



Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Resolución S.G. N° 092 -

POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO) PARA MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS.

Asunción, 11 de marzo de 2020

VISTO:

La nota D.N.V.S./D.G. N° 436/2019, de fecha 20 de diciembre de 2019, por la cual la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria solicita se reglamenten los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia (in vivo) para medicamentos; y

CONSIDERANDO:

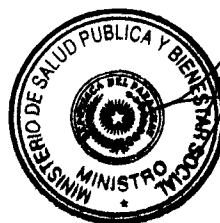
Que la Constitución Nacional, en su Artículo 72 - Del control de calidad, establece: *"El Estado velará por el control de calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización"*.

Que la Ley N° 836/1980, Código Sanitario, en su artículo 3° dispone: *"El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, que en adelante se denominará el Ministerio, es la más alta dependencia del Estado competente en materia de salud y aspectos fundamentales del bienestar social"*.

Que la Ley 1119/1997, De productos para la salud y otros, en su artículo 1° expresa: *"1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo producto de uso y aplicación en medicina humana, y a los productos considerados como cosméticos y domisanitarios. 2. También regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los productos objeto de esta ley, y la actuación de las personas físicas o jurídicas que intervienen en las actividades mencionadas en el párrafo anterior"*.

Que dicha ley, en su artículo 2°, dispone: *"El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social es la autoridad sanitaria nacional responsable en todo el territorio de la República de verificar el cumplimiento de las disposiciones emanadas de la presente ley, reglamentar las situaciones que lo requieran y sancionar las infracciones que se detecten"*. Asimismo, en su artículo 3°, numeral 1, expresa: *"Como organismo ejecutor créase la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, con autarquía administrativa y financiera..."*.

Que, así, el Artículo 5° de la ley de referencia, prescribe: *"A los efectos de la presente ley se entenderá por: Declaración de Helsinki: principios éticos recomendados para guiar la experimentación de medicamentos en humanos, propuestos por la Asociación Médica Mundial en 1964 y revisados en 1975, que reconocen los derechos de los sujetos de experimentación y la primacía de su salud sobre cualquier interés científico y social. Ensayos Clínicos: Toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines: a) poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano; b) establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; y, c) conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad"*.





Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Resolución S.G. N° 092.-

POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO) PARA MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS.

11 de marzo de 2020
Página N° 02/04

Que la citada Ley, en su Artículo 9º, numeral 1 dispone: "*La autoridad sanitaria nacional reglamentará el tipo de controles exigibles al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos semielaborados, del proceso de fabricación y del producto final, a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización de la especialidad farmacéutica, sin perjuicio de los cambios o modificaciones tecnológicas que puedan producirse por la evolución de la ciencia y las buenas prácticas de fabricación y control. Dichos cambios o modificaciones deberán ser informados a la autoridad sanitaria nacional para su aprobación y actualización del expediente de la especialidad farmacéutica afectada*".

Que, igualmente, el Artículo 12 de la ley referida manifiesta: "*1. El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social reglamentará de acuerdo con lo preceptuado en esta ley y el decreto correspondiente, el procedimiento de evaluación, concesión o denegación de la autorización e inscripción en el registro de especialidades farmacéuticas, incorporando los requisitos, trámites y plazos no contemplados expresamente en la presente ley, adecuándose, cuando se considere necesario, a los acuerdos y convenios internacionales debidamente aprobados y ratificados por el Paraguay*".

Que el artículo 6º de la Ley N° 2320/2003, De la Promoción de la Utilización de Medicamentos por su Nombre Genérico, Capítulo III, Título II, De la Demostración de la Equivalencia, expresa: "*El Ministro de Salud Pública y Bienestar a través de la DNVS, reglamentará los aspectos sanitarios y regulatorios de la presente Ley, en los que deberá precisar los controles de calidad necesarios para asegurar la equivalencia entre las especialidades farmacéuticas y los correspondientes productos de referencia*".

Que a los fines de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos, es necesario demostrar la equivalencia terapéutica con respecto al medicamento de referencia a través de una Guía que establezca los estudios de Biodisponibilidad relativa/Bioequivalencia (in vivo), basada en las exigencias de Agencias Regulatorias de referencia como ANMAT, FDA, EMA, ANVISA e ISP, pero adaptada a las necesidades particulares de nuestro país, haciendo de esta manera al medicamento de referencia intercambiable por el medicamento genérico, al presentar similitud en eficacia y seguridad; todo ello para lograr la asequibilidad para la población, a medicamentos inocuos y de eficacia comprobada. Se consideran técnicamente sinónimas las definiciones de medicamento, especialidad farmacéutica y producto farmacéutico.

Que una de las funciones específicas del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social en el Área de Regulación y Atención Sanitaria, conforme a lo establecido en el Artículo 10 Numeral 2 del Decreto N° 21376/1998, es la de: "*Regular la fabricación, importación, distribución y venta de medicamentos, alimentos, drogas, productos químicos, productos biológicos y productos radiactivos, reactivos y todo producto de uso y aplicación en la medicina humana, en consonancia con la legislación...*".

Que la Dirección General de Asesoría Jurídica, a través del Dictamen A.J. N° 297, de fecha 17 de febrero de 2020, se ha expedido favorablemente a la firma de la presente resolución.





Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Resolución S.G. N° 092 -

POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO) PARA MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS.

11 de marzo de 2020
Página N° 03/04

POR TANTO, en ejercicio de sus atribuciones legales;

**EL MINISTRO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL
RESUELVE:**

- Artículo 1º.** Aprobar la "*Guía técnica para la realización de los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia (in vivo) para Medicamentos*", que como Anexo 1 forma parte de la presente resolución.
- Artículo 2º.** Aprobar los documentos, Anexo 2, "Etapa Clínica"; Anexo 3, "Etapa Bioanalítica"; y Anexo 4 "Etapa Estadística", que conforman la Guía mencionada en el Artículo 1º; en los que se establecen los requisitos específicos para la realización de las tres (3) etapas en las que se divide el estudio de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia (in vivo).
- Artículo 3º.** Aprobar el Anexo 5 "Listado de principios activos que requieren demostración de bioequivalencia", y Anexo 6 "Listado de principios activos de estrecho margen terapéutico", que forman parte de la presente resolución.
- Artículo 4º.** Disponer que los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia (*in vivo*) serán realizados en Centros de Estudio de Bioequivalencia, habilitados conforme a la Resolución S.G. N° 077, del 28 de febrero de 2018, y sus modificatorias.
- Artículo 5º.** Establecer que las empresas farmacéuticas tendrán un plazo de hasta doce (12) meses para iniciar los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia (in vivo), a partir de la presente resolución.
- Artículo 6º.** Establecer el plazo de seis (6) meses, luego de iniciados los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia (*in vivo*), para la presentación de las conclusiones de los mismos a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS) para su evaluación y emisión de Certificado de Bioequivalencia (CBE), si correspondiere.
- Artículo 7º.** Determinar que el Certificado de Bioequivalencia (CBE), será requisito indispensable para la obtención del Registro Sanitario y para su renovación respectiva.
- Artículo 8º.** Autorizar a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS) a establecer los formularios que serán utilizados para hacer efectivos los procedimientos dispuestos en la presente resolución.





Poder Ejecutivo
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Resolución S.G. N° 092 -

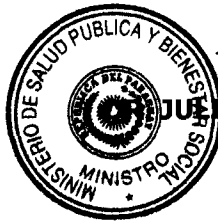
POR LA CUAL SE APRUEBAN LA GUÍA TÉCNICA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA/BIOEQUIVALENCIA (IN VIVO) PARA MEDICAMENTOS; Y LOS ANEXOS RESPECTIVOS.

11 de marzo de 2020
Página N° 04/04

Artículo 9°. Establecer que el incumplimiento o transgresión de lo dispuesto en la presente resolución, hará pasible al infractor de las previsiones establecidas en el Título VI - Del régimen sancionador de la Ley N° 1119/1997 *De productos para la salud y otros*, el libro 7 de la Ley N° 836/1980 "Código Sanitario" y demás disposiciones vigentes.

Artículo 10. La presente resolución entrará a regir a partir del día siguiente de su firma.

Artículo 11. Comunicar a quien corresponda y cumplido, archivar.



DANIEL MAZZOLENI INSFRÁN
MINISTRO

/lbr



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Mbovrendhí
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

ANEXO 1

Guía técnica para la realización de los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia de Medicamentos

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido	Página
1. Introducción.....	2
2. Objetivos.....	7
3. Alcance de aplicación.....	7
4. Normas gráficas para el uso de la marca de certificación de Bioequivalencia.....	13


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretaría General

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretaría General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

1. Introducción

Disposiciones generales

En la presente Guía se establecen los requisitos específicos para la realización de las 3 (tres) etapas (divididas en anexos: **ANEXO 2: ETAPA CLÍNICA**, **ANEXO 3: ETAPA BIOANALÍTICA** y **ANEXO 4: ETAPA ESTADÍSTICA**) que conforman el estudio de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia, con su correspondiente correlación in vitro/bioexención para demostrar bioequivalencia de un medicamento genérico con respecto a un producto de referencia.

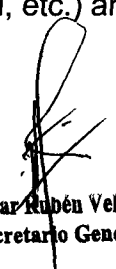
Dos medicamentos conteniendo la misma sustancia activa son considerados bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades (magnitud y extensión) después de la administración en la misma dosis molar se encuentran dentro de límites aceptables predefinidos.

En los estudios de bioequivalencia, la curva concentración plasmática vs tiempo es generalmente utilizada para valorar la velocidad y magnitud de la absorción. Los parámetros farmacocinéticos: *área bajo la curva concentración-tiempo* (AUC), la cual refleja la magnitud de la exposición, la *concentración plasmática máxima o pico de exposición* ($C_{m\acute{a}x}$) y el *tiempo* en el cual se alcanza la máxima concentración plasmática ($t_{m\acute{a}x}$), están influenciados por la velocidad de absorción.

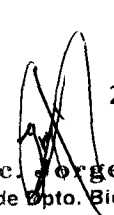
El producto test debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial proyectado. Por esta razón las muestras del producto farmacéutico test deberán ser manufacturadas usando los mismos equipos y bajo las mismas condiciones empleadas para la producción a escala industrial.

Tanto el producto test como el producto de referencia deberán demostrar que cumplen todas las especificaciones de farmacopea u otras aplicables de identidad, valoración, calidad y pureza y, si es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y velocidad de disolución.

En el caso de productos ya comercializados, éstos deben cumplir completamente con el registro sanitario actualizado (fórmula, especificaciones de calidad, rótulos, estabilidad, etc.) antes de ser sometidos al estudio.



Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General



Dr. Sc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

TETÁ REKUÁI
GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

Los controles de calidad de los productos farmacéuticos test y referencia se deben realizar antes de iniciar el estudio de bioequivalencia.

Los lotes de los productos test y referencia deben poseer al menos un año de vigencia, antes de su fecha de caducidad, al momento de realizar el estudio.

Junto con el informe del estudio de bioequivalencia se deben proporcionar todos los resultados de los controles de calidad *in vitro*, realizados en los lotes del producto test y del producto referencia.

La información respecto al procedimiento de manufactura y a los resultados de los análisis realizados debe establecer que el producto test es de calidad apropiada para el uso clínico y para la investigación proyectada.

El contenido de principio activo en el producto test no debe diferir en $\pm 5\%$, con respecto al producto referencia. Los resultados obtenidos de estos ensayos deben ser adjuntados al reporte de bioequivalencia. Si la valoración del principio activo en el producto de referencia se desvía en más de 5% del contenido declarado, esta diferencia se debe usar, subsecuentemente, para normalizar por la dosis las mediciones de biodisponibilidad, de manera a facilitar la comparación entre los productos test y referencia.

El laboratorio clínico donde se realice el estudio debe mantener un registro de recepción, uso y disposición de los productos test y referencia, para obtener información para monitoreos o auditorías pertinentes.

Para realizar el estudio se debe usar la dosis equivalente molar de cada producto.

Para fármacos con estrecho margen terapéutico o con características farmacocinéticas no lineales, la biodisponibilidad se debe establecer para cada dosificación del fármaco. Se establecerá un listado de los fármacos considerados de estrecho margen terapéutico, el cual se irá actualizando de acuerdo a las exigencias científicas globales.

En los estudios de bioequivalencia se debe utilizar la mayor dosis comercializada del medicamento, al menos que por razones de seguridad deba utilizarse una dosis menor


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


Jorge Illou
Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Uraeñicha
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

El estudio es realizado por medio de la cuantificación selectiva del fármaco y/o metabolito activo en la circulación sistémica (sangre, plasma o suero) o a través de su cuantificación en orina, en caso justificado, por ejemplo, si las concentraciones en sangre son demasiado bajas para ser detectadas y una cantidad apropiada del fármaco se elimina inalterada en orina.

Por lo general, la bioequivalencia debe estar basada en el fármaco inalterado. En el caso que su concentración no pueda ser adecuadamente determinada por limitaciones analíticas o debido a su rápida biotransformación, se permitirá la cuantificación de metabolitos. En este caso se debe presentar una justificación científica, reconocida internacionalmente por las sociedades científicas del área, relacionada a la ausencia de datos del fármaco inalterado.

Cuando hubiera metabolito activo (equipotente o más activo que el fármaco inalterado), formado por metabolismo pre-sistémico, que contribuya para la eficacia y seguridad del producto y no haya informaciones en la literatura científica, o esta indique la necesidad de la cuantificación del fármaco inalterado y del metabolito, el protocolo de estudio podrá ser sometido para evaluación previa por la DNVS. La sustancia elegida para ese fin deberá cumplir los criterios establecidos para la determinación de bioequivalencia.

Alternativamente, el estudio podrá ser realizado comparando medidas farmacodinámicas, en los casos en que no es posible cuantificar el fármaco en la circulación de forma precisa, exacta, por la muy baja concentración del analito (p.e.: suspensiones oftálmicas, inhalatorios de acción local, etc.).

En la planificación y realización de los estudios se deberá respetar lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF/GMP), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

El medicamento de referencia o innovador es el que ha demostrado eficacia y seguridad mediante los ensayos clínicos correspondientes. Excepcionalmente, en caso de que el medicamento innovador ya no cuente con existencia en el mercado global, se podrá considerar aquel medicamento que haya demostrado bioequivalencia con respecto al primero, acompañado de justificación técnica sólida publicada en Revistas Científicas reconocidas. En caso de no contarse con productos que cumplimenten alguno de los puntos mencionados, la Autoridad Sanitaria decidirá cuál será utilizado caso por caso.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


Jorge Iliou
Jefe de Depto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Vhohovohá
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

El medicamento test para ser considerado medicamento genérico normalmente se compara con la correspondiente forma de dosificación del medicamento de referencia, si éste está disponible en el mercado.

La Autoridad Sanitaria establecerá el medicamento de referencia a ser utilizado para contrastar con los medicamentos test.

La empresa (solicitante) fabricante, fraccionadora, importadora, exportadora, distribuidora y/o comercializadora de especialidades farmacéuticas que cuenten con los principios activos listados en el **ANEXO 5: Listado de principios activos que requieren demostración de bioequivalencia**, deberá solicitar los Estudios de Bioequivalencia presentando primeramente el **FORMULARIO PSBE-00: SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA** debidamente cumplimentado para su estudio y aprobación por la DNVS antes del inicio de los correspondientes estudios en los Centros de Estudios de Bioequivalencia habilitados por la DNVS.

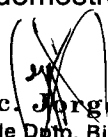
El Centro de Estudios de Bioequivalencia deberá emitir un informe detallado de los estudios realizados según el **FORMULARIO PRBE-00: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**, los cuales deberán ser presentados en dos ejemplares a la DNVS, la cual emitirá un **Certificado de Bioequivalencia (CBE)** en caso de ser aprobado. El **CBE** es un requisito obligatorio para la concesión del Registro Sanitario de una especialidad farmacéutica nueva o su renovación.

Los datos crudos, cromatogramas, espectros, registros, cálculos, contramuestras, además de informes de desarrollo y validación de metodologías analíticas deberán ser debidamente archivados por el Centro de Estudios de Bioequivalencia por un plazo de 5 años y deberán estar disponibles para su revisión por parte de la DNVS cuando sea requerido.

Los estudios de Biodisponibilidad realizados en Centros habilitados por la EMA, FDA o Autoridades de Referencia Regional con clasificación Nivel IV de la OPS, serán reconocidos en la República del Paraguay y se tendrán por válidos a los fines de demostrar bioequivalencia. La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria podrá verificar los mencionados Centros a los efectos de evaluar su competencia y adecuado funcionamiento.

Sólo será considerado bioequivalente el medicamento que cumpliera íntegramente con todos los requerimientos establecidos en esta Guía, caso contrario la solicitud de medicamento bioequivalente será rechazada, y el medicamento deberá ser modificado (por reformulación u otro) a fin de demostrar


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

5

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Vira, ñemokha
Ministerio de
**SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL**



■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

Bioequivalencia *in vivo*, para obtener la concesión del registro sanitario y su renovación.

Para el medicamento aprobado como bioequivalente, la DNVS podrá, en cualquier momento y a su criterio, exigir pruebas adicionales de calidad de los componentes de la formulación, o requerir nuevas pruebas de comprobación de la seguridad y eficacia, incluyendo el estudio de bioequivalencia, por hechos nuevos que surgieran, llevando a la necesidad de ensayos complementarios, mismo después de la concesión o renovación del registro sanitario.

Las empresas farmacéuticas tendrán un plazo de 12 (doce) meses, contados a partir de la fecha de publicación de la presente Guía, para iniciar los estudios solicitados en la misma. Se deberá presentar a la DNVS el informe de resultados de los estudios concluidos en un plazo máximo de 6 meses contados a partir de la iniciación de los mismos.

Si el resultado del estudio de Bioequivalencia *in vivo* es insatisfactorio, se considerará el tiempo necesario para reformulación y realización de un nuevo estudio de Bioequivalencia *in vivo* por un plazo máximo de hasta 6 meses, sin perjuicio del curso normal en el caso de renovación del registro sanitario. Si no se presentara el nuevo estudio en el tiempo estipulado anteriormente, se dará cese al registro sanitario respectivo. En el caso de registros sanitarios de productos nuevos, los mismos deberán presentar los estudios de Bioequivalencia *in vivo* concluidos para su aprobación.

El no cumplimiento de las disposiciones mencionadas anteriormente representará el cese del Registro Sanitario del producto en cuestión.

Esta Guía entra en vigor en la fecha de su publicación.

Lic. Oscar Rubén Velázquez F.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



2. Objetivos

Proveer guías para las organizaciones involucradas en conducir los estudios de bioequivalencia *in vivo*, en humanos sanos (o pacientes, si fuera el caso). Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para los productos farmacéuticos los cuales se autorice su fabricación, importación, distribución y comercialización en el país, deberán cumplir integralmente las disposiciones establecidas en la presente normativa.

