEMED. "Política Nacional De Medicamentos". Resolución Ministerial 0034. Bolivia. [Internet] 2003 [citado 2021 Ago 16]. Disponible en: [https://www.agemed.gob.bo/reg-far/doc\\_reg\\_far/T-N-0-RM-0034-PNM.pdf](https://www.agemed.gob.bo/reg-far/doc_reg_far/T-N-0-RM-0034-PNM.pdf)
46. ANVISA. "Legislación sobre Regularización de Productos - Bioequivalencia y Biodisponibilidad". Brasil. [citado 2021 Ago 17]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/>
47. FEUM. México. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998: Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. [citado 2021 Ago 18]. Disponible en: <https://www.farmacopea.org.mx>
48. Sánchez González, Celeste Aurora. "Respaldo de la reglamentación farmacéutica cubana para la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos." Revista Cubana de Farmacia 38.1 (2004): 1-1. Disponible en: <https://biblioteca.uss.cl/wp-content/uploads/2016/09/Criterios->

cient%C3%ADficos-para-los-ensayos-de-bioequivalencia-in-vivo-e-in-vitro...-OPS.pdf

49. Quiroga, Pablo, and María Esperanza Ruiz. "Biodisponibilidad e intercambiabilidad de medicamentos." (2016). Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/109861>
50. Estévez Francisco, Parrillo Susana, Cedrés Mónica. Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2012 Sep [citado 2021 Ago 19] ; 28( 3 ): 165-173. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902012000300002&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902012000300002&lng=es).
51. Aquino, J., and C. Aguilar. "Guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral." Revista de la academia peruana de salud [en línea] (2003). Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/2330>
52. Volonte, María G., et al. "Consideraciones generales para la elaboración de un protocolo de un estudio de bioequivalencia desde un centro de investigación independiente." Latin American Journal of Pharmacy 26.3 (2007): 468. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7503>
53. Ochoa, Dolores. "Influencia del género en la farmacocinética y la seguridad de los estudios de bioequivalencia." (2015). Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/670332/ochoa\\_mazarro\\_maria\\_dolores.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/670332/ochoa_mazarro_maria_dolores.pdf?sequence=1)
54. Miranda-Pérez de Alejo C, Fernández-Cervera M, Reyes-Naranjo MI, Cabrera-Pérez MA. Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro?. Rev. OFIL·ILAPHAR [Internet]. 2020 [citado 2021 Sep 19] ; 30( 4 ): 291-300. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-714X2020000400007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000400007&lng=es). Epub 25-Mayo-2021. <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000400009>
55. Ochoa Sánchez, Sofía. Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención. (2018). [Trabajo Fin de Grado]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/63067/>
56. González Casado, Blanca. Exención de estudios de bioequivalencia para nuevos medicamentos genéricos. (2015) [Trabajo Fin de Grado]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/48725/>

57. Ruidias-Romero, David, et al. "Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador." *Pharmaciencia* 1.2 (2013): 28-34. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/farmabioq/article/view/447>
58. Ponce De León LF, Jaramillo AM. ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA IN VITRO DE CUATRO PRODUCTOS DE AMOXICILINA DEL MERCADO COLOMBIANO. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* [Internet]. 1 de enero de 2004 [citado 19 de septiembre de 2021];33(1). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/1664>
59. Campos, Luis Alfredo Segura. "Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia." *Pensamiento Actual* 17.28 (2017): 108-120. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/29549>
60. GONZÁLEZ, Celeste Aurora SÁNCHEZ. "Experiencia Reguladora Cubana en Calidad y Bioequivalencia para la Intercambiabilidad Terapéutica de Medicamentos Genéricos." *acta farmacéutica bonaerense* 25.3 (2006): 468-73. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6865>
61. Yu, L.X., Amidon, G.L., Polli, J.E. et al. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. *Pharm Res* 19, 921–925 (2002). Disponible en: <https://doi.org/10.1023/A:1016473601633>