Comparar el desempeño *in vivo* (en humanos) de un medicamento genérico, que se presenta para Registro Sanitario Nuevo y/o su Renovación, según corresponda, con el de referencia o innovador (biodisponibilidad relativa/bioequivalencia), y por consiguiente demostrar la eficacia terapéutica y seguridad, pudiendo establecer la *intercambiabilidad* entre ellos.

Presentar las guías técnicas específicas para la ejecución de cada una de las tres etapas del estudio *in vivo*: clínica, bioanalítica y estadística; los delineamientos de la presentación de los informes técnicos, de monitoreo de los voluntarios participantes del estudio, de los resultados farmacocinéticos obtenidos y de la conclusión del estudio.

3. Alcance de aplicación

Productos farmacéuticos que requieran demostrar eficacia y seguridad según la presente guía.

Todas las partes involucradas en el estudio deberán cumplir con otra regulación o requisito nacional existente, que sea aplicable al caso.

En la planificación y realización de los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia se debe respetar lo establecido en:

- a) Las Buenas Prácticas Clínicas (**BPC**)
- b) Las Buenas Prácticas de Fabricación (**BPF**)
- c) Las Buenas Prácticas de Laboratorio (**BPL**)

Se detalla a continuación las recomendaciones para los Centros de Estudios de Bioequivalencia (u Organizaciones CROs) que conducirán los estudios de bioequivalencia.

Esta guía presenta informaciones de:

- Organización y gestión
- Protocolos de estudio


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Votaméicha
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

- Etapa clínica del estudio
- Etapa bioanalítica del estudio
- Etapa Estadística del estudio: análisis farmacocinético y análisis estadístico
- Informes del estudio

Los medicamentos que deberán presentar estudio de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia se citan a continuación:

- I. Medicamentos de uso oral de liberación inmediata que actúan por absorción sistémica, cuando uno o más de los criterios siguientes se apliquen:
 - Medicamentos de uso crítico.
 - Ventana terapéutica (margen de eficacia/seguridad) estrecha y/o curva dosis- respuesta pronunciada.
 - Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionada con el IFA o sus formulaciones (sin relación con problemas de disolución).
 - Evidencia científica que sugiere que polimorfos del IFA, excipientes y/o procesos farmacéuticos usados en la manufactura podrían afectar la bioequivalencia.
- II. Medicamentos de uso oral de liberación modificada (retardada, prolongada) que actúa por absorción sistémica.
- III. Medicamentos no-orales y no-parenterales designados a actuar por absorción sistémica (tales como parches transdérmicos, supositorios, chicle de nicotina, gel de testosterona y anticonceptivos insertados en la piel).
- IV. Productos de uso tópico que actúan por absorción sistémica.
- V. Productos en forma de sprays nasales o inhaladores que actúan por absorción sistémica.
- VI. Productos de combinación fija con acción sistémica, donde por lo menos uno de los IFAs requiere un estudio in vivo.

La Autoridad Sanitaria establece y publica en el ANEXO 5 una lista inicial con la descripción de los fármacos que requerirán estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia, la cual será actualizada cada 24 (veinticuatro meses), salvo que la Autoridad Sanitaria considere necesario establecer en otro periodo de tiempo. Esto dependerá de las notificaciones de eventos de ineficacia o intolerancia/falta de seguridad


Rubén Vellacich F.
Secretario General

8

Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"*Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870*"

de los principios activos que se encuentren registrados o comercializados en el país, alertas internacionales, así como escenarios de emergencia nacional o el propio avance de la tecnología.

Requerimientos para estudios de bioequivalencia en diferentes formas farmacéuticas

Cuando el producto test contiene una diferente sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa con respecto al producto de referencia, la bioequivalencia debe ser demostrada con estudios *in vivo*. Sin embargo, cuando la parte activa en ambos productos test y referencia es idéntica (o contienen sales con propiedades similares) los estudios de bioequivalencia *in vivo* pueden en algunas situaciones no ser requeridos.

Forma farmacéutica oral de liberación inmediata con acción sistémica Para formas farmacéuticas como tabletas, cápsulas y suspensiones orales, se requieren estudios de bioequivalencia a menos que sea aplicable una bioexención.

Tabletas orodispersables

Una tableta orodispersable es formulada para su rápida dispersión en la boca. Son aspectos críticos la colocación en la boca y el tiempo de contacto, porque en ciertos casos la sustancia activa también se disuelve en la boca y puede ser absorbida directamente por la mucosa bucal.

Dependiendo de la formulación, la deglución de por ejemplo una sustancia recubierta y la subsecuente absorción a partir del tracto gastrointestinal también puede ocurrir. Si es posible demostrar que la sustancia activa no es absorbida en la cavidad oral, sino que debe ser tragada y absorbida a través del tracto gastrointestinal, el producto se podrá considerar una bioexención basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). Si no puede ser demostrada, la bioequivalencia debe ser evaluada en estudios con humanos.

Si el producto test es una extensión de otra formulación oral, se recomienda un estudio de 3 periodos para evaluar la administración de la tableta orodispersable con y sin toma concomitante de líquidos. Sin embargo, si para la bioequivalencia de estas formulaciones se toma sin agua y está demostrado en un estudio de dos periodos que la referencia se administra con ingesta de agua, la bioequivalencia con ingesta de agua puede ser asumida.

Si la tableta orodispersable es un genérico de un producto de referencia aprobado, se aplican las siguientes recomendaciones con respecto al diseño del estudio:

- Si el producto de referencia puede ser tomado con o sin agua, la bioequivalencia debe demostrar sin ingesta de agua (como esta condición se asemeja más al uso destinado de la formulación). Esto


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

9

Msc. Jorge Iliecu
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

es especialmente importante si la sustancia puede disolverse y parcialmente absorberse en la cavidad oral. Si se demuestra la

bioequivalencia cuando no se ingiere agua, ya se asume la bioequivalencia con ingestión de agua.

- Si el producto de referencia es tomado solo de una manera (por ejemplo solo con agua), la bioequivalencia debe mostrar en esta condición (en un diseño cruzado convencional de dos etapas)
- Si el producto de referencia es tomado solo de una manera (por ejemplo solo con agua), y se quiere demostrar que el producto test es bioequivalente para diferentes formas de administración (por ejemplo sin agua), los métodos deben ser comparados con respecto a la referencia de la forma convencional de administración (diseño de 3 tratamientos, 3 periodos, 6 secuencias).

En estudios que evalúan tabletas orodispersables sin ingesta de agua, es recomendado mojar la boca tomando 20 ml de agua directamente después de aplicar el fármaco en la lengua. Es recomendado no permitir la toma de líquidos antes de transcurrida 1 hora luego de la administración.

Otras formulaciones orales como las películas orodispersables, películas o tabletas bucales, tabletas sublinguales y tabletas masticables pueden ser manejadas de la misma manera que las tabletas orodispersables. Los estudios de bioequivalencia deben ser conducidos de acuerdo al uso recomendado del producto.

Soluciones orales

Si el producto test es una solución acuosa oral y contiene una sustancia activa en la misma concentración que una solución oral aprobada, los estudios de bioequivalencia pueden ser exentos. Sin embargo, si los excipientes pueden afectar al tránsito intestinal (por ejemplo sorbitol, manitol, etc.), a la absorción (por ejemplo, surfactantes o excipientes que pueden afectar el transporte de proteínas), a la solubilidad *in vivo* (por ejemplo cosolventes) o a la estabilidad *in vivo* de la sustancia activa, debe realizarse un estudio de bioequivalencia, a menos que las diferencias en las cantidades de estos excipientes puedan ser adecuadamente justificadas por referencia a otro dato. Los mismos requerimientos para similitud en los excipientes aplican a soluciones orales como bioexenciones.

En los casos donde el producto test es una solución oral la cual se propone que sea bioequivalente a otra forma de dosificación de liberación inmediata, se requieren estudios de bioequivalencia.

Formas de dosificación no oral de liberación inmediata con acción sistémica En general, se requieren estudios de bioequivalencia. Una bioexención puede ser considerada en el caso de una solución y con la


Lic. Oscar Rubén Velázquez
Secretario General


MSc. Jorge Illiou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

misma composición cualitativa y composición cuantitativa similar en excipientes.

Soluciones parenterales

No son requeridos estudios de bioequivalencia si el producto test es administrado en solución intravenosa acuosa conteniendo el mismo principio activo que la sustancia de referencia. Sin embargo, si algún excipiente interacciona con el fármaco (por ejemplo, formación de complejo), u de otra manera afecta la disposición del fármaco, se requiere un estudio de bioequivalencia a menos que ambos productos contengan los mismos excipientes en muy similar cantidad y puede ser adecuadamente justificado que cualquier diferencia en cantidad no afecta la farmacocinética de la sustancia activa.

En el caso de otras vías parenterales, por ejemplo, intramuscular o subcutánea, y cuando el producto test es del mismo tipo de solución (acuosa u oleosa), contiene la misma concentración de la misma sustancia activa y los mismos excipientes en cantidades similares al producto de referencia, no son requeridos estudios de bioequivalencia. Además, el estudio de bioequivalencia no es requerido para una solución parenteral acuosa con excipientes comparables en cantidades similares, si se puede demostrar que los excipientes no tienen impacto en la viscosidad.

Formas de dosificación micelar y emulsión para uso intravenoso

Emulsiones: normalmente no se califican como bioexención.

Sin embargo, las formulaciones de emulsión pueden ser consideradas elegibles como bioexención cuando:

1. El fármaco no está diseñado para liberación o disposición controlada
2. El método y la velocidad de administración son los mismos que para el medicamento de referencia

En esos casos, la composición debe ser cualitativa y cuantitativamente la misma que el medicamento de referencia y deben demostrarse similares características fisicoquímicas, incluyendo la distribución del tamaño de la fase lipídica dispersa y otras propiedades relevantes de emulsiones como por ejemplo propiedades de superficie como potencial Z y propiedades reológicas.

Lípidos para nutrición parenteral intravenosa

Puede ser considerado elegible como una bioexención si se proporcionan satisfactoriamente los datos para demostrar características fisicoquímicas comparables. Las diferencias en la composición pueden ser justificadas tomando en consideración la naturaleza y el propósito terapéutico de tal forma de dosificación.

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

11

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Formulaciones que forman micelas

Las soluciones micelares para administración intravenosa pueden considerarse como soluciones complejas y por lo tanto no se califican como bioexenciones. Sin embargo, la formulación de micelas puede ser considerada elegible para una bioexención cuando:

1. Ocurre una rápida desaparición de la micela en la dilución y el fármaco no está diseñado para liberación o disposición controlada
2. El método y la velocidad de administración son los mismos que para el producto de referencia
3. Los excipientes no afectan a la disposición del fármaco

En estos casos, la composición de la infusión micelar, inmediatamente antes de la administración, debe ser cualitativamente y cuantitativamente la misma que el medicamento de referencia y deberían presentarse los datos para demostrar características fisicoquímicas similares. Por ejemplo, la concentración micelar crítica, la capacidad de solubilización de la formulación (concentración máxima aditiva), sustancia activa libre y unida y tamaño micelar.

Esto también aplica en caso de cambios menores en la composición cuantitativa o cualitativa, sin incluir ningún cambio en cantidad o tipo de surfactantes.

Formas de dosificación de liberación modificada con acción sistémica

Formas de dosificación intramuscular o subcutánea de liberación modificada

Para suspensiones o complejos o alguna clase de matriz para retrasar o prolongar la liberación de la sustancia activa para administración intramuscular o subcutánea, la demostración de bioequivalencia sigue las reglas de una formulación de liberación modificada extra vascular, por ejemplo las formas de dosificación transdérmica.

Productos de aplicación local de acción local

Siempre que exista posibilidad de exposición sistémica como resultado de la aplicación local, estos productos de aplicación local implican un riesgo de reacciones adversas sistémicas, por lo que la exposición sistémica debe ser medida. Se debe demostrar que la exposición sistémica no es mayor en el producto test con respecto al producto de referencia, por ejemplo, el límite superior del intervalo de confianza del 90% no debe exceder el límite superior de aceptación de bioequivalencia de 125,00.


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

Gases

Si el producto es un gas para inhalación, no son requeridos estudios de bioequivalencia.

4. Normas gráficas para el uso de la marca de certificación de Bioequivalencia

La obtención de la condición de bioequivalencia para un producto farmacéutico es un activo valioso pues demuestra el compromiso para el mejoramiento continuo de la calidad de los medicamentos que un laboratorio farmacéutico produce y que estos sean utilizados en forma segura por los pacientes.

Se establecen los parámetros y normas de uso de aplicaciones gráficas de la marca visual para señalar bioequivalencia, para evitar interpretaciones erróneas del logotipo.

Solamente los laboratorios para los productos farmacéuticos que han demostrado su bioequivalencia ante la DNVS pueden utilizar esta marca, quedando prohibido alterar los colores o las proporciones de ella.

El medicamento bioequivalente deberá contener en las caras frontales de su arte secundario un recuadro de color amarillo (Pantone 108 C) con la expresión de color rojo (Pantone 485 C) "**BIOEQUIVALENTE**". El recuadro deberá ocupar del 10 al 20% del área inferior del total de cada cara del envase secundario.

La marca de certificación se puede utilizar siempre relacionada con el producto en documentos, presentaciones, reportes, folletos de información al médico y al paciente.

Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ANEXO 2

ETAPA CLÍNICA

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido	Página
1. Diseño del estudio.....	2
2. Sujetos.....	3
3. Organización y Gestión del CRO o Centro de Estudios de Bioequivalencia.....	10
4. Características del producto.....	13
5. Protocolo del estudio.....	19
6. Personal.....	26
7. Garantía de Calidad.....	27
8. Ética.....	27
9. Documentaciones.....	32
10. Glosario.....	35
APÉNDICE 1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI). Formato de Consentimiento Informado para Estudios Clínicos	43


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ETAPA CLÍNICA

Los ensayos de bioequivalencia *in vivo* son considerados ensayos clínicos, específicamente como los estudios de fase I. Las recomendaciones y requerimientos generales de BPC se aplican para todos los ensayos de bioequivalencia. Los ensayos clínicos deben ser llevados a cabo bajo ciertas condiciones que garantizan la seguridad de los sujetos. La etapa clínica del estudio debe ser desarrollada en las instalaciones de un CRO o Centro de Estudios de Bioequivalencia habilitado por la DNVS.

1. Diseño del estudio

El estudio debería ser diseñado de manera que los efectos de la formulación puedan distinguirse de otros efectos.

El estudio convencional de bioequivalencia es del tipo doble ciego, aleatorio, cruzado. Los voluntarios reciben los medicamentos test y referencia en ocasiones separadas (periodos), en esquema de dosis simple o múltiple.

El número de periodos y secuencias del estudio será determinado en función del número de medicamentos en análisis, de forma a asegurar la validez estadística de acuerdo al **ANEXO 4**. El intervalo entre los periodos deberá ser, de como mínimo, cinco vidas medias de eliminación del fármaco y/o metabolito.

1.1 Diseño estándar

Cuando se comparan dos formulaciones se recomienda, una aleatorización, dos periodos, y un diseño cruzado para dosis simple de dos secuencias. Los periodos de tratamiento deberían estar separados por un periodo de lavado suficiente para asegurar que las concentraciones del fármaco son menores al límite bioanalítico de cuantificación en todos los sujetos al inicio del segundo periodo. Normalmente por lo menos cinco vidas medias de eliminación ($t_{1/2}$) son necesarias para alcanzarlo.

1.2 Diseños alternativos

Bajo ciertas circunstancias, siempre que el diseño de estudio y el análisis estadístico sean sólidos, pueden ser considerados diseños alternativos bien establecidos como el diseño paralelo para sustancias con vida media muy larga y diseños replicados por ejemplo para sustancias con alta variabilidad en sus características farmacocinéticas.

La conducción de un estudio de dosis múltiple en pacientes es aceptable si el estudio de dosis simple no puede ser conducido en voluntarios sanos debido a razones de tolerabilidad, y si además un estudio de dosis simple no es factible en pacientes. Es recomendable para medicamentos con principio/s activo/s de liberación modificada.

En raras situaciones, en las cuales hay problemas de sensibilidad del método


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



analítico para medir la concentración plasmática de manera suficientemente precisa después de la administración de una dosis simple y donde la concentración en el estado estacionario es suficientemente alta para ser medida, puede ser aceptable un estudio de dosis múltiple como alternativa a un estudio de dosis simple. Sin embargo, dado que un estudio de dosis múltiple es menos sensible para detectar diferencias en $C_{máx}$, esto sólo será aceptable si el solicitante puede justificar adecuadamente que la sensibilidad del método analítico no puede ser mejorada y no es posible medir el fármaco inalterado después de la administración de dosis simple teniendo en cuenta también que se podría estar utilizando una dosis supra- terapéutica en el estudio de bioequivalencia. Debido a un reciente avance en las metodologías bioanalíticas, no es usual que el fármaco inalterado no pueda ser medido con exactitud y precisión. Por lo tanto, el uso de un estudio de dosis múltiple en lugar de un estudio de dosis simple, debido a la limitada sensibilidad del método analítico, podrá ser solamente aceptado en casos excepcionales.

En los estudios en estado estacionario, el periodo de lavado del tratamiento previo puede superponerse con el segundo tratamiento, siempre que el periodo acumulado sea lo suficientemente largo (por lo menos 5 veces la vida media terminal).

2. Sujetos

2.1. Número de sujetos

El número de sujetos del estudio debe ser calculado en base a un método apropiado para tamaño de muestra, basado en consideraciones estadísticas, que garanticen la confiabilidad de los resultados del estudio y que sea suficiente para proporcionar los parámetros farmacocinéticos y de varianza razonables.

Se debe además considerar posible pérdida de muestra por el retiro del estudio de algún voluntario, por razones propias o por necesidad (por ejemplo: por eventos adversos). De la misma manera, el investigador también puede retirar del estudio un sujeto si éste no cumple con el protocolo o tiene una razón justificada para hacerlo.

El retiro de algún sujeto del estudio debe ser registrado e informado. Las muestras colectadas de los sujetos retirados deben ser analizadas y los datos registrados, a no ser que en el protocolo clínico se justifique su exclusión.

De manera a no perjudicar el modelo del estudio por pérdida de sujetos, se recomienda reclutar una cantidad de sujetos superior al requerido según el modelo elegido, de acuerdo al cálculo de tamaño de la muestra (por ejemplo, un 10% adicional).

Los sujetos adicionales al estudio son categorizados como extras, los cuales deberán ser ambulatorios, a diferencia de los sujetos principales del estudio, que son internados. En el protocolo del estudio se debe establecer si las muestras obtenidas de los sujetos adicionales serán analizadas o no, y si serán o no incluidas en los cálculos estadísticos.


Ldc. Oscar Rubén Velázquez F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

El número de sujetos no debe ser menor a 12, normalmente es de 18 a 36, y debe siempre estar justificado.

2.2. Selección de los sujetos

La población de sujetos para el estudio de bioequivalencia debería ser seleccionada con el objetivo de permitir la detección de diferencias entre los productos farmacéuticos analizados. Para reducir la variabilidad no relacionada a las diferencias entre los productos, los estudios deberían normalmente ser realizados en voluntarios sanos a menos que el fármaco produzca riesgos de seguridad que conlleve a ser no ético (por ejemplo citotóxicos). Este modelo, *in vivo* de voluntarios sanos, está considerado como adecuado en la mayoría de las instancias para detectar diferencias en las formulaciones y permitir extrapolar los resultados a la población en general.

La organización o institución que realiza estudios de bioequivalencia debe tener una base de datos de voluntarios saludables que han sido ensayados y seleccionados anteriormente.

En el proceso de reclutamiento los voluntarios deben firmar un documento con la información completa del estudio con la finalidad de reclutamiento. Por medio de este, el participante de la investigación será consciente de que el reclutamiento es una pre-selección para poder evaluar sus condiciones de salud a fin de una posible participación en proyectos de investigación clínica.

El consentimiento informado debe ser firmado por los voluntarios el primer día de internación para participar en el estudio.

El estado de salud de los sujetos debe ser verificado por:

- I) Evaluación clínica: examen físico, historia clínica: debe contener toda la información global importante que pueda afectar el análisis de los datos obtenidos en el estudio y los documentos originales utilizados para completar el informe de reacciones adversas. La historia clínica puede ayudar a definir los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos en el estudio.
- II) Exámenes clínicos de laboratorio:
 - Análisis hematológico: hemoglobina, hematocrito, recuento diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas.
 - Análisis bioquímico (incluidas pruebas de funciones hepáticas y renales): urea, creatinina, bilirrubina total, albúmina, glucosa en ayunas, fosfatasa alcalina, transaminasas (GOT, GPT), colesterol total, triglicéridos y ácido úrico;
 - Análisis serológico: (prueba de la Hepatitis B, C y VIH;
 - Examen general de orina;
 - Examen de heces (coproparasitológico), sólo en caso de ser necesario;
 - Radiografía de tórax, sólo si es necesario;
 - Electrocardiograma (ECG);



Lic. Oscar Ramón Vellacich F.
Secretario General



Lic. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



III) Exámenes especiales: de acuerdo al fármaco en estudio

El médico a cargo del estudio debe establecer las características psicológicas de los sujetos para excluir aquellos que probablemente no cumplan con las restricciones del estudio y/o no son competentes para el estudio.

Los sujetos deben estar disponibles a lo largo de todo el estudio, por voluntad propia.

2.3. Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios de inclusión/exclusión deben estar claramente establecidos en el protocolo. Los sujetos deberían poseer ≥ 18 años y preferiblemente con Índice de Masa Corporal entre 18,5 y 30 kg/m².

Dependiendo de la clase terapéutica del fármaco y el perfil de seguridad, pueden tener que ser llevadas a cabo investigaciones médicas especiales y tomar precauciones antes, durante y después de completar el estudio. Los sujetos pueden ser del sexo masculino, femenino o ambos, siendo que en este último caso, se recomienda que el número de hombres y mujeres sea distribuido igualmente entre las secuencias. Si el medicamento fuera indicado para pacientes con características específicas de edad y sexo, el estudio deberá ser integralmente realizado en voluntarios con esas características.

El riesgo en mujeres potencialmente embarazadas debe ser considerado. En el caso de estudios para anticonceptivos, el estudio debe ser realizado con mujeres en edad fértil. Se debe considerar el riesgo de la toxicidad para la función reproductora. Los sujetos deben ser preferiblemente no fumadores y sin historial de abuso de alcohol y drogas. El fenotipo y/o genotipo de los sujetos debe ser considerado por razones de seguridad y/o farmacocinéticas.

En estudios con diseño paralelo, los grupos de tratamiento deberían ser comparables en todas las variables conocidas que pueden afectar la farmacocinética de las sustancias activas (por ejemplo, edad, peso corporal, sexo, origen étnico, estado de fumador, metabolismo extenso/escaso). Es un prerrequisito esencial dar validez a los resultados.

Si se conoce que la sustancia activa investigada causa efectos adversos, y los efectos farmacológicos o riesgos son considerados inaceptables para voluntarios sanos, puede ser necesario incluir pacientes en ese caso, bajo adecuada precaución y supervisión.

En el caso de estudios que necesiten voluntarios con características diferentes de las mencionadas anteriormente, la inclusión de los mismos deberá ser justificada científicamente.


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

2.3.1. Razones para exclusión

La evaluación con imparcialidad de los resultados a partir de estudios aleatorizados requiere que todos los sujetos sean observados y tratados de acuerdo a las mismas reglas. Estas reglas deben ser independientes de cada tratamiento o resultado. En consecuencia, la decisión de excluir un sujeto a partir de un análisis estadístico debe ser hecha **antes** del bioanálisis.

En principio toda razón para la exclusión es válida siempre que este especificado en el protocolo y la decisión de excluir está realizada antes del bioanálisis. Sin embargo, la exclusión de los datos debería ser evitada, porque reduciría el poder estadístico del estudio y se requiere un mínimo de 12 sujetos evaluables.

Algunos ejemplos de razones para excluir los resultados a partir de un sujeto en un periodo particular son eventos como vómitos y diarrea, los cuales podrían hacer que el perfil de concentración-tiempo no sea fidedigno. En casos excepcionales, el uso de medicaciones concomitantes puede ser una razón para excluir al sujeto.

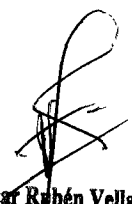
Las razones permitidas para la exclusión deben ser pre-especificadas en el protocolo. Si uno de esos eventos sucede se debe comunicar a la D.N.V.S. La exclusión de sujetos basada en estos criterios debería ser claramente descrita y listada en el reporte del estudio.

No puede ser aceptada la exclusión de datos solamente en base al análisis estadístico o por razones farmacocinéticas, debido a que es imposible distinguir los efectos de la formulación de la de otros efectos que influyen en la farmacocinética.

Las excepciones son:

1. Sujetos con ausencia de concentraciones medibles o sólo concentraciones plasmáticas muy bajas para el producto de referencia. Se considera que un sujeto tiene concentraciones plasmáticas muy bajas si su AUC es menor al 5% del AUC medio geométrico del producto referencia (el cual es calculado sin incluir los datos de sujetos con valores alejados "outliers"). La exclusión de datos debido a esta razón solo será aceptada en casos excepcionales y puede cuestionarse la validez del ensayo.
2. Sujetos con concentración base diferente de cero, $>5\%$ del C_{max} . Tales datos deben ser excluidos de los cálculos de bioequivalencia.

Lo mencionado anteriormente puede, para formulaciones de liberación inmediata, ser el resultado de incumplimiento del sujeto y un periodo de lavado insuficiente, respectivamente, y puede ser posible evitarlo por medio del chequeo de la boca de los sujetos después de la toma del medicamento en estudio para asegurar que los sujetos han tragado la medicación en estudio y diseñando el estudio con un periodo de lavado suficiente. Las muestras pertenecientes a sujetos excluidos en el análisis estadístico deben ser examinadas y los resultados listados.



Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

El $AUC_{(0-t)}$ debe cubrir por lo menos el 80% del $AUC_{(0-\infty)}$. Los sujetos no deberían ser excluidos del análisis estadístico si $AUC_{(0-t)}$ cubre menos del 80% de $AUC_{(0-\infty)}$, pero si el porcentaje es menor al 80% en más del 20% de las observaciones entonces la validez del estudio puede ser discutida. Esto no aplica si el periodo de muestreo es 72 h o más y el $AUC_{(0-72h)}$ es usado en lugar de $AUC_{(0-t)}$.

Cualquiera de los siguientes criterios excluirá al sujeto en investigación del estudio:

- 1) Los sujetos cuyos resultados de los exámenes clínicos se encuentran fuera de los valores normales.
- 2) Sujetos que han participado en cualquier estudio o hayan ingerido cualquier medicamento experimental dentro de los 3 (tres) meses que anteceden al inicio del estudio, registrados en la DNVS.
- 3) Mujeres en estado de gravidez. Se debe asegurar que las voluntarias mujeres no estén embarazadas o que no sea probable llegar a embarazarse hasta después del estudio. Esto se debe confirmar por una prueba de embarazo en orina justo antes de la primera y última dosis del estudio.
- 4) Haber consumido una medicación en menos de 2 (dos) semanas previas al inicio del estudio, para eliminar la posible influencia inducida por éstos en el sistema enzimático hepático.
- 5) Los voluntarios que hayan sido sometidos a cualquier tipo de cirugía gastrointestinal o haber sido hospitalizados por cualquier motivo hasta 8 (ocho) semanas antes del inicio del estudio.
- 6) Los sujetos deben ser de preferencia no fumadores y sin historia de abuso de alcohol o drogas o haber ingerido bebidas alcohólicas dentro de las 24 horas que anteceden al periodo de internación para inicio del estudio. Si se incluyen fumadores éstos deben ser identificados como tales.
- 7) En lo posible, se deben excluir los sujetos con historia de enfermedad hepática, renal, pulmonar, gastrointestinal, hematológica, psiquiátrica o epiléptica, hipotensión o hipertensión de cualquier etiología, que necesite tratamiento farmacológico o con historia de infarto leve de miocardio, angina y/o insuficiencia cardíaca.
- 8) Sujetos que han donado o perdido 450 mL o más de sangre dentro de los 3 (tres) meses que anteceden al estudio, o más de 1500 mL dentro de los 12 (doce) meses precedentes al estudio.
- 9) Sujetos que ingieren más de 5 (cinco) trazas de café, té o mate por día.
- 10) Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad.


Lic. Oscar Rubén Veillacich A.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- 11) Sujetos con cualquier condición que les impida participar en el estudio por razones éticas y de seguridad, según el criterio del investigador.

2.4. Responsabilidad de los sujetos

Idealmente, todos los sujetos tratados deben ser incluidos en los análisis estadísticos. Sin embargo, los sujetos de un ensayo cruzado en los cuales no se proporcionan datos evaluables tanto para el producto test como para el referencia (o el cual no proporciona datos evaluables para el periodo simple en un ensayo de grupo paralelo) no deben ser incluidos.

Los datos de todos los sujetos tratados deben ser evaluados por igual. No será aceptable tener un protocolo en el cual se especifica que los "sujetos dispersos" serán incluidos en el análisis sólo si es necesario reemplazarlo por otros sujetos quienes han sido excluidos. Debe ser planificado que todos los sujetos tratados sean incluidos en el análisis, incluso si hay abandonos.

En estudios con más de dos brazos de tratamiento (por ejemplo, un tercer periodo de estudio incluyendo dos referencias, o cuatro periodos de estudio incluyendo test y referencia en estados en presencia de alimento y ayunas), el análisis para cada comparación debería ser conducido excluyendo los datos de los tratamientos que no son relevantes para la comparación en cuestión.

2.5. Incentivos e Indemnizaciones

Está permitido recompensar monetariamente a cada voluntario participante del estudio, como una gratificación por el tiempo dedicado, por las molestias sufridas, y los gastos en que puedan incurrir en relación con su participación en el estudio. Sin embargo, el valor no debe ser tan elevado como para persuadir a los sujetos a correr riesgos innecesarios o a ofrecerse como voluntarios en forma irreflexiva.

El CEI determinará si el monto establecido cumple el requisito exigido o es excesivo.

Todos los pagos, reembolsos y servicios médicos que se proporcione a los participantes en un estudio deben ser aprobados por el CEI.

2.6. Seguridad, eventos adversos y reporte de eventos adversos

Un planeamiento apropiado del estudio incluye una evaluación adecuada de cualquier riesgo para los sujetos. El estudio debe ser planeado, organizado, realizado y monitoreado de tal manera que el perfil de seguridad sea aceptado por todos los involucrados, incluyendo a los voluntarios.

El local del estudio debe disponer de equipos de emergencia de primeros auxilios, medicación de urgencia e instalaciones apropiadas para el cuidado adecuado de los sujetos que requieran emergencia u otra atención médica.


Lic. Oscar Rubén Veillacich F.
Secretario General


8
MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D:N:V.S.

2.7. Identificación de Eventos Adversos

Se debe poner atención a las condiciones de salud de los sujetos, antes, durante y después del estudio.

En particular, la incidencia, severidad y duración de los eventos adversos (definidos como cualquier efecto nocivo que se presenta durante el estudio, aunque no necesariamente tenga una relación causal con el fármaco) deben ser estrechamente monitoreados, registrados e informados.

El monitoreo de la salud del voluntario debe ser responsabilidad de un médico calificado, debidamente identificado en el protocolo de estudio.

En caso de emergencia, el uso de cualquier fármaco debe ser informado señalando la dosis y el tiempo de administración.

El investigador debe llenar la Ficha de Notificación de Farmacovigilancia de eventos adversos y relacionar los procedimientos adoptados para el control o tratamiento de los mismos.

La velocidad de absorción, así como los excipientes de la formulación pueden afectar la frecuencia, inicio y severidad de las reacciones adversas a fármacos.

El investigador debe juzgar la probabilidad de que un evento adverso sea inducido, o no, por el fármaco en estudio.

2.8. Reporte de eventos adversos

El/los investigador(es) debe(n) ser responsable(s) por las decisiones médicas en caso de eventos adversos y notificar al patrocinador y, cuando sea aplicable, al comité de ética en un plazo de 48 h.

El investigador responsable deberá enviar al patrocinador, la notificación de toda sospecha de reacción adversa que ocurra durante el desarrollo del estudio, para lo cual llenará una hoja individual, por cada evento adverso con la información pertinente del individuo y las dosis del fármaco recibidas, de acuerdo a la Ficha de Notificación de Farmacovigilancia de la DNVS. En el caso de una reacción severa o fatal, el patrocinador deberá enviar a la DNVS dicha notificación dentro de las 24 horas hábiles siguientes de ocurrida la reacción.

Las preguntas concernientes a los eventos adversos se deben hacer por un observador *ciego* durante cada día que dure el estudio. El sujeto debe ser entrevistado en privado y el entrevistador no debe influir en las respuestas.


Lic. Oscar Rubén Vellacich Jr.
Secretario General


MSc. Jorge Illion
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



3. Organización y Gestión del CRO o Centro de Estudios de Bioequivalencia

El término "CRO" se utiliza en todo este documento para referirse no solamente a la organización de investigación contratada (CRO), sino también cualquier organización involucrada en la conducta o análisis de los estudios de bioequivalencia *in vivo*. Por definición, CRO es una persona o una organización (comercial, académica u otra) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las obligaciones y funciones relacionadas al ensayo.

El CRO debe tener:

- un organigrama autorizado donde lista las posiciones claves y los nombres de las personas responsables.
- las descripciones de las funciones de cada posición, incluyendo las responsabilidades de cada personal.
- una lista de firmas autorizadas del personal.

3.1. Instalaciones básicas

El sitio seleccionado debe ser apropiado para la etapa de administración del producto teniendo en cuenta el potencial riesgo involucrado.

El CRO debe disponer de espacio suficiente para el personal y el desarrollo de las actividades requeridas para los estudios. Los voluntarios participantes de los estudios clínicos que necesiten de internación deberán permanecer en local apropiado que atienda a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), bajo la responsabilidad de un profesional médico.

El local del ensayo debe tener instalaciones adecuadas. Las instalaciones usadas para la etapa clínica del estudio, incluyendo todas las áreas involucradas deben estar bien organizadas para permitir llevar a cabo las actividades en un orden lógico. La entrada a las instalaciones debe ser restringida y controlada.

Las instalaciones de los laboratorios involucrados deben estar diseñadas para cumplir con las operaciones que serán desarrolladas. Debe disponer de espacio suficiente para evitar mezclas, contaminación y contaminación cruzada. Debe tener un espacio adecuado y disponible para el almacenamiento de muestras, estándares, instrumentos, equipos, solventes, reactivos y registros.

Debe tener un sistema de alarma y un adecuado sistema para monitorear la temperatura de áreas de etapas críticas y de almacenamiento. Si se trata de alarmas automáticas, se debe testear regularmente para asegurar su funcionalidad. Se debe mantener registros diarios de temperatura y todos los chequeos de alarmas deben estar documentados.

Se debe tener acceso a teléfono, e-mail, y otros medios, para asegurar una buena comunicación. El CRO debe tener equipo de oficina necesario para realizar las actividades requeridas (por ejemplo, impresora y fotocopidora).


Lic. Oscar Rubén Vellucich R.
Secretario General

10

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



3.2. Instalaciones de las Unidades Clínicas (Internado)

Las dimensiones de las áreas deben ser apropiadas para las instalaciones necesarias, de manera a minimizar riesgos de accidentes y no comprometer la trazabilidad de las muestras.

El lugar de internado de los voluntarios debe disponer de los servicios básicos necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos del estudio en su fase clínica, tales como:

- área para recepción, registro y screening de los voluntarios;
- espacio suficiente para acomodar a los sujetos de estudio (habitación), con un número apropiado de camillas, de acuerdo al número de voluntarios.
- instalaciones para el cambio y almacenamiento de vestimentas.
- área de higienización (baños femenino/masculino) de fácil acceso y apropiados para el número de usuarios.
- área para esparcimiento de los voluntarios;
- área de enfermería;
- áreas y servicios médicos adecuados, que permitan atender apropiadamente una situación de emergencia, con disponibilidad de equipos de emergencia y/o de primeros auxilios y medicamentos apropiados para uso de emergencia u otra atención médica.
- área de acceso restringido para la manipulación de fármacos (por ejemplo, almacenamiento, reposición, dispensación y documentación);
- área de procesamiento de muestras (por ejemplo, separación del plasma por centrifugación) y área de almacenamiento de muestras(en freezer) de los fluidos biológicos que garanticen estabilidad, seguridad, ausencia de contaminantes y un acceso restringido);
- área de permanencia del personal de guardia.
- área de archivo para el almacenamiento de materiales de estudio, medicación y documentación con acceso controlado;
- área de preparación de alimentos estandarizados y comedor (si aplica);

Las condiciones ambientales no deben invalidar los resultados ni la exactitud de los mismos ni comprometer los procedimientos requeridos.

3.3. Instalaciones de archivo

El CRO debe tener espacio suficiente y apropiadamente seguro para el almacenamiento, el cual debe ser a prueba de fuego, para el archivo de la documentación relacionada al ensayo, y las muestras de los productos.

El acceso a las áreas de archivos y almacenamiento deben ser controladas y restringidas a personas autorizadas.

El periodo de almacenamiento de la documentación del estudio incluyendo datos crudos mantenidos en el archivo debe ser definido en el SOP, se requiere un tiempo


Lic. Oscar Rubén Vellacich E.
Secretario General

11

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

mínimo de 10 años.

Las muestras de los productos deben ser retenidas por un periodo de tiempo definido, el cual debe corresponder a, como mínimo, un año después de la fecha de caducidad del producto que expire por último, con el fin de posibles ensayos confirmatorios en un futuro.