## PILAR ASUNCIÓN SOLEDISPA CAÑARTE



Química Farmacéutica, Doctor en Bioquímica y Farmacia, Máster en Química Farmacéutica en la universidad de la Habana - Cuba, Actualmente terminando un Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. trabajó como analista de medicamentos en el Instituto Nacional de Higiene Leopoldo Izquieta Pérez por más de 20 años, presto servicios para la realización del pre y post registro sanitario, fue jefa de control y aseguramiento de la calidad en Industria Farmacéutica - Indunidas, comenzó su labor educativa en el 2014 en la Universidad de Guayaquil - Facultad de Ciencias Químicas, donde actualmente es docente investigador, cátedras de las materias Análisis de Medicamentos, Tecnología Farmacéutica y Farmacología en pregrado y Biofarmacia y Farmacocinética en la Maestría de Farmacia mención Farmacia Clínica, además es Gestora de Integración Curricular de pregrado, Participación en producciones científicas: Proyectos de investigación, participación en Congresos, artículos, ponencias Tutora de tesis de pregrado y postgrado, Directora de proyectos FCI y de semilleros. Uno de los proyectos FCI es sobre el primer Centro de Bioequivalencia del Ecuador, el cual se encuentra ubicado en la Facultad de Ciencias Químicas - UG, en espera de su apertura. Registro Nacional de investigadores SENESCYT: NO. REG INV-20-04273; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-7830>

## SANDRA JACQUELINE SÁNCHEZ MACÍAS



Química y Farmacéutica Universidad de Guayaquil, Doctor en Bioquímica y Farmacia Universidad Técnica de Machala, Diplomado Superior en Marketing Farmacéutico y Diplomado Superior en Gestión de Marketing de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Magister en Bioquímica Clínica y Magister en Farmacia Mención en Farmacia Clínica de la Universidad de Guayaquil. Trabajó como analista clínica en diversos Laboratorio clínicos por 10 años, fue Jefa de Farmacia de las Cadenas Mi comisariato dando Atención farmacéutica por 2 años presta servicios como Representante Técnica en farmacias independientes dando asesoría en la Atención Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico, su labor educativa en el 2016 en la Universidad Agraria de Guayaquil Facultad de Ciencias Agrarias Ingeniería Agrícola Mención Agroindustrial materias Ingredientes y Bioquímica I, XXIII Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica y XI Congreso Uruguayo de Bioquímica Clínica Colabiocli Punta del Este Uruguay, VII Congreso Nacional Ordinario IV Jornada Científica Internacional “ Atención Farmacéutica y Farmacia Hospitalaria” Sociedad Boliviana de Ciencias Farmacéuticas, Santa Cruz De La Sierra, Bolivia, XVII Congreso Chileno de Química Clínica, Sociedad Chilena de Química Clínica, Santiago, Chile, Curso de capacitación “Seminario taller de actualización en Farmacia Hospitalaria, Nutrición Parenteral y Acreditación en Salud, en el Hospital de Solca, II Seminario Taller Atención Farmacéutica Hospitalaria y Comunitaria, Red ecuatoriana de Atención Farmacéutica, Cuenca-Ecuador, Seminario Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias Médicas Universidad de Guayaquil. XVII Congreso Internacional de FEFAS y III del Colegio de QF y BF del Pichincha “Las Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas al Servicio de la Salud y la Vida” Quito-Ecuador. Actualmente labora en Laboratorios Farmacéuticos Chefar S.A como Supervisor a Médicos por 30 años brindando entrenamiento y asesoramiento en desarrollo de marca y clientes de Cadenas Farmacéuticas.

## GLENDA MARCELA SARMIENTO TÓMALA



Estudios obtenidos por la Universidad de Guayaquil (UG), Ecuador como: Diplomado Superior en Evaluación y Acreditación de Educación Superior”. Magister en Planificación, Evaluación y Acreditación de Educación Superior. En la Universidad de la Habana-Cuba realizó los siguientes estudios: Maestría en Farmacología, y actualmente se encuentra cursando, Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Su trayectoria laboral y cargos en la UG como: Analista de Gestión de Calidad en Programa Progeca-Bioterio, Coordinadora de la Unidad de Titulación, Miembro del Comité Científico de Investigación. Tutora y Cotutora de trabajos de titulación. Tutora de eventos científicos estudiantiles a Galardones-SENESCYT. Coordinadora de la Maestría de Farmacia, mención Farmacia Clínica, desarrollo y ejecución de nuevas técnicas en fitofármacos. Participación en redes científicas. Registro Nacional de Investigadores SENESCYT: No. REGINV-22-05624.