3.4. Recepción, almacenamiento y manipulación de los productos de investigación

El CRO debe documentar todas las informaciones respecto a la recepción, manejo y stock de los productos test y referencia en todas las etapas del ensayo. Debe mantener registros de envío, transporte, entrega, recepción, almacenamiento (incluyendo condiciones de almacenamiento), dispensación, administración, conciliación, devolución y/o destrucción de cualquier remanente de productos farmacéuticos en investigación. Debe incluir detalles del producto farmacéutico usado como: forma farmacéutica, dosis, número de lote, fecha de expiración y otros códigos que identifican las características específicas del producto ensayado.

Para el transporte de las muestras biológicas (plasma, suero u orina) se debe seguir el procedimiento de BPL para preservar las características del material a ser analizado. Utilizar embalaje apropiado de acondicionamiento y transporte. La temperatura de la muestra biológica debe ser registrada mediante un aparato calibrado para garantizar el mantenimiento de la estabilidad durante el periodo de transporte.

Un local adecuado dentro del CRO o, una farmacia propia o la farmacia de un hospital adecuadamente habilitados por la DNVS para el efecto, debe asumir la responsabilidad de almacenar, entregar, retomar y mantener registros del producto test y, cuando sea apropiado, del producto referencia.

Los productos farmacéuticos deben ser almacenados bajo condiciones apropiadas como se especifica en la información del producto provisto por el solicitante.

Todos los medicamentos del estudio deben ser mantenidos en un área segura, cerrada y accesible sólo a personas autorizadas.

Se debe mantener un SOP y registros apropiados de la aleatorización y dispensación de los medicamentos. Se debe documentar las medidas adoptadas para asegurar que se siga la lista de aleatorización para evitar posibles errores. Tales medidas incluyen la separación de líneas, la separación de operaciones de los productos test y referencia, control de operaciones por una segunda persona y conciliación al final de las operaciones.


Lic. Oscar Rubén Vellach K.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



La conciliación de los medicamentos debe ser realizada por una segunda persona responsable tal como el supervisor del estudio.

El investigador debe seguir los requisitos del protocolo. Debe asegurar que el producto en investigación usado está documentado de tal manera a garantizar la dosis correcta. Esta documentación debe confirmar que cada sujeto reciba el producto dispensado, cuya identidad y dosis son correctas.

3.5. Laboratorio clínico

Los análisis clínicos de los voluntarios deben ser realizados en un laboratorio clínico con las calificaciones necesarias para realizar los ensayos, que disponga de una estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos obtenidos y de la información generada durante el curso del estudio.

El Laboratorio Clínico debe disponer de una adecuada infraestructura, materiales, instrumentación necesaria, recursos humanos capacitados y documentación adecuada, de tal forma que se permita certificar que la institución cumple con los requerimientos básicos para el desarrollo del estudio propuesto.

El Laboratorio Clínico debe estar autorizado por el Autoridad Sanitaria competente, para realizar los análisis clínicos de la etapa clínica de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, de acuerdo a los requisitos establecidos en la presente norma.

Los análisis de monitoreo que deben ser realizados durante el ensayo clínico son los hematológicos, análisis de orina y otros tal como se encuentren especificados en el protocolo de estudio.

El CRO debe estar provisto de información respecto a los métodos analíticos empleados en el laboratorio, una lista del alcance del laboratorio y certificado de acreditación, si se encuentra disponible.

El laboratorio debe establecer reportes individuales para cada sujeto y debe estar incluido en el CRFs. Los registros generados de todas las pruebas realizadas deben ser archivados por el CRO.

4. Características del producto

4.1. Medicamento test

El medicamento test utilizado en el estudio debe ser representativo del producto que se comercializará y debe ser justificado por el solicitante.

Para formas sólidas orales de acción sistémica:

- a) El medicamento test debe ser originario de un lote de por lo menos 1/10 de la escala productiva o 100.000 unidades, o mayor, a menos que esté justificado correctamente.


Lic. Oscar Rubén Vellacio
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- b) La producción de los lotes usados debería proveer un alto nivel de garantía de que el producto y el proceso son factibles a escala industrial. En caso de una producción de un lote más pequeño que 100.000 unidades, se requiere un lote de producción completo.
- c) La caracterización y especificación de los atributos críticos de calidad del medicamento, tales como disolución, deben ser establecidos a partir del lote test, es decir el lote clínico para el cual la bioequivalencia ha sido demostrada.
- d) Las muestras de producto para lotes piloto y/o de producción a gran escala, presentados para dar soporte a la solicitud, deben ser comparadas con los lotes utilizados en el estudio de bioequivalencia.

Si no están disponibles lotes de producción a gran escala en el momento de la solicitud, el solicitante no podrá comercializar ningún lote hasta completar las pruebas del perfil de disolución.

4.2. Embalaje de productos en estudio

Los medicamentos test y referencia deben ser empacados de manera individual para cada sujeto y periodo, en el sitio de ensayo en sí. El empaquetamiento (incluyendo el etiquetado) debe ser realizado según las BPF y BPC.

Debería ser posible identificar inequívocamente la identidad del producto administrado a cada sujeto en cada periodo de ensayo. El empaquetado, etiquetado y la administración de los productos a los sujetos debería, por lo tanto, estar documentada en detalle. Esta documentación debería incluir todas las precauciones tomadas para evitar e identificar potenciales errores de dosificación.

Si varias dosis del producto test se han solicitado, puede ser suficiente establecer bioequivalencia a sólo dos dosis, dependiendo de la proporcionalidad en la composición entre las dosis y otros problemas relacionados con el tema citado a continuación.

Las dosis a ser evaluadas dependen de la linealidad de la farmacocinética de la sustancia activa.

En caso de no linealidad farmacocinética (por ejemplo, incremento no proporcional en el AUC con dosis incrementada) puede haber diferencias entre varias dosis con respecto a la sensibilidad para detectar diferencias potenciales entre formulaciones. La farmacocinética es considerada lineal si la diferencia en los AUCs medios ajustados a la dosis no es mayor a 25% cuando se compara la dosis en estudio y la/s dosis para la cual/es es considerada una bioexención.

Si la bioequivalencia ha sido demostrada con las dosis que son las más sensibles para detectar una potencial diferencia entre los productos, los estudios de bioequivalencia *in vivo* para las otras dosis pueden ser bioexentas.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Los estudios de dosis múltiples no son, generalmente recomendados, ya que los estudios de dosis única son más sensibles si existen diferencias en las formulaciones. Sin embargo, los estudios de dosis múltiples pueden ser utilizados en los casos en que, los mismos reduzcan la variabilidad intra-individual en el proceso de absorción del fármaco.

4.3. Farmacocinética lineal

Para valorar la linealidad, el solicitante debe considerar todos los datos disponibles en la literatura científica con respecto a la proporcionalidad de la dosis y la revisión crítica de los datos. La valoración de la linealidad debe considerarse si la diferencia en el AUC ajustada por la dosis cumple el criterio de $\pm 25\%$.

El estudio de bioequivalencia debe en general ser conducido con la presentación con la dosis más alta y más baja.

Para productos con farmacocinética lineal y donde el fármaco es altamente soluble, la selección de una presentación con menor dosis puede ser aceptable, la cual puede ser justificada también si la dosis más alta no pueda ser administrada a voluntarios sanos por razones de seguridad/tolerabilidad. Además, si existen problemas de sensibilidad que imposibilitan que la metodología analítica mida concentraciones plasmáticas suficientemente precisas después de la administración de una dosis simple de la presentación de mayor dosis, una dosis más alta puede ser seleccionada (preferiblemente usando múltiples unidades de la presentación con mayor dosis). La dosis seleccionada puede ser más alta que la mayor dosis terapéutica siempre que la dosis simple sea bien tolerada en voluntarios sanos y no existan limitaciones de absorción o solubilidad a esta dosis.

4.4. Farmacocinética no lineal

Para fármacos con farmacocinética no lineal caracterizados por un mayor incremento proporcional en AUC con el incremento de la dosis sobre el rango de dosis terapéutica, el estudio de bioequivalencia debe ser en general conducido con la presentación de mayor dosis. Como ocurre con fármacos de farmacocinética lineal, la utilización de la menor concentración puede ser justificada si la mayor concentración no puede ser administrada a voluntarios sanos por razones de seguridad/tolerabilidad. Igualmente puede utilizarse una dosis alta en caso de problemas de sensibilidad del método analítico acorde a las recomendaciones dadas más arriba para productos con farmacocinética lineal.

Para fármacos con un incremento proporcional menor en el AUC al incrementar la dosis bajo el rango de la dosis terapéutica, la bioequivalencia debería ser establecida tanto con la concentración más baja como con la más alta (o la concentración en el rango lineal). En este caso se necesitaría dos estudios de bioequivalencia. Si la no linealidad no está causada por solubilidad limitada, sino que es debida a por ejemplo la saturación de transportadores de captación, y los productos test y referencia no contienen ningún excipiente que puede afectar la


Lic. Oscar Rubén Venancio
Secretario General


M.Sc. Jorge Illiou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



motilidad gastrointestinal o las proteínas transportadoras, es suficiente demostrar bioequivalencia a la concentración más baja (o a la concentración en el rango lineal).

4.5. Aproximación de horquillado

Cuando se necesita valorar la bioequivalencia a más de dos concentraciones, por ejemplo, debido a una desviación de la composición proporcional, se debe utilizar una aproximación de horquillado. En esta situación se conducen dos estudios de bioequivalencia, si las concentraciones seleccionadas representan a los extremos, por ejemplo, las concentraciones más elevada y más baja o las dos concentraciones difieren mucho en composición, de modo que alguna diferencia en la composición del resto de las concentraciones está cubierta por los dos estudios conducidos.

Cuando se necesita valorar la bioequivalencia en los estados de ayunas y en presencia de alimento y las dos concentraciones debido a una absorción no lineal o se presenta una desviación de la composición proporcional, puede ser suficiente valorar la bioequivalencia en ambos estados a solo una de las concentraciones. La exención de estudios tanto en ayunas como en presencia de alimento a otra/s concentración/es puede ser justificada basada en conocimiento previo y/o datos farmacocinéticos a partir de estudios conducidos a la concentración probada en ambos estados. La condición seleccionada (ayunas o en presencia de alimento) para ensayar la/s otra/s concentración/es debería ser la cual es más sensible para detectar una diferencia entre productos.

4.6. Combinaciones fijas

Las condiciones respecto a la composición proporcional deberían ser cumplidas por todas las sustancias activas en combinaciones fijas. Cuando se considera la cantidad de cada sustancia activa en una combinación fija la/s otra/s sustancia/s activa/s pueden ser consideradas como excipientes. Se debe garantizar que no existe interacción farmacocinética entre los activos de la combinación fija. En el caso de tabletas bicapa, cada capa puede ser considerada independientemente.

4.7. Fármacos con estrecho índice/rango terapéutico

En casos específicos de productos con índice terapéutico estrecho, el intervalo de aceptación para el AUC debe ser fijado a 90,00-111,11%. Donde C_{max} es particularmente importante para la seguridad y eficacia, también se aplicaría el mismo criterio. No es posible definir un conjunto de criterios para categorizar fármacos de estrecho rango terapéutico (NTID por sus siglas en inglés) y el listado será emitido por la DNVS si una sustancia activa es un NTID basado en consideraciones clínicas.

4.8. Fármacos o productos farmacéuticos altamente variables

Los productos farmacéuticos altamente variables son aquellos en los cuales la variabilidad intra-individual para un parámetro es mayor a 30%. Si un solicitante sospecha que un producto farmacéutico puede ser considerado como altamente variable en velocidad y/o extensión de absorción, un estudio replicado con diseño cruzado debe ser llevado a cabo.


Lic. Oscar Rubén Vellacich K.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Estos productos para los cuales una amplia diferencia en C_{max} es considerada clínicamente irrelevante, basada en una sólida justificación clínica, puede ser valorada con un amplio rango de aceptación. Si este es el caso, el criterio de aceptación para C_{max} puede ser amplificado a un máximo de 69,84 – 143,19%. Para el intervalo de aceptación a ser amplificado el estudio de bioequivalencia debe tener un diseño replicado donde ha sido demostrado que la variabilidad intraindividual para C_{max} del compuesto de referencia en el estudio es $>30\%$. El solicitante debe justificar que la variabilidad intraindividual calculada es un estimado confiable y que no es resultado de "outliers" (valores atípicos). La solicitud para el intervalo ampliado debe ser prospectivamente especificada en el protocolo.

La extensión de la amplitud es definida en base a la variabilidad intraindividual obtenida en el estudio de bioequivalencia usando una bioequivalencia promedio escalada de acuerdo a $[U, L] = \exp [\pm k \cdot swr]$, donde U es el límite superior del rango de aceptación, L es el límite inferior del rango de aceptación, k es la constante regulatoria fijada en 0,760 y swr es la desviación estándar de la variabilidad intraindividual de los valores log-transformados de C_{max} del producto de referencia. La tabla inferior da ejemplos de cómo diferentes niveles de variabilidad conducen a diferentes límites de aceptación usando esta metodología.

CV intraindividual (%)*	Límite inferior	Límite superior
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥ 50	69,84	143,19

$$*CV (\%) = 100 \cdot \sqrt{e^{swr^2} - 1}$$

La relación de media geométrica debe estar dentro del rango de aceptación convencional de 80,00 – 125,00 %.

La posibilidad de ampliar el criterio de aceptación basado en una alta variabilidad intraindividual no aplica al AUC debiendo el rango de aceptación permanecer entre 80,00 – 125,00% independientemente a la variabilidad.

Es aceptable aplicar tanto un esquema cruzado de tres o cuatro periodos en el diseño de estudio replicado.

4.9. Dosis y Velocidad de Administración

Generalmente se administra una dosis o una dosis clínica usual. Se puede emplear una dosis más alta, que no exceda la dosis máxima, cuando existen dificultades analíticas (por ejemplo, un límite de detección alto).


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Características de dosis única vs. dosis múltiple

Estudio en dosis única

a) Ventajas

El estudio en dosis única es un procedimiento seguro para los voluntarios porque las dosis administradas son relativamente bajas y generalmente no se alcanzan concentraciones plasmáticas muy altas.

Este tipo de estudio es cómodo para los voluntarios porque ingieren el medicamento una sola vez.

La duración de un estudio (y la toma de muestras) es relativamente corta, porque las muestras se comienzan a obtener inmediatamente después de ingerido el producto.

b) Inconvenientes

En los estudios en dosis única las concentraciones sanguíneas son bajas al inicio de la absorción y al final de la eliminación. Por ello, podrían existir problemas analíticos, ya que se necesitan métodos muy sensibles para detectar concentraciones muy bajas de principio activo.

Además, puede haber una disminución de la confiabilidad en los resultados si se realiza una extrapolación importante para el cálculo del AUC.

Estudio en dosis múltiple

a) Ventajas

Las concentraciones sanguíneas en el estado de equilibrio son mayores que después de la administración en dosis única, dando mayor confiabilidad a la interpretación de los resultados y permitiendo que la detección analítica sea más sencilla.

El período experimental (que comprende los muestreos) se limita al intervalo de administración, sea 6, 8 o 12 horas, y es independiente de la vida media del principio activo.

b) Inconvenientes

Las cantidades de fármaco en el organismo son elevadas a causa de la acumulación, lo que aumenta la probabilidad de producir problemas a los sujetos.

En la administración en dosis múltiple se debe alcanzar el equilibrio estacionario,


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Illou
Jefe de Dpto. Biotfarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

es decir, en el intervalo de dosificación las entradas y salidas de fármaco se deben igualar. Para alcanzar el equilibrio, la duración total de la administración es larga, lo que se consigue después de aproximadamente siete a diez vidas medias de eliminación.

c) Necesidad de estudio en dosis múltiple

En general los estudios en dosis única son suficientes, pero en ciertos casos, como los siguientes, pueden ser necesarios los estudios al estado de equilibrio:

- i. Si los problemas de sensibilidad del método de valoración de las muestras impiden efectuar mediciones de concentración plasmática suficientemente precisas de una dosis única
- ii. En caso de que la farmacocinética varíe en función de la dosis o del tiempo.
- iii. Para asociaciones de principios activos, si la diferencia entre sus concentraciones plasmáticas es muy alta.
- iv. Para fármacos altamente variables, por ejemplo fármacos ácidos débiles.
- v. Si hay diferencia en la velocidad de absorción, pero no en la cuantía de la absorción.
- vi. Si hay excesiva variabilidad en la biodisponibilidad de sujeto a sujeto.

5. Protocolo del estudio

El protocolo del estudio debe ser un documento elaborado y firmado por el investigador y el patrocinador en forma previa al estudio, donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas, el monitoreo, las auditorías del estudio y la asignación de las responsabilidades.

El protocolo debe establecer la naturaleza y grado de cualquier riesgo conocido para los sujetos, el proceso de selección de los voluntarios y los medios para asegurar que ellos han sido adecuadamente informados antes de dar su consentimiento.

Se debe especificar las características farmacocinéticas que serán evaluadas, el procedimiento de ensayo y las normas de Garantía de Calidad que se tendrán en cuenta.

El investigador principal y/o el CRO es el responsable de asegurar que el protocolo sea estrictamente cumplido y no se realicen cambios en el estudio sin un acuerdo con el patrocinador.

Cualquier enmienda posterior a la aprobación se debe acordar con el patrocinador, firmada y agregada como anexo al protocolo. Se debe comunicar a la DNVS y solicitar el pago del arancel correspondiente, además, cualquier cambio importante en el protocolo debe ser informado al CEI.


Lic. Oscar Rubén Vitarrosa
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

El estudio no debe comenzar, y ningún sujeto debe ser involucrado, hasta que el CEI haya revisado y aprobado el protocolo o dado una opinión favorable del estudio propuesto, en forma escrita.

5.1. Procedimiento Experimental

5.1.1. Estandarización de la ingesta de alimentos, líquidos y otras sustancias

Las condiciones de prueba deberían ser estandarizadas para minimizar la variabilidad de todos los factores involucrados excepto del producto test. Por lo tanto, es recomendado estandarizar la dieta, la toma de líquidos y la realización de ejercicios.

La administración de alimentos y líquidos debe ser cuidadosamente controlada, estrictamente estandarizada y especificada. El ayuno consiste en no ingerir alimentos susceptibles de influir en la función hepática o renal, aunque se permite ingerir líquidos, libres de alcohol y xantinas, la noche previa al estudio.

En general los estudios deben ser conducidos bajo condiciones de ayuna, considerado como la condición más sensitiva para detectar una diferencia potencial entre las formulaciones. Para productos en los cuales se recomienda la toma del medicamento de referencia con el estómago vacío o con restricción de alimentos, el estudio deberá conducirse en condiciones de ayuna.

Los sujetos no deben tomar otra medicación concomitante (incluyendo hierbas medicinales) por un intervalo apropiado antes y durante el estudio. Los contraceptivos están permitidos. En el caso de que la medicación concomitante no pueda ser evitada y al sujeto se le administra otros fármacos, por ejemplo para tratar efectos adversos como dolor de cabeza, el uso debe ser reportado (dosis y tiempo de administración) y los posibles efectos en el estudio deben ser abordados. En casos raros, el uso de medicación concomitante es necesaria para todos los sujetos por razones de seguridad o tolerabilidad (por ejemplo, antagonistas opioides, antieméticos). En ese escenario, debe ser abordado el riesgo de una potencial interacción o interferencia bioanalítica que afecte a los resultados.

El tiempo del día para la ingesta debe ser especificado. Los sujetos deberían ayunar por lo menos 8 horas antes de la administración de los productos, a menos que exista una causa justificada, tales como cuando la administración después de las comidas está indicada en el régimen de dosificación, cuando la biodisponibilidad bajo condiciones de ayuno es marcadamente baja o cuando se describe una alta incidencia de efectos adversos severos.

La ingesta de agua está permitida cuando se desee, excepto una hora antes y una hora después de la administración del fármaco, y no se admite ningún alimento hasta por lo menos 4 horas post-dosis. Las comidas tomadas después de la dosis deberían estar estandarizadas en consideración a la composición y el tiempo de administración durante un periodo adecuado de tiempo (por ejemplo 12 horas).

20



Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

En el caso de que el estudio sea realizado en condiciones de alimentación, se recomienda que el tiempo de administración del fármaco en relación con la ingesta de comida deba estar de acuerdo con la información del producto de referencia. Si no se encuentra ninguna recomendación específica en la información del medicamento de referencia, es recomendable que los sujetos empiecen la comida 30 minutos antes de la administración del fármaco y finalicen dentro de 30 minutos.

Productos farmacéuticos que de acuerdo con la información del medicamento de referencia son utilizados en combinación con otro producto (por ejemplo, inhibidores de proteínas en combinación con ritonavir) puede ser estudiado como la combinación aprobada o sin el producto recomendado a ser administrado concomitantemente.

En estudios de bioequivalencia de sustancias endógenas, factores que pueden influenciar en el nivel base de sustancias endógenas deberían ser controlados en la medida posible (por ejemplo, ingesta dietética).

Sin embargo, para productos con características específicas de formulación (por ejemplo, microemulsiones, dispersiones sólidas), los estudios de bioequivalencia se desarrollarán bajo ambas condiciones en ayunas y en presencia de alimento a menos de que el producto deba ser tomado sólo en ayunas o sólo en presencia de alimentos.

En los casos donde la información es requerida en ambos estados de ayunas y en presencia de alimento, es aceptable la conducción ya sea de 2 estudios cruzados separados de dos secuencias o un estudio cruzado de cuatro secuencias.

En estudios realizados bajo condiciones de presencia de alimento, la composición del alimento debe ser acorde a la información del medicamento de referencia. Si no cuenta con recomendaciones específicas para el medicamento de referencia, el alimento debería ser rico en lípidos (aproximadamente 50 % del total de las calorías contenidas en el alimento) y altamente calórico (aproximadamente 800 a 1000 kcal). De este alimento test debería derivar aproximadamente 150, 250 y 500-600 kcal a partir de proteínas, carbohidratos y lípidos, respectivamente. Se debe describir el contenido de proteína, carbohidrato y lípido (especificado en gramos, calorías y contenido calórico relativo (%)).

Las siguientes condiciones deben ser estandarizadas:

- La administración de los medicamentos en estudio: Como la toma de líquidos puede influenciar al pasaje gástrico para formas de administración oral, los medicamentos test y referencia deben ser administrados con un volumen estandarizado de líquido, de 200 ml.
- La dieta: el desayuno y las comidas deben ser adecuadamente controlados durante los días del estudio, pues la ingesta de comidas puede afectar significativamente la absorción de la droga. Alimentos estandarizados, snacks (bocadillos) y bebidas



Lic. Oscar Rubén Vellacien R.
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



deben ser planificados y proveídos a los sujetos del estudio de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico. La dieta debe ser congruente con el estudio y todos los sujetos deben recibir la misma dieta, en todos los periodos del estudio. Cuatro horas después de la administración del fármaco se puede administrar una comida estándar. Si se trata de un estudio en dosis múltiple, todas las comidas deben ser estandarizadas y repetidas cada día del estudio, a horas regulares, y mantener un plazo entre la toma del medicamento y el alimento.

- Ingesta de líquido: Una hora después de la administración del medicamento, se puede permitir la ingesta, estandarizada, de 250 mL de líquido libre de xantinas. Se debe evitar bebidas como jugos de fruta.
- Se debe mantener registros de los horarios y de la duración de las comidas, y la cantidad de comida y líquido consumido.
- Los voluntarios no deben tomar ningún otro medicamento, incluyendo medicamentos de venta libre, por un intervalo apropiado, antes y durante el estudio.
- Postura y actividad física: a fin de minimizar la variabilidad intra e inter individual, éstos deben posicionarse en condiciones estandarizadas, de manera a uniformar el flujo sanguíneo y la motilidad gastrointestinal. Cada día del estudio debe mantenerse el mismo patrón de postura y actividad y, en la mayoría de los estudios, los sujetos no deben acostarse hasta al menos dos horas después de la ingesta del medicamento. El protocolo debe establecer las reglas de actividad física de los sujetos.

Los estudios deben ser realizados con alimentación en los siguientes casos:

- I) Formas farmacéuticas orales de liberación prolongada o controlada (adicionalmente al estudio en ayunas);
- II) Formas farmacéuticas orales de liberación retardada, que presenten revestimiento gastro-resistente, a menos que en el prospecto del medicamento de referencia indique administración exclusiva en condición de ayuna;
- III) Formas farmacéuticas de liberación inmediata cuyos fármacos tengan la absorción influenciada por la presencia de alimentos, resultando en alteraciones clínicamente significativas.

En todos los casos el protocolo del estudio será sometido a evaluación previa por la DNVS.

5.1.2. Tiempos de muestreo

Se necesita coleccionar un número suficiente de muestras para describir el perfil plasmático de concentración-tiempo. El cronograma de muestreo debería incluir frecuencia de muestreo alrededor del t_{max} predicho para proveer un estimado de confianza del C_{max} . En particular, el cronograma de muestreo debe ser planificado para evitar que el C_{max} sea el primer punto de la curva concentración-tiempo. El cronograma de muestreo debería también cubrir la porción de la curva de



concentración-tiempo lo suficiente para proveer una estima de confianza de la extensión de la exposición la cual es alcanzada si el AUC_{0-t} cubre por lo menos el 80% del $AUC_{0-\infty}$. Por lo menos 3 a 4 muestras son necesarias durante la fase log- lineal terminal para dar un estimado de confianza de la constante de velocidad terminal (la cual es necesaria para un estimado de confianza del $AUC_{0-\infty}$). El AUC truncado a 72 h (AUC_{0-72}) puede ser utilizado como alternativa a AUC_{0-t} para comparar la extensión de la exposición ya que la fase de absorción será cubierta en 72 h para formulaciones de liberación inmediata. Un periodo de muestreo mayor a 72 h no se considera necesario para ninguna formulación de liberación inmediata independientemente de la vida media del fármaco.

En estudios de dosis múltiple, la muestra pre-dosis debe ser tomada inmediatamente antes (dentro de los 5 minutos) de la administración de la dosis y la última muestra es recomendada tomarla dentro de los 10 minutos del tiempo nominal del intervalo de dosificación para asegurar una determinación exacta de AUC_{0-t} .

Si se utiliza la orina como fluido biológico de muestra, la orina debe colectarse alrededor de no menos de 3 veces la vida media de eliminación terminal. Sin embargo, a diferencia de las recomendaciones del muestreo en plasma, la orina no necesita ser colectada por más de 72 h. Si la velocidad de excreción debe de ser determinada, los intervalos de colección necesitan ser tan cortos como sea factible durante la fase de absorción.

Para sustancias endógenas, el cronograma de muestreo debería permitir la caracterización del perfil base endógeno para cada sujeto en cada periodo. A menudo, una base es determinada a partir de 2 a 3 muestras tomadas antes que los fármacos sean administrados. En otros casos, el muestreo en intervalos regulares en 1 o 2 días antes de la administración puede ser necesario para determinar las fluctuaciones en la concentración base endógena debida al ritmo circadiano.

5.1.2.1. Colecta de muestra, almacenamiento y manipulación de material biológico

Las especificaciones de las muestras (suero, plasma u orina), el método de colecta, el volumen y el número de muestras colectadas debe figurar en el protocolo del ensayo clínico junto con la información del voluntario. En el caso de muestras de plasma, el anticoagulante a ser usado debe ser especificado en el protocolo.

Deben ser documentados los procedimientos para la colecta, preparación, transporte y almacenamiento de muestras.

Se deben registrar los tiempos reales de colecta y los desvíos de los tiempos de colecta pre-especificados.


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

El rotulado de las muestras colectadas debe ser claro para asegurar la correcta identificación y trazabilidad de cada muestra.

Las condiciones para el almacenamiento de las muestras dependen de la droga en investigación. Sin embargo, todas las condiciones de almacenamiento (p.e. temperatura en el freezer) deben ser especificadas en el protocolo del estudio, controladas, monitoreadas y registradas durante todo el periodo de almacenamiento y durante el transporte. Se debe contar con los procedimientos en el local para asegurar la integridad de la muestra en caso de fallas del sistema.

Se deben mantener registros de almacenamiento y recuperación de muestras.

Se deben conservar muestras duplicadas o de back-up (respaldo), enviadas y almacenadas por separado.

Se debe seguir requisitos locales para la manipulación, disposición o destrucción de los materiales biológicos.

5.1.2.2. Frecuencia de la toma de muestras

Lo más común es coleccionar 12-18 muestras por sujeto, por dosis. En general se estima apropiado obtener un mínimo cercano a 15 muestras: cinco en la fase ascendente de la curva de concentración plasmática versus tiempo; cinco alrededor de la concentración máxima y cinco en la fase de eliminación.

Los fármacos que experimentan circulación enterohepática, y por lo tanto presentan dos máximos en la curva, deben ser muestreados cuidadosamente con el fin de precisar ambos máximos.

A menos que otro procedimiento sea más apropiado por razones científicamente válidas, los tiempos exactos a los cuales se toman las muestras deben ser espaciados de manera que se pueda estimar correctamente lo siguiente:

- Para fármacos o metabolitos de vida media muy larga se podrá determinar el AUC durante un periodo de tiempo de por lo menos tres vidas medias.
- La constante de velocidad de disposición terminal del fármaco (λ_z).

Todos los desvíos del protocolo deben ser reportados y justificados.

5.1.3. Administración de los Productos

Se recomienda que los sujetos ingieran el medicamento en ayunas, a menos que otra condición sea más apropiada por razones científicamente válidas.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

El estudio se debe conducir de tal manera que los sujetos no sepan con certeza cuál producto se les está administrando. Así mismo, las personas que supervisan la administración de los medicamentos, y la presencia de reacciones adversas, y las que conducen los análisis de las muestras, no deben conocer la identidad de los productos.

La administración de los productos debe ser estandarizada en cuanto a la hora de administración, al volumen de líquido (200 mL) y a la temperatura del líquido, para la administración de un producto por vía oral.

Cada día que corresponda administrar el medicamento, éste debe ser administrado aproximadamente a la misma hora y, cuando sea posible, el mismo día de la semana.

Cuando se realiza un estudio de dosis múltiple, a menos que otro procedimiento sea más apropiado por razones científicamente válidas, se deben administrar suficientes dosis del producto en estudio y referencia, de acuerdo con la información del producto, para alcanzar las condiciones de equilibrio estacionario (*steady-state*).

5.2. Fluido biológico a muestrear

Bajo condiciones normales, la sangre es el fluido biológico generalmente muestreado para medir las concentraciones del fármaco. En la mayoría de los casos el fármaco puede ser medido en suero o plasma, sin embargo, en algunas circunstancias, la sangre total puede ser más apropiada para el análisis.

Si las concentraciones en sangre son demasiado pequeñas para ser detectadas y una cantidad apropiada (alrededor de 40%) del fármaco se elimina inalterado en la orina entonces este fluido puede servir como el material biológico a muestrear.

5.3. Componente a medir

En principio, se recomienda cuantificar la concentración del fármaco inalterado. Si se fundamenta, se puede cuantificar el metabolito activo más abundante, en vez del fármaco inalterado.

Generalmente no se requieren ensayos estereoselectivos. Sin embargo, cuando existen estereoisómeros con diferentes efectos farmacológicos principales, se debería medir el enantiómero con actividad esperada. Si se sabe que existe dependencia de la velocidad de absorción o eliminación estereoselectiva, se recomienda medir el enantiómero con mayor actividad.

5.4. Periodo de lavado o blanqueo (*tiempo Wash-out*)

El periodo de lavado debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación del organismo de esencialmente toda la dosis previa del fármaco.

Para comprobar que no exista efecto residual se deben tomar muestras de sangre u orina según corresponda, para ejercer la función de blanco, antes de la administración de los productos en estudio.


Lic. Oscar Rubén Venancio
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



La duración del periodo de lavado debe ser igual para todos los sujetos. Se recomienda que éste sea por lo menos de 5 a 10 veces la vida media terminal promedio del fármaco, considerando la variabilidad en la velocidad de eliminación entre sujetos.

6. Personal

Debe haber un número suficiente de personal calificado y apropiadamente entrenado para las actividades realizadas. El número de miembros del equipo de trabajo requerido dependerá del número de voluntarios participantes del estudio y de la complejidad de los ensayos realizados por el CRO. En todas las etapas del ensayo, incluso de noche, debe haber un número suficiente de personal calificado y apropiadamente entrenado para asegurar que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos sean mantenidos, así como garantizar la atención a los mismos en situaciones de emergencia, y supervisar para que se siga el protocolo correctamente.

La conducción y análisis de los estudios de bioequivalencia *in vivo* debe ser realizado por las siguientes personas claves con responsabilidades apropiadas:

- Investigador Principal y Co-investigador (cuando sea necesario)
- Director del Centro
- Gerente de Garantía de Calidad
- Responsable de la Etapa Clínica
- Responsable de la Etapa Analítica
- Responsable de la Etapa Estadística

Las personas responsables de cada etapa deben ser independientes y reportar directamente al director del centro de estudios.

Se puede contratar personal externo para realizar ciertas actividades, como por ejemplo, auxiliar de enfermería.

Se debe mantener el *curriculum vitae* actualizado, y registros de entrenamiento/capacitación del personal permanente y de los contratados temporalmente.

El personal responsable de planificar y conducir el estudio debe tener calificaciones apropiadas y suficiente conocimiento y experiencia en el campo pertinente.

Se debe mantener registros de entrenamiento y evaluación de conocimiento de BPC y BPL.


Lic. Oscar Rubén Vellascich R.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

7. Garantía de Calidad

El CRO debe tener un sistema de garantía de calidad (SGC) adecuado.

El SGC y la persona responsable del SGC deben operar de manera independiente a aquellos involucrados en la conducción o monitoreo del ensayo.

La unidad de SGC debe ser responsable de:

- Verificar todas las actividades emprendidas durante el estudio;
- Asegurar que el SGC (incluyendo SOP del CRO), sean seguidos, revisados y actualizados;
- Chequear todos los datos del estudio para garantizar la confiabilidad y la trazabilidad;
- Planear y realizar auto-inspecciones (auditorías internas) a intervalos de tiempo regular y definidos de acuerdo con el SOP, siguiendo cualquier corrección requerida;
- Asegurar que las instalaciones contratadas, tales como laboratorios analíticos, cumplen con buenas prácticas para laboratorios de control de calidad. Esto debería incluir auditoría en tales instalaciones, dando seguimiento a cualquier acción correctiva requerida;
- Verificar que el reporte de ensayo refleja precisamente los datos obtenidos en el estudio.

El CRO debe permitir al patrocinador monitorear los estudios y realizar auditorías del estudio clínico, analítico y de las instalaciones.

8. Ética

8.1. Principios Éticos

No se deben realizar investigaciones innecesarias en seres humanos.

Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia deben ser realizados en seres humanos adultos sanos. En algunas situaciones puede ser más apropiado realizar el estudio en pacientes, sin embargo, no deben incluirse pacientes en un estudio a menos que el médico determine que ello implica un potencial beneficio para ellos.

Toda investigación en humanos se debe conducir de acuerdo con los principios Éticos contenidos en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki. Toda investigación o experimentación en seres humanos debe respetar tres principios éticos:

- ♦ Justicia
- ♦ Respeto por las Personas (Principio de Autonomía)
- ♦ Búsqueda del bien


Lic. Oscar Rubén Velásquez R.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

8.2. Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI)

El proyecto de investigación, el protocolo experimental y el término de consentimiento informado deben ser sometidos y aprobados por un Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI) reconocido por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay, antes de ser conducido el estudio. El comité debe ser independiente al solicitante, investigador y el CRO. Las discusiones, recomendaciones y decisiones de reuniones del CEI deben ser documentadas en detalle. El CEI debe disponer de tiempo suficiente para revisar los protocolos, los formularios de consentimiento informado y los documentos relacionados.

En el título del proyecto deberá constar el nombre del fármaco, la dosis, la forma farmacéutica y el nombre del fabricante de los medicamentos test y referencia. Lo mismo debe constar en el protocolo experimental, en el término de consentimiento informado, y en el parecer del CEI.

8.3. Consentimiento Informado

Es un documento que tiene por finalidad asegurar que los individuos que participen en el estudio propuesto lo hagan sólo cuando éste sea compatible con sus valores e intereses. Se seguirá el modelo de la OMS del Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI) el cual se encuentra en el **APÉNDICE 1** al final del presente documento.

La información a los participantes del estudio debe ser dada en un lenguaje y nivel de complejidad apropiada y entendible por el sujeto, de ambas maneras, oralmente y por escrito.

El consentimiento informado debe siempre estar hecho libremente por cada sujeto participante, antes del inicio de cualquier actividad relacionada al ensayo, además de estar documentado y adjuntado al informe final.

La información debe dejar claro que la participación es voluntaria y que el sujeto tiene el derecho de retirarse del estudio por su propia iniciativa en cualquier momento, sin tener que dar una razón (en este caso la compensación debería ser paga *pro rata temporis*: en proporción de tiempo). Si el sujeto que se retira del estudio ofrece sus razones para hacerlo, tales razones deberán ser incluidas en los registros del estudio.

El sujeto debe tener acceso a informaciones sobre seguridad, y otros procedimientos de compensación o tratamiento si se lesionara o se discapacitara como resultado de participar en el ensayo.

El formato final del consentimiento informado debe ser aprobado por el CEI y por el patrocinador, y debe ser aceptado por el investigador principal antes del comienzo del estudio.



Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

8.4. Supervisión (Monitoreo)

La supervisión es una parte esencial del ensayo clínico. El estado de salud del voluntario debe ser estrictamente supervisado antes, durante y después del estudio, especialmente en lo referente a la aparición de eventos adversos, toxicidad y/o enfermedades intercurrentes. Para los estudios realizados en el país, el Investigador debe comunicar los eventos adversos serios y las reacciones inesperadas a la DNVS.

El supervisor debe estar calificado, y su principal responsabilidad para un ensayo de bioequivalencia debe ser asegurar que el estudio sea conducido de acuerdo con el BPC, BPL, requisitos éticos y regulaciones aplicables. Esto incluye provisión de guía sobre procedimientos correctos para completar CRFs y verificación de los datos obtenidos.

El patrocinador puede delegar las funciones de supervisión al CRO. En tales casos el CRO debe ser capaz de organizar el monitoreo del ensayo de acuerdo a los requisitos regulatorios.

La frecuencia de visitas del monitoreo podría ser acordada entre el CRO y el patrocinador. Sin embargo, una visita de pre y post-estudio, así como una visita de monitoreo durante la realización del ensayo se deben realizar. El supervisor debe preparar un informe escrito luego de cada visita de las instalaciones.

El CRO debe tener escritos los SOPs sobre los procedimientos de visita, el alcance de la verificación de los datos de origen, del conteo de los medicamentos y adhesión al protocolo.

Además se recomienda contar con SOPs para *checklists* (listas de verificación) del monitoreo para la visita de iniciación, visitas rutinarias de monitoreo y una visita de cierre.

8.5. Investigadores

Deben ser proporcionadas las identidades y responsabilidades de los investigadores responsables del estudio, incluso del co-investigador que participe en el estudio, de los responsables de cada etapa del estudio: clínica, bioanalítica y estadística. Por lo menos un investigador debe estar legalmente autorizado a practicar la medicina.

El investigador principal debe ser un profesional del área de la salud, con capacitación y entrenamiento adecuados, demostrados por certificaciones de participación en cursos y/o entrenamiento experimental en el área temática. Debe además poseer conocimientos de las teorías farmacocinéticas que son inherentes a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y apoyar la planificación del estudio. Debe tener experiencia y destreza para dirigir los estudios de bioequivalencia.



Lic. Oscar Rubén Velázquez F.
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

El investigador principal debe conocer y cumplir con los requisitos de la BPC y todos los requisitos regulatorios nacionales aplicables, así como asegurar que todos los investigadores del estudio cumplen con las mismas exigencias. Es el responsable general de la conducción del estudio clínico, incluyendo aspectos clínicos del diseño del estudio, la administración de los productos en investigación, realiza los contactos con las autoridades sanitarias y el comité de ética. Es el responsable general del protocolo y del informe final del estudio.

Cada investigador debe poseer experiencia apropiada, calificación y competencia para llevar a cabo su parte en el estudio propuesto.

El investigador médico calificado debe ser el responsable de la integridad, salud y bienestar del sujeto durante el ensayo, y manejar la documentación precisa de los datos clínicos relacionados al ensayo.

El CRO es el responsable de seleccionar al/los investigador/es. Cuando los investigadores no son empleados permanentes del CRO, investigadores externos deben ser contratados y adecuadamente entrenados.

El equipo de investigación debe estar conformado por profesionales de la salud, siendo por lo menos un profesional Químico Farmacéutico/ Farmacéutico, con la experticia adecuada, calificación y competencia para participar en la conducción del estudio.

9. Documentaciones

9.1. Formularios de reporte de caso

Los formularios de reporte de caso (CRFs) deben ser usados para registrar datos de cada sujeto durante el curso del ensayo. Se recomienda usar un formato estandarizado; que debe estar adaptado a cada protocolo de estudio de acuerdo con los requisitos para cada estudio en particular.

Los datos requeridos a ser colectados de cada voluntario deben estar especificados en el protocolo del estudio. Una muestra del CRF debe ser anexado al protocolo.

Los CRFs deben ser usados para garantizar la preservación, retención y recuperación de la información de los voluntarios. Deben reflejar los resultados actuales obtenidos durante el estudio y permitir fácil acceso para su verificación, auditorías e inspección de datos.

Deben ser establecidos procedimientos adecuados para documentar con exactitud el cumplimiento de los CRFs. Cualquier error u omisión debe ser aclarado por el investigador, el cual debe corregir, fechar, firmar y explicar en el CRF.

El archivo de cada sujeto debe ser almacenado de manera a registrar su participación en ensayos sucesivos, y cualquier información que podría ser útil para

30



Lic. Oscar Rubén Velázquez
Secretario General



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ensayos subsecuentes.

9.2. Informe de estudio de bioequivalencia

El informe del estudio de bioequivalencia debe poseer la documentación completa del protocolo, su conducción y evaluación. Debe ser escrito de acuerdo con la guía ICH E3 y firmado por el investigador.

El nombre y las afiliaciones del investigador/es responsable/s, el sitio del estudio y el periodo de su ejecución debe ser fijado. Las certificaciones de auditorías, si están disponibles, deben ser incluidas en el informe.

El informe de estudio debe incluir: nombre del medicamento, composición, concentración del/os principio/s activos/s, forma farmacéutica, número y tamaño de lote, fabricante, fecha de vencimiento y país de compra del medicamento de referencia. Para la Etapa Clínica deberá presentar el **Informe Clínico** incluyendo:

- **Diseño del estudio.**
- **Fechas de internación y administración de los medicamentos.**
- **Tiempos de muestreo.**
- **Voluntarios/pacientes dosificados.**
- **Abandonos y/o retiros, junto a la justificación para cada uno de ellos.**

Deben ser incluidos al informe de estudio los certificados de análisis de control de calidad de lotes de referencia y test usados en el estudio.

Los datos de farmacocinética y análisis estadístico deben ser presentados a nivel de detalle.

El solicitante debe enviar una declaración firmada confirmando que el producto test tiene la misma composición cuantitativa y ha sido manufacturado por el mismo proceso como el presentado para autorización, además de la confirmación de que el producto test se elaboró en escala industrial. Se deben proporcionar perfiles comparativos de disolución en caso de ser necesario.

El informe de validación del método analítico debe ser incluido.

Los datos deben ser suficientemente detallados para permitir que el análisis farmacocinético y estadístico sean repetidos, por ejemplo, datos exactos de tiempos de muestro sanguíneo, concentraciones de fármaco, valores de parámetros farmacocinéticos para cada sujeto en cada periodo y el esquema de aleatorización, deben estar disponibles en formato electrónico adecuado (por ejemplo, en formato Excel o archivo de texto separado con comas y espacio delimitado) el cual se solicitará.

Variación de fórmula o farmacocinética

Si un producto ha sido reformulado a partir de la formulación inicialmente aprobada o el método de manufactura ha sido modificado de manera que puede


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

31

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Mburuvicha
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

impactar en la biodisponibilidad, se requiere de un estudio de bioequivalencia *in vivo*, a menos que se justifique de otra manera (por ejemplo, si se ha establecido el nivel A de la correlación *in vivo/in vitro*).

En casos donde la biodisponibilidad del producto con cambio ha sido investigada y ha sido establecido un nivel A aceptable de correlación entre desarrollo *in vivo* y disolución *in vitro* del nuevo producto, entonces el mismo es similar al producto farmacéutico ya aprobado.

Cuando se realizan variaciones de un genérico, el producto farmacéutico comparativo para el estudio de bioequivalencia debe ser obtenido de un lote corriente del producto farmacéutico de referencia.

Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

10. Glosario

Alternativa farmacéutica

Son productos farmacéuticos con el/los mismo/s principio/s activo/s pero en diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una actividad parcial, o los cuales difieren en las formas de dosificación o concentración. Pueden o no ser bioequivalentes con respecto al medicamento de referencia.

Analito

Compuesto químico específico a ser medido en una matriz.

API/IFA

Toda sustancia o mezcla de sustancias, de origen natural o sintético, de efecto farmacológico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo, la adquiere. Sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo. Se considera equivalente a fármaco.

Auditoria del Estudio (Ensayo) (*audit of a trial*)

Examen sistemático e independiente de las actividades y documentos generados durante la ejecución del estudio con el fin de determinar si las actividades se realizaron, se documentaron y se informaron de acuerdo con el protocolo, los procedimientos operativos estándar, las BPC, y la normativa vigente, para asegurar la veracidad y confiabilidad de los resultados. Los investigadores deben permitir que se realicen auditorías por parte de los patrocinadores e inspecciones por la Autoridad Sanitaria, proporcionando, para este propósito, acceso directo a los datos y documentos.

Auspiciante/Patrocinador

Persona individual, grupo de personas, empresa, Institución u organización, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de los estudios de bioequivalencia, en todas sus etapas. Cuando el investigador inicia y asume toda la responsabilidad de un estudio, asume también el papel de patrocinador.

Bioequivalencia (BE)

Bioequivalencia. Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de picos (C_{max} y T_{max}) y exposición total (área bajo la curva (AUC)), después de la administración en la misma dosis molar bajo las


Lic. Oscar A. V. V. V.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

mismas condiciones, son similares en tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Biodisponibilidad

La velocidad y extensión al cual el ingrediente farmacéutico activo o parcialmente activo es absorbido a partir de una dosificación farmacéutica y se vuelve disponible en el/los sitio/s de acción.

BPL/GLP

Buenas Prácticas de Laboratorio. Sistema de calidad relacionado con el proceso organizacional y las condiciones en las que estudios no clínicos son planificados, desarrollados, monitoreados, registrados, archivados y reportados.

BPC/GCP

Buenas Prácticas Clínicas. Estandarización para estudios clínicos que abarca el diseño, conducta, monitoreo, auditoría, análisis, reporte y documentación de los estudios, y que aseguran que son científica y éticamente correctos y las propiedades clínicas del producto farmacéutico (diagnóstico, terapia o profiláctica) bajo investigación están adecuadamente documentadas.

**CEI
Comité de Ética**

Comité de Evaluación Ética de la Investigación
Organismo independiente (junta de revisión o un comité, institucional, regional o nacional), constituido por miembros profesionales médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, cuya responsabilidad de verificar que la seguridad, integridad y derechos humanos de los sujetos participantes en un ensayo particular son protegidos considerando la ética general del ensayo. Los comités de ética deben ser constituidos y operados de manera que sus tareas puedan ser ejecutadas libre de influencia de aquellos que están conduciendo el ensayo.

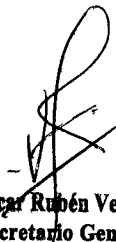
Contrato

Documento, fechado y firmado por el investigador, institución y patrocinador, que establece cualquier acuerdo en materia financiera, y delegación y distribución de responsabilidades. El protocolo puede servir como un contrato cuando contiene tales informaciones y está firmado correctamente.

Consentimiento informado

La confirmación de complacencia documentada de un sujeto voluntario a participar en un ensayo particular. Tal consentimiento solamente debe ser obtenido luego de haberse dado informaciones adecuadas sobre el ensayo, incluyendo una explicación del status de la investigación,

34


Lto. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Corrida analítica de las muestras en estudio

sus objetivos, beneficios potenciales, riesgos e inconvenientes, tratamiento alternativo si puede ser evitable, y los derechos y responsabilidades del sujeto en acuerdo con la revisión de la vigente Declaración de Helsinki.

Análisis de un conjunto de muestras procesadas bajo las mismas condiciones, con cuantificación por medio de la misma curva de calibración y validado por las mismas muestras de control de calidad.

Director de Estudio

Persona responsable del estudio de manera general. En el estudio de bioequivalencia, es el individuo responsable de coordinar el estudio.

DNVS

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Organismo nacional que administra todo el espectro de actividades reguladoras de medicamentos, incluyendo al menos todas las siguientes funciones: autorización de comercialización de nuevos productos y variaciones de productos existentes; pruebas de laboratorio de control de calidad; monitoreo de reacciones adversas a medicamentos; suministro de información sobre medicamentos y promoción del consumo racional de fármacos; buenas prácticas de fabricación (BPM), inspecciones y licencias de los fabricantes, mayoristas y canales de distribución; operaciones de cumplimiento; monitoreo de la utilización de fármacos.

Dosis

Cantidad específica de un medicamento, prescrito para ser administrado una vez o a intervalos establecidos.

Equivalencia farmacéutica

Los productos medicinales son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la/s misma/s sustancia/s activa/s en la misma forma de dosificación, los cuales cumplen los mismos estándares o comparables. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia debido a que pueden contar con diferentes excipientes y/o proceso de manufactura que puede llevar a una disolución y/o absorción más

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

**Equivalencia terapéutica/
Equivalencia**

rápida o más lenta de un producto farmacéutico con respecto al de referencia.

Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administran a los pacientes por la misma vía. Esto puede demostrarse mediante estudios de bioequivalencia apropiados.

Especialidad medicinal

Todo medicamento designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable, debidamente autorizado por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS).

Evento adverso

Cualquier incidencia médica adversa en el sujeto que participa en el ensayo clínico cuando es administrado un producto farmacéutico. No tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento.

Evento adverso serio

Evento que está asociado con la muerte, admisión a un hospital, prolongación de una internación, incapacidad persistente o significativa, o de otro modo pone en peligro la vida del sujeto en estudio.

Fármaco

Ingrediente farmacéutico activo. Una sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo (ingrediente). Se considera equivalente a API/IFA.

**Formulario de reporte
de caso (CRF)**

Documento usado para registrar datos de cada sujeto de ensayo durante el curso del ensayo, tal como se define en el protocolo. Los datos deben ser colectados por procedimientos que garanticen la preservación, retención y recuperación de la información y permitan fácil acceso para


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

36

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

**Intercambiabilidad/
Sustitución**

verificación, auditoría e inspección.

La intercambiabilidad se permite en los productos farmacéuticos que son terapéuticamente equivalentes al producto de referencia (innovador). Dos especialidades medicinales son sustituibles si se ha demostrado su equivalencia terapéutica ante la Autoridad Sanitaria Nacional.

Investigador

El investigador debe tener calificaciones y competencias de acuerdo con las leyes locales y regulaciones, además de lo demostrado por el *curriculum vitae* actualizado y otras credenciales.

**investigador Principal
/responsable**

Dirige el estudio de Bioequivalencia de una manera general, sirve de coordinador para ciertos tipos de ensayos clínicos, por ej. ensayos multicéntricos.

**ISO
Medicamento**

Organización Internacional de Estandarización.

Toda sustancia, natural o sintética, o combinaciones de ellas, que se destine, o que sea promocionada para la utilización en seres humanos por sus propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar las enfermedades o sus síntomas, y sustancias con efecto medicamentoso pero no promocionadas como tales. Se considera sinónimo a producto farmacéutico, especialidad farmacéutica.

**Medicamento genérico
/test**

Producto que posee la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia, y su bioequivalencia con el producto de referencia ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad apropiados. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa son considerados como la misma sustancia activa, a menos que ellos difieran significativamente en propiedades que comprometen la seguridad y/o eficacia. Además, las formas farmacéuticas de liberación inmediata deberían ser consideradas como una sola. Pueden comercializarse con la denominación común internacional o bajo el nombre de una marca (propietario). El mismo está destinado a ser intercambiable con el producto de referencia.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

**Medicamento innovador
o referencia**

Medicamento que ha demostrado eficacia y seguridad mediante los ensayos clínicos correspondientes. Excepcionalmente, en caso de que el medicamento innovador ya no cuente con existencia en el mercado global, se podrá considerar aquel medicamento que haya demostrado bioequivalencia con respecto al primero, acompañado de justificación técnica sólida. En caso de no contarse con productos que cumplieren alguno de los puntos mencionados, la Autoridad Sanitaria decidirá cuál será utilizado caso por caso.

Métodos bioanalíticos

Métodos analíticos utilizados en la determinación cuantitativa de analitos en matrices biológicas.

Monitor/Supervisor

Persona nombrada y responsable ante el patrocinador o el CRO para monitorear y reportar el progreso del ensayo, y realizar la verificación de los datos.

Muestra en estudio

Muestra de producto test o referencia objeto de análisis.

NTID

Narrow therapeutic index drug (Por sus siglas en inglés). Fármacos de estrecho rango terapéutico.

**Organización de investigación
contratada (CRO)**

Organización científica (comercial, académica u otra) en que el solicitante debe realizar las tareas y obligaciones del estudio realizado. Cualquier transferencia debe ser definida y escrita.

Parámetros farmacocinéticos

$Ae_{(0-t)}$

excreción acumulativa urinaria de fármaco inalterado a partir de la administración hasta el tiempo t .

$AUC_{(0-t)}$

área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración hasta la última concentración observada al tiempo t .

$AUC_{(0-\infty)}$

área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración extrapolada al tiempo infinito.

$AUC_{(0-\tau)}$

AUC durante el intervalo de dosis en el estado estacionario.

$AUC_{(0-72)}$

área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración hasta 72h.

C_{max}

concentración plasmática máxima.

$C_{max,ss}$

concentración plasmática máxima en el estado estacionario.


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

38

M.Sc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

área residual

R_{max}

t_{max}

$t_{max,ss}$

$t_{1/2}$

λ_z

Periodo

área extrapolada ($AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)} = AUC_{(0-\infty)}$)

velocidad máxima de excreción urinaria.

tiempo hasta alcanzar el C_{max} .

tiempo hasta alcanzar el $C_{max,ss}$.

vida media de concentración plasmática.

constante de velocidad terminal.

En un estudio de bioequivalencia de diseño cruzado, corresponde a cada fase de administración, luego de un tiempo de blanqueo adecuado, del medicamento en estudio (test o referencia) a un mismo grupo de sujetos.

Procedimientos operativo
Patrón/estándar (SOP)

Instrucciones escritas, estandarizadas, detalladas del manejo de ensayos. Proporcionan un marco general que permite la implementación y el desempeño eficientes de todas las funciones y actividades de un ensayo.

Producto de investigación
(producto de estudio)
Producto farmacéutico

Cualquier producto farmacéutico o placebo siendo ensayado en un ensayo clínico.

Cualquier sustancia o combinación de sustancias que tiene uso terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, o pretendido a modificar funciones fisiológicas, y se presenta en una dosis adecuada para administración a humanos. Se considera equivalente al término medicamento o especialidad farmacéutica.

Protocolo del estudio

Un documento en el que se exponen los antecedentes, la justificación y los objetivos del ensayo y describe diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas, y condiciones bajo las cuales será realizado y gestionado. El protocolo debe estar fechado y firmado por el investigador, la institución involucrada y el patrocinador. Puede también servir como un contrato.

Reporte/Informe final

Descripción comprensiva del ensayo luego de ser completado incluyendo una descripción de los métodos experimentales (incluyendo métodos estadísticos) y materiales, presentación y evaluación de los resultados clínicos, estadísticos y bioanalíticos.

SCB

Sistema de clasificación biofarmacéutica, destinada a reducir los estudios de bioequivalencia *in vivo*, es decir, representa una subrogada de la bioequivalencia *in vivo*.

Secuencia

En un estudio de bioequivalencia, corresponde a un grupo en particular de sujetos a los cuales se les

39


Lic. Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Mitekonicha
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

**Sujeto de prueba/
voluntario**

Tamaño de lote requerido

Validación

administrará en uno o más periodos, el medicamento en estudio (test o referencia).

Individuo que participa voluntariamente en estudios de bioequivalencia y puede ser una persona sana o un paciente dependiendo del fármaco en estudio.

El tamaño de lote del medicamento test debe ser como mínimo 1/10 parte del lote comercial o como mínimo de 100.000 unidades.

Confirmación por ensayos y provisión de evidencia objetiva de que los requisitos específicos de una determinación son cumplidos.

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

APÉNDICE 1

Organización Mundial de la Salud (OMS) Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI)

Formato de Consentimiento Informado para Estudios Clínicos

(El lenguaje usado en todo el formulario debería ser del nivel de un estudiante local de 6°/8°)

Notas para los investigadores

1. Por favor considera que este formato ha sido desarrollado por el CEI para asistir al Investigador Principal en el diseño de los documentos de consentimiento informado para el desarrollo y los requisitos propios de su estudio particular. Debería usarse el logo de la institución colaboradora y no el de la OMS.
2. No se preocupe por la longitud de este formato. Es largo solo porque contiene guías y explicaciones que son para usted y que no ha de incluir en los documentos de consentimiento informado que desarrollara y proporcionara a los participantes de su investigación.
3. En este formato:
 - * Los paréntesis cuadrados indican donde se ha de insertar información específica
 - * La escritura en **negrita** indica secciones o palabras que deberían incluirse
 - * Se usa escritura estándar para las explicaciones a los investigadores
 - * La escritura en *cursiva* se usa para proporcionar ejemplos. Estos son solo ejemplos. Los investigadores deberían usar las palabras que proporcionen la mejor información acerca de su proyecto de investigación particular y que sea más apropiado para su población de estudio.

[Nombre del Investigador Principal]

[Documento de Consentimiento Informado para _____]

Nombre el grupo de individuos para quien se escribe este consentimiento. Es importante identificar a qué grupo se dirige este consentimiento particular ya que la investigación para un proyecto específico a menudo se realiza con grupos específicos de individuos, como por ejemplo trabajadores de la salud, pacientes y padres de pacientes.

Ejemplo: Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a hombres y mujeres que son atendidos en la clínica Z y que se les invita a participar en la investigación X.

[Nombre del Investigador Principal] [Nombre de la Organización] [Nombre del Patrocinador] [Nombre de la Propuesta y versión]

Este Documento de Consentimiento Informado tiene dos partes:

- Información (proporciona información sobre el estudio)
- Formulario de Consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

41

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



PARTE I: Información

Introducción Brevemente establezca quién es y explique que se les invita a participar en la investigación que está haciendo. Informe que pueden hablar con alguien con quien se sientan cómodos acerca de la investigación y de que pueden tomarse el tiempo que deseen para reflexionar si quieren participar o no. Asegure al participante que si no entienden algunas de las palabras o conceptos, tomaran el tiempo necesario para explicárselo según se avanza y que pueden hacer preguntas ahora o más tarde.

Ejemplo: Yo soy X, trabajo para el Instituto de Investigación Y. Estamos investigando sobre la enfermedad Z, que es muy común en este país. Le voy a dar información e invitarle a participar de esta investigación. No tiene que decidir hoy si participar o no en esta investigación. Antes de decidirse, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda. Por favor, me para según le informo para darme tiempo a explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarme a mí, al doctor que investiga o a miembros del equipo.

Propósito

Explique en términos habituales el porqué de su investigación. El lenguaje que se use debería clarificar y no confundir. Use términos locales y simplificados para la enfermedad, ejemplo: nombre local de la enfermedad en vez de malaria, mosquito en vez de anopheles, "los mosquitos ayudan a expandir la enfermedad" mejor que "los vectores son mosquitos". Evite usar términos como patogénesis, indicadores, determinantes, equitables, etc. Existen guías en internet para ayudar a encontrar sustitutos para palabras exclusivamente científicas o propias de profesiones.

[SU ENCABEZADO INSTITUCIONAL]

Por favor no entregue formularios de consentimiento con encabezamiento de la OMS

Ejemplo: La malaria es una de las enfermedades más comunes y peligrosas de esta región. Los medicamentos que se usan actualmente para ayudar a las personas con malaria no son tan buenos como nos gustaría que fueran. De hecho, solo se sanan 40 de cada 100 personas a las que se les da

el medicamento XYZ. Existe un nuevo fármaco que puede que funcione mejor. El averiguar si el nuevo fármaco ABX es mejor que XYZ, actualmente en uso, es la razón por la que hacemos este estudio.

Tipo de intervención de investigación

Brevemente establezca el tipo de intervención que se usará. Se expandirá sobre él en la sección de procedimientos, pero puede ayudar y ser menos confuso para el participante si conocen desde el comienzo si, por ejemplo, la investigación se relaciona con una vacuna, una entrevista, una biopsia o una serie de pinchazos en el dedo.


Lic. Oscar Ruben Vellacich P.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

TETÁ REKUÁI

GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

Ejemplo: Esta investigación incluirá una única inyección en su brazo así como 4 visitas de seguimiento en la clínica.

Selección de participantes

Establezca porque se ha elegido este participante para esta investigación. Las personas se preguntan porque son elegidas para participar y pueden asustarse, confundirse o preocuparse.

Ejemplo: Estamos invitando a todos los adultos con malaria que son atendidos en la clínica Z para participar en la investigación sobre un nuevo fármaco para la malaria.

Participación Voluntaria

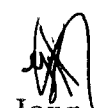
indica claramente que pueden elegir participar o no hacerlo. Establezca, solamente si es aplicable, que igual recibirán todos los servicios que generalmente reciben participen o no. Esto puede repetirse y expandirse más tarde en el formulario también. Es importante establecer claramente al comienzo que la participación es voluntaria de manera que la demás información se escuche dentro de este contexto.

Ejemplo: Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Incluya la siguiente sección solo si el protocolo es para un ensayo clínico: **información sobre el fármaco en ensayo** [Nombre del fármaco] 1) De la fase del ensayo y explique lo que eso significa. Explica al participante porque compara o prueba los fármacos. 2) Proporcione tanta información como sea apropiada y entendible sobre el fármaco, tal como su fabricante o localidad de fabricación y las razones para su desarrollo. 3) Explique la experiencia anterior con este fármaco. 4) Explique comprensiblemente todos los efectos secundarios conocidos, la toxicidad del fármaco, así como los efectos adversos de todas las otras medicinas que se usan en el ensayo.

Ejemplo: El fármaco que estamos probando en esta investigación se denomina ABX. Se ha probado antes con personas que no tenían malaria, pero que viven en áreas donde es común la malaria. Ahora queremos probar este fármaco en personas que tienen malaria. A esta segunda investigación se la denomina "fase 2" de un ensayo. La Compañía C fabrica el fármaco ABX. Debe saber que tiene algunos efectos secundarios. Uno de los efectos o problemas consiste en que puede sentirse cansado durante el primer día después de haber recibido el fármaco. También, el 20% de las personas que prueban el fármaco en investigación experimentan hinchazón temporal donde la inyección penetra la piel. No sabemos de otros problemas o riesgos. Algunos de los participantes en la investigación no recibirán el fármaco que estamos probando. En vez de ello, recibirán XYZ, el fármaco más comúnmente usado en esta región para tratar la malaria. No existe riesgo o problemas conocidos asociados con este fármaco. Sin embargo, no cura la malaria tan a menudo como nos gustaría.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Procedimientos y Protocolo

Describa o explica los procedimientos exactos que se usarán paso por paso, las pruebas que se harán y todos los medicamentos que se den. Explique desde el principio que significan los procedimientos que no sean conocidos (placebo, aleatorización, biopsia, et.). Indique que procedimientos son rutinarios y si son experimentales o de investigación. Los participantes deben saber que esperar y que se espera de ellos. Use lenguaje directo no condicional. Escriba "le pediremos..." en vez de "nos gustaría pedirle...". En este formato, esta sección ha sido dividida en dos: primero, una explicación de los procedimientos que no le son conocidos; y segundo, una descripción del proceso.

A. Procedimientos desconocidos

Se incluirá esta sección si existen procedimientos desconocidos para el participante. Si el protocolo es para un ensayo clínico:

1) Que haya aleatorización y muestreo ciego, se debe decir a los participantes lo que significa y cuál es la probabilidad que tienen de recibir un fármaco u otro (por ejemplo, probabilidad uno de cuatro de recibir el fármaco en prueba)

Ejemplo: Necesitamos comparar los dos fármacos porque no sabemos si el nuevo fármaco contra la malaria es mejor que el actualmente disponible para tratar a la malaria. Para hacer esto, pondremos a los participantes en dos grupos. Los grupos son seleccionados por azar, al igual como lanzar una moneda al aire. A los participantes de un grupo se les dará el fármaco en prueba mientras que a los participantes del otro grupo se les dará el fármaco actualmente en uso para malaria. Es importante que ni nosotros ni usted sepamos cuál de los dos fármacos se le está dando. Esta información estará en nuestros archivos, pero no miraremos estos archivos hasta que esté terminada la investigación. Esta es la mejor manera que tenemos para hacer una prueba sin que nos inflencie lo que pensamos o esperamos que suceda. Entonces compararemos cuál de los dos fármacos da mejores resultados. Los trabajadores de la salud les estarán observando cuidadosamente y también a los otros participantes durante el estudio. Si llega a preocuparnos lo que el fármaco hace, averiguaremos cual está recibiendo y haremos cambios. Si existe algo que le preocupe o que le moleste sobre la investigación, por favor hable conmigo o con alguno de los otros investigadores.

2) Que se use un fármaco inactivo o placebo, es importante asegurarse de que el participante entiende lo que es un placebo o lo que significa usar un fármaco inactivo.

Ejemplo: Un placebo o una medicina inactiva se asemejan a una medicina real pero no lo es. Se trata de una medicina falsa o se pretende que es una medicina. No tiene efecto sobre la persona porque no hay realmente una medicina en ello. En algunas ocasiones, cuando queremos saber si una nueva medicina funciona, les proporcionamos a algunas personas la nueva medicina y a otras la pretendida o falsa. Para que la investigación sea válida es importante que usted no sepa si ha recibido la medicina real o la pretendida. Esta es una de las mejores maneras que tenemos de saber lo que la medicina que estamos probando es capaz de hacer.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

44

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



3) Que pueda necesitar una medicina tipo rescate, entonces proporcione información sobre la medicina o tratamiento rescate tal como lo que es y el criterio para su uso. Por ejemplo, en ensayos sobre el dolor. Si el fármaco en prueba no controla el dolor, entonces se podría usar morfina intravenosa como medicina rescate.

Ejemplo: Si encontramos que la medicina que se está usando no tiene el efecto deseado, o no tiene el alcance que desearíamos, usaremos lo que se denomina una "medicina rescate". La medicina que usaremos se denomina QRS y se ha probado que controla el dolor. Si usted halla que el fármaco que estamos probando no detiene su dolor y resulta muy incómodo para usted, podemos usar la medicina rescate para que este bien.

Si el protocolo es para una investigación clínica: Primero, explique que existen estándares/pautas que se seguirán para el tratamiento de su condición. Segundo, si como parte de la investigación se sustrae una biopsia, entonces explique si será tomada bajo anestesia local, sedación o anestesia general, y que tipo de síntomas y efectos secundarios puede esperar el participante bajo cada categoría.

Ejemplo: Usted recibirá el tratamiento de su condición bajo pautas nacionales. Esto significa que recibirá (explique el tratamiento). Para confirmar la causa de su hinchazón se extraerá una pequeña muestra de su piel. Las pautas dicen que la muestra debe tomarse usando anestesia local que significa que se le dará una inyección próxima al área donde se va a tomar la muestra. Esto dormirá el área de forma que no sienta ningún dolor cuando extraigamos la muestra.

Para cualquier estudio clínico (si es relevante): Si se han de extraer muestras de sangre, explique cuantas veces y cuanta cantidad en un lenguaje en el que la persona lo entienda. Puede, por ejemplo, ser inapropiado decirle a un miembro de una tribu que se le extraerá sangre en igual cantidad que un vaso de vino lleno, pero puede ser muy apropiado usar dibujos u otros apoyos para ilustrar el procedimiento si no le es familiar. Si las muestras han de usarse solo para esta investigación, entonces mencione explícitamente que las muestras biológicas obtenidas durante este procedimiento de investigación, serán usadas solamente para esta investigación y serán destruidas después de _____ años, cuando la investigación se haya completado. Si las muestras de sangre o cualquier otro material biológico humano será almacenado por una duración mayor que lo que dure la investigación, o es probable que se use para otro propósito diferente al mencionado en la propuesta de investigación, entonces proporcione información acerca de esto y obtenga consentimiento específicamente para tal almacenaje y uso en adición al consentimiento para participar en el estudio. (ver la última sección)

Ejemplo: Extraeremos sangre de su brazo usando una aguja de jeringa. Cada vez sacaremos esta cantidad de sangre (muestre una cuchara, frasquito u otro pequeño contenedor con una pequeña cantidad de agua). Al final de la investigación, en un año su muestra de sangre será eliminada.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



B. Descripción del Proceso

Describa al participante lo que sucederá paso por paso. Puede ayudar al participante si usa dibujos o apoyos para ilustrar mejor los procedimientos. Un pequeño frasco o contenedor con un poco de agua es una forma de mostrar cuanta sangre se sustraerá.

Ejemplo: Durante la investigación hará cinco visitas a la clínica. • En la primera visita se le sustraerá una pequeña cantidad de sangre con una jeringa, equivalente a una cucharilla de café. Se probará en esta sangre la presencia de sustancias que ayudan a su cuerpo a luchar contra infecciones. También le preguntaremos sobre su salud general, mediremos su altura y su peso • En la próxima visita, que será dos semanas más tarde, le preguntaremos de nuevo acerca de su salud y entonces se le dará o el fármaco en prueba o el que se usa actualmente contra la malaria. Como se explicó anteriormente, ni usted ni nosotros sabremos que fármaco ha recibido, el que está en prueba o el falso. • Después de una semana, volverá a la clínica para una prueba de sangre.

Duración

Incluye una explicación acerca de los compromisos de tiempo de la investigación para el participante, incluyendo tanto la duración de la investigación como el seguimiento si es relevante

Ejemplo: La investigación durará _____ (número de) días/ o _____ (número de) meses en total. Durante ese tiempo, será necesario que venga a la clínica/hospital/consultorio _____ (número de) días , por _____ (número de) horas cada día. Nos gustaría tener un encuentro con usted tres meses después de su última visita a la clínica para un reconocimiento final. En total, se le pedirá que venga 5 veces a la clínica en 6 meses. Al finalizar los seis meses, se finalizará la investigación.

Efectos Secundarios

Se debería de informar a los potenciales participantes de si existe algún efecto secundario conocido o anticipado y que sucederá en el caso de que ocurra un efecto secundario o un evento inesperado.

Ejemplo: Como ya se mencionó, este fármaco puede que tenga algunos efectos no deseados. Puede que le haga sentirse cansado y puede causar hinchazón temporal alrededor del lugar de inyección en su brazo. Es posible que pueda también causar problemas que no conocemos. Sin embargo, le haremos un seguimiento y mantendremos un registro de cualquier efecto no deseado o cualquier problema. Puede que usemos otras medicinas para disminuir los síntomas de los efectos secundarios o reacciones. O puede que dejemos de usar uno o más de los fármacos. Si esto es necesario lo discutiremos con usted y siempre se le consultara antes de continuar con el próximo paso.

Riesgos

Explique y describa cualquier riesgo posible o anticipado. Describa el nivel de cuidado que estará disponible en el caso de que ocurra un daño, quien los proporcionara, y quien pagará por ello. Un riesgo se puede definir como la posibilidad de que pueda ocurrir un daño. Proporcione suficiente información acerca de los riesgos de forma que el participante pueda tomar una decisión informada.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
MOTONCHÁ
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

TETÁ REKUÁI

GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

Ejemplo: Al participar en esta investigación es posible que usted se exponga a un riesgo mayor que si no lo hiciera. Existe, por ejemplo, el riesgo de que no se mejore de su enfermedad y de que la nueva medicina no funcione incluso ni al nivel de la antigua. Si, sin embargo, la medicina no funciona y su fiebre no baja en 48 horas, le daremos inyecciones de quinina que le bajaran la fiebre y hará que se sienta mejor. Aunque la posibilidad de que esto suceda es muy baja, igual debería estar en guardia de esta posibilidad. Trataremos de disminuir las posibilidades de que ocurra este hecho, pero si algo inesperado ocurre, le proporcionaremos.

Molestias

Explique y describa el tipo y origen de cualquier molestia anticipada además de los efectos secundarios y riesgos discutidos anteriormente.

Ejemplo: Al participar en esta investigación es posible que experimente molestias como el que le tomemos varias veces la presión sanguínea o pincharle las venas.

Beneficios

Mencione solo aquellas actividades que serán beneficios reales y no aquella a que tienen derecho aunque no participen. Los beneficios pueden dividirse en beneficios para el individuo, beneficios para la comunidad en que el individuo reside, y beneficios para la sociedad entera como resultado de hallar una respuesta a la pregunta de investigación.

Ejemplo: Si usted participa en esta investigación, tendrá los siguientes beneficios: cualquier enfermedad en el intervalo será tratada sin costo. Si su hijo/a enferma durante este período, recibirá tratamiento sin costo. Puede que no haya beneficio para usted, pero es probable que su participación nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien.

Incentivos

Establezca claramente lo que proporcionará a los participantes por participar. La OMS no recomienda incentivos. Sin embargo, si recomienda proporcionar el reembolso por gastos incurridos por participar en la investigación. Estos pueden incluir, por ejemplo, gastos de viajes y dinero por ganancias no percibidas debido a las visitas a los consultorios de salud. La cantidad debería determinarse en el contexto del país donde se realiza la investigación.

Ejemplo: Le daremos [cantidad de dinero] para pagar sus gastos de viaje a la clínica/aparcamiento y le daremos [cantidad] por pérdida de tiempo de trabajo. No se le dará ningún otro dinero o regalos por tomar parte en esta investigación.


Lic. Oscar Rubén Vellacich B.
Secretario General

47

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

Confidencialidad

Explique como el equipo de investigación mantendrá la confidencialidad de la información, especialmente en lo que se refiere a información sobre el participante que de otra forma sería solo conocido por el médico, pero ahora se hará disponible al equipo entero. Notar que a causa de que a través de la investigación se realiza algo fuera de lo ordinario, cualquier individuo que sea parte de la investigación es probable que sea identificado más fácilmente por miembros de la comunidad y por tanto es más probable que sea estigmatizado.

Ejemplo: Con esta investigación, se realiza algo fuera de lo ordinario en su comunidad. Es posible que si otros miembros de la comunidad saben que usted participa, puede que le hagan preguntas. Nosotros no compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información encerrada en cabina con llave. No será compartida ni entregada a nadie excepto [nombre quien tendrá acceso a la información, tal como patrocinadores de la investigación, Consejo DSMB, su médico, etc.].

Compartiendo los Resultados

Cuando sea relevante, debiera proporcionar su plan de compartir la información con los participantes. Si tiene un plan en el tiempo para compartir la información, incluya los detalles. Usted debiera también informar al participante de que los hallazgos de la investigación serán compartidos más ampliamente, por ejemplo, mediante publicaciones y conferencias.

Ejemplo: El conocimiento que obtengamos por realizar esta investigación se compartirá con usted antes de que se haga disponible al público. No se compartirá información confidencial. Habrá pequeños encuentros en la comunidad y estos se anunciarán. Después de estos encuentros, se publicarán los resultados para que otras personas interesadas puedan aprender de nuestra investigación.

Derecho a negarse o retirarse

Esto es una reconfirmación de que la participación es voluntaria e incluye el derecho a retirarse. Adapte esta sección para asegurarse de que se adecua al grupo de quien se recaba consentimiento. El ejemplo que se usa es para un paciente en una clínica.

Ejemplo: Usted no tiene por qué participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectará en ninguna forma a que sea tratado en esta clínica. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en esta clínica. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en esta clínica no será afectado en ninguna forma. O Usted no tiene por qué tomar parte en esta investigación si no desea hacerlo. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que quiera. Es su elección y todos sus derechos serán respetados.



Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General



48

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Metevondcha
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

Alternativas a la Participación

Incluya esta sección solo si el estudio incluye suministrar fármacos en investigación o el uso de nuevos procedimientos terapéuticos. Es importante explicar y describir el tratamiento estándar en uso.

Ejemplo: Si usted no desea tomar parte en la investigación, se le proporcionará el tratamiento estándar en uso disponible en el centro/instituto/hospital. A las personas que tienen malaria se les da....

A Quién Contactar

Proporcione el nombre y la información para contactar a alguien informado, accesible y que es parte de la investigación (una persona local que pueda contactarse). Establezca también que la propuesta ha sido aprobada y como.

Ejemplo: Si tiene cualquier pregunta puede hacerla ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas: [nombre, dirección/número de teléfono/e-mail]

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por [nombre del comité de evaluación ética institucional local], que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte [nombre, dirección, número de teléfono]

PARTE II: Formulario de Consentimiento

Esta sección puede escribirse en primera persona. Debiera incluirse una breve información sobre la investigación seguido de una afirmación similar a la que está en negrita debajo. Si el participante es analfabeto pero da un consentimiento oral, un testigo debe firmar. Un investigador o la persona que realiza el consentimiento informado deben firmar cada consentimiento. A causa de que el formulario es parte integral del consentimiento informado y no un documento por sí mismo, la constitución o diseño del formulario debiera reflejar esto.

Ejemplo: He sido invitado a participar en la investigación de un nuevo fármaco contra la malaria. Entiendo que recibiré una inyección y he de realizar cinco visitas de seguimiento. He sido informado de que los riesgos son mínimos y pueden incluir solo... Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que no se me recompensará más allá de los gastos de viaje. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de


Lic. Oscar Rabén Velázquez s.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TESÁI HA TEKÓ
PORÁVE
Morandécha
Ministerio de
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL



Dirección Nacional
de Vigilancia Sanitaria

■ TETÁ REKUÁI
■ GOBIERNO NACIONAL

Paraguay
de la gente

"Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870"

la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____ **Firma del Participante** _____
_____ **Fecha** _____ **Día/mes/año** _____

Si es analfabeto, un testigo que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debiera seleccionarse por el participante y no debiera tener conexión con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos debieran incluir su huella dactilar también.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente. Nombre del testigo

_____ **Y Huella dactilar del participante**
Firma del testigo _____ **Fecha** _____ **Día/mes/año** _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

_____ **Nombre del Investigador** _____ **Firma del Investigador** _____
_____ **Fecha** _____ **Día/mes/año** **Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado** _____ **(iniciales del investigador/asistente).**


Llc. Oscar Ruben Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ANEXO 3

ETAPA BIOANALÍTICA

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido	Página
1. Consideraciones generales.....	2
2. Validación.....	2
2.1. Tipos de validación.....	3
2.1.1. Validación completa.....	3
2.1.2. Validación parcial.....	3
2.1.3. Validación cruzada.....	4
3. Técnica analítica.....	4
4. Métodos cromatográficos.....	6
I. Estándares de referencia.....	6
II. Desarrollo del método bioanalítico y validación.....	7
III. Método validado: uso, análisis de datos e informe.....	13
5. Re-análisis de muestras incurridas (ISR).....	16
6. Diseño del método bioanalítico.....	17
6.1. El componente (analito) a analizar.....	17
6.2. Laboratorio de ensayo.....	17
6.3. Local y equipamiento.....	18
6.4. El fluido biológico.....	18
6.5. El rango de concentración.....	18
6.6. Manipulación y tratamiento de las muestras biológicas.....	19
6.7. Transporte.....	19
6.8. Recepción.....	19
6.9. Almacenamiento.....	19
6.10. Mantenimiento de registro de datos, documentación y muestras	20
7. Documentación.....	20
7.1 Reporte analítico	21
7.2 Evaluación.....	23
8. Glosario.....	24


Lic. Oscar Kupper P. MONTES
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ETAPA BIOANALÍTICA

1. Consideraciones generales

La información en esta Guía generalmente aplica a procedimientos bioanalíticos, como cromatografía gaseosa (GC); cromatografía líquida de alta presión (LC); procedimientos combinados de GC y LC con espectrometría de masas (MS), ensayos de unión de ligandos, y procedimientos inmunológicos y microbiológicos realizados para la determinación cuantitativa de fármacos y/o metabolitos en matrices biológicas como sangre, suero, plasma, orina, tejido y piel.

La etapa consistente en realizar los bioanálisis de concentración del fármaco puede ser realizada por el mismo CRO que conduce el estudio clínico, o puede ser contratado por otro.

Todas las etapas del estudio deberán ser realizadas de acuerdo a las normas internacionales de BPL, y a la presente Guía.

El método bioanalítico, cromatográfico u otro, empleado para la cuantificación del fármaco en el fluido biológico, debe ser escrito detalladamente en el protocolo o SOP y debe estar validado para su aplicación.

2. Validación

Esta Guía provee recomendaciones generales para la validación de métodos bioanalíticos.

Los métodos bioanalíticos deben estar bien caracterizados, ser selectivos, sensitivos, estar correctamente validados y documentados, todo esto con carácter crítico para construir resultados de confianza que puedan ser satisfactoriamente interpretados. La validación de los métodos bioanalíticos incluye la realización de todos los procedimientos que demuestran que un método particular usado para las mediciones cuantitativas de los analitos en una matriz biológica (por ejemplo, sangre, plasma, suero u orina) es confiable y reproducible para el uso al cual está destinado. Cuando se realizan cambios al método validado previamente, puede ser necesaria una validación adicional.

El estudio de validación debe ser efectuado usando muestras de control de calidad en cada corrida analítica.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Las principales características para que un método bioanalítico asegure la aceptabilidad de su realización y la confianza de los resultados analíticos son:

1. Selectividad; 2. Exactitud, precisión y recuperación; 3. Curva de calibración;
4. Sensibilidad; 5. Reproducibilidad; 6. Estabilidad del analito en muestras enriquecidas, entre otros parámetros que considere adecuados.

2.1 Tipos de validación

Se definen y caracterizan los diferentes tipos y niveles de métodos de validación.

2.1.1. Validación completa

Es importante:

- a. Durante el desarrollo y la implementación de una metodología bioanalítica nueva.
- b. Para análisis de una nueva entidad de fármaco.
- c. Para revisiones de una metodología existente que adiciona la cuantificación de un metabolito.

2.1.2. Validación parcial

La misma evalúa las modificaciones de métodos bioanalíticos ya validados. La validación parcial puede variar desde una exactitud intra-ensayo y determinación de precisión, a una casi validación completa. Las modificaciones de métodos bioanalíticos típicos o cambios que entren dentro de estas categorías incluyen pero no están limitadas a:

- a. Transferencias de métodos bioanalíticos entre laboratorios o analistas
- b. Cambios en la metodología bioanalítica (por ejemplo, cambio en el sistema de detección)
- c. Cambio en el anticoagulante para el procesamiento del fluido biológico (por ejemplo, heparina a EDTA)
- d. Cambio en la especie de la matriz (por ejemplo, plasma humano a orina humana)
- e. Cambio en el procesamiento de las muestras
- f. Cambios en el rango de concentración relevante
- g. Cambios en los instrumentos y/o plataformas de softwares.
- h. Modificaciones para adecuar el volumen de muestra limitada (por ejemplo, estudio pediátrico)
- i. Matrices raras
- j. Demostración de selectividad de un analito en presencia de medicación concomitante


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

3

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



2.1.3. Validación cruzada

Es una comparación de los parámetros de validación cuando dos o más métodos bioanalíticos son usados para generar datos dentro de un mismo estudio o a través de diferentes estudios. Un ejemplo podría ser una situación en la cual una metodología bioanalítica original sirve como referencia, y el método bioanalítico revisado es el comparador. Las comparaciones deberían ser hechas en ambos sentidos.

Cuando el análisis de la muestra dentro de un estudio simple se realiza en más de un sitio o en más de un laboratorio, se debe conducir una validación cruzada con matrices enriquecidas con estándares y muestras de sujetos para cada sitio o laboratorio de manera a establecer la confiabilidad inter-laboratorio. La validación cruzada debe ser también considerada cuando los datos generados utilizando diferentes técnicas analíticas (por ejemplo, LC-MS/MS vs. ELISA) en diferentes estudios están incluidos. Todas las modificaciones de un método existente deberían ser valoradas para determinar el grado recomendado de validación que requiera.

3. Técnica analítica

- La técnica analítica para cuantificar el fármaco en el fluido biológico debe ser la más simple, económica y confiable posible. Será establecida dependiendo de la matriz biológica y de las características fisicoquímicas del componente a analizar, así como de la sensibilidad del método que se requiera. Debe ser una técnica adecuadamente caracterizada y validada.
- Generalmente se emplean técnicas específicas con alta capacidad de detección, tales como cromatografía líquida de alto desempeño acoplado a masas (LC/MS/MS), cromatografía gaseosa (CG), cromatografía de gases con detector de masa (CG/MS), aunque se pueden emplear otras técnicas que demuestren ser apropiadas.

Si se emplean métodos cromatográficos se deben utilizar técnicas con estándar interno, debiéndose justificar su exclusión.

- Generalmente es aceptable un método de cuantificación no estereoselectivo; sin embargo, bajo ciertas circunstancias, puede ser apropiado un método que distinga entre enantiómeros de un fármaco quiral.
- Los productos químicos, solventes y soluciones usados deben ser rotulados indicando la identidad, la pureza o concentración, la fecha de vencimiento e instrucciones de almacenamiento específicas. También se debe disponer de datos acerca del origen, fecha de preparación y estabilidad, cuando aplica.

Lic. Oscar Rubén Vellacich E.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- Cada corrida analítica debe incluir muestras de control de calidad, cumpliendo con los criterios de aceptación definidos en los SOPs.
- Cuando se usen métodos cromatográficos, debe haber SOPs para los criterios de aceptación cromatográficos e integración de los cromatogramas. Todos los cromatogramas en una corrida (muestras de estándares de calibración, de control de calidad y las muestras de los voluntarios) deben ser integradas consistentemente. La integración manual de los cromatogramas solamente puede ser realizada por personal entrenado. En ambos casos de integración, manual en papel o electrónica, se debe mantener la trazabilidad.
- El SOP debe definir los criterios para informar resultados de muestras reprocesadas. El informe de ensayo debe incluir una lista de las muestras reprocesadas, justificando la repetición, con todos los valores obtenidos y el valor a ser reportado.

Para evitar sesgos en la evaluación de la precisión y exactitud del método bioanalítico, los resultados de las muestras de control de calidad analizadas dentro de la corrida analítica deben ser informados y considerados en el análisis estadístico descriptivo. La exclusión de valores solamente puede ser considerada en el caso de un problema analítico documentado (por ejemplo interferencia cromatográfica) y el motivo de la exclusión debe ser reportado. Esto se aplica en ambos casos de validación del método pre-estudio y en la propia etapa del estudio.

Sustancias endógenas

En el caso de sustancias endógenas, la validación del método analítico debe incluir la determinación de los niveles basales. La matriz biológica usada para preparar los estándares de calibración debe ser la misma que las muestras de estudio y libre de analito endógeno. Para valorar la aptitud de una matriz biológica libre de analito, la matriz debe demostrar: 1) no tener analito endógeno medible, y 2) no tener efectos de matriz o interferencias cuando se compara a la matriz biológica. El uso de matrices alternativas (por ejemplo, buffers o suero dializado) para la preparación de los estándares de calibración no se recomienda generalmente a menos que una matriz libre de analito no esté disponible o no pueda ser preparada. En tales casos, el uso de una matriz alterna libre de analito debe ser justificado, y la calibración en la matriz alterna debe demostrar no tener efectos de matriz cuando se compara con la matriz biológica real de las muestras de estudio. Las muestras de control de calidad deben prepararse enriqueciendo de cantidades conocidas del analito/s en la misma matriz biológica que las muestras de estudio. Las concentraciones endógenas del analito en la matriz biológica deben ser evaluadas antes de la preparación de las muestras de control


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

5

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



de calidad (por ejemplo por análisis repetido). Las concentraciones endógenas en la matriz biológica deben tenerse en cuenta para las muestras de control de calidad, y ser representativa de las concentraciones de estudio esperadas.

Biomarcadores

Las recomendaciones pertenecen sólo a la validación de los ensayos para medir concentraciones de biomarcadores in vivo en matrices biológicas como sangre u orina.

Los biomarcadores están siendo incrementalmente usados para evaluar los efectos de nuevos fármacos y productos biológicos terapéuticos en poblaciones de pacientes. Debido a sus importantes roles, los biomarcadores pueden utilizarse para evaluar la seguridad y/o eficacia de un nuevo fármaco, por lo que es crítico asegurar la integridad de los datos generados por ensayos utilizados para medirlos.

Los métodos de validación para ensayos de biomarcadores deben abordar las mismas cuestiones que los métodos de validación para ensayos farmacocinéticos. Son características importantes a definir: la exactitud, precisión, selectividad, rango, reproducibilidad y estabilidad.

Si se utiliza un kit de diagnóstico para medir la concentración de un biomarcador, fármaco o biológico terapéutico se debe asegurar la confiabilidad del mismo por medio de su validación.

4. Métodos cromatográficos

I. Estándares de referencia

El análisis de los fármacos y sus metabolitos en una matriz biológica se realiza utilizando estándares de calibración y muestras de control de calidad enriquecidas con estándares de referencia. La pureza de los estándares de referencia utilizados para preparar las muestras enriquecidas puede afectar a los datos del estudio. Por esta razón, se deben usar estándares de referencia analíticos auténticos de identidad y pureza conocidas, para preparar soluciones de concentraciones conocidas. Cuando esto no es posible, puede ser usada una forma química establecida (base libre o ácido, sal o éster) de pureza conocida.

Se utilizan usualmente 3 tipos de estándares de referencia:

- 1- Estándares de referencia certificados (estándares farmacopeicos)
- 2- Estándares de referencia comerciales obtenidos de una fuente comercial de buena reputación
- 3- Otros materiales de pureza documentada sintetizados a medida por un laboratorio analítico u otro establecimiento no comercial


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

6

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Debe proporcionarse la fuente de obtención del estándar, el número de lote, la fecha de vencimiento, los certificados de análisis cuando estén disponibles, y/o la evidencia de identidad y pureza generada interna o externamente para cada estándar de referencia y estándar interno utilizado. Si el estándar de referencia o interno expira, no se pueden utilizar soluciones stock hechas con ese lote de estándar a menos que la pureza se reestablezca.

II. Desarrollo del método bioanalítico y validación

Se debe establecer *a priori* una descripción escrita específica y detallada del método bioanalítico. El mismo puede tener la forma de un protocolo, un plan de estudio, un informe y/o SOP. Cada paso en el método debe ser investigado para determinar la extensión a la cual la variación en el ambiente, la matriz o el procedimiento podrían afectar a la estimación del analito en la matriz, a partir del tiempo de colecta de las muestras hasta el tiempo de análisis.

Deben tomarse pasos apropiados para asegurar la pérdida de efectos de matriz a través de la aplicación del método, especialmente si la matriz usada para los lotes productivos es diferente a la matriz usada durante el método de validación. Debe abordarse los efectos de matriz en la supresión o mejora de iones o en la eficiencia de la extracción. Todos los experimentos usados para obtener conclusiones acerca de la validez del método deben ser presentados en un informe, incluyendo una descripción de las corridas de validación que fallaron.

Las mediciones de cada analito en la matriz biológica deben ser validadas. El desarrollo y validación del método bioanalítico debe incluir demostraciones de: 1. Selectividad; 2. Exactitud, precisión y recuperación; 3. Curva de calibración; 4. Sensibilidad; 5. Reproducibilidad; 6. Estabilidad del analito en muestras enriquecidas.

1. Selectividad

Es la capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el analito en presencia de otros componentes en la muestra. Se debe proveer evidencia de que la sustancia cuantificada es el analito previsto. El análisis de muestras blanco de una matriz biológica apropiada (plasma, orina u otra matriz) debe ser obtenido a partir de por lo menos 6 fuentes. Cada muestra blanco debe ser ensayada si no presenta interferencia, y se debe asegurar la selectividad al límite inferior de cuantificación (LLOQ).

Las sustancias potenciales de interferencia en una matriz biológica incluyen componentes de la matriz endógena, metabolitos, productos de descomposición, la medicación concomitante y otros xenobióticos. Si el método pretende cuantificar más de un analito, cada analito debe ser ensayado para asegurar que no haya


Lic. Oscar Rubén Vellacich A.
Secretario General

7

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



interferencias.

2. Exactitud, precisión y recuperación

La exactitud de un método analítico describe la proximidad de los resultados medios obtenidos al valor real (concentración) del analito. La exactitud se determina por análisis replicado de muestras que contienen cantidades conocidas del analito (es decir, muestras de control de calidad). La exactitud debe ser medida usando un mínimo de 5 determinaciones por concentración. Se recomienda un mínimo de 3 concentraciones en el rango esperado de concentraciones de las muestras de estudio. El valor medio debe estar dentro del 15% del valor nominal excepto al LLOQ, donde no debe desviarse más del 20%.

La precisión del método analítico describe la proximidad de las mediciones individuales de un analito cuando el procedimiento es aplicado repetidamente a múltiples alícuotas de un mismo volumen homogéneo de matriz biológica. La precisión debe ser medida usando un mínimo de 5 determinaciones por concentración. Se recomienda un mínimo de 3 concentraciones en el rango esperado de concentraciones de la muestra en estudio. La precisión determinada a cada nivel de concentración no debe exceder 15% del coeficiente de variación (CV) excepto al LLOQ, donde no debe exceder el 20% del CV. La precisión se subdivide en precisión intra-ensayo y entre-ensayos. La precisión intra-ensayo (precisión intra-lote o repetibilidad intra-ensayo) es una valoración de la precisión durante un mismo ensayo analítico. La precisión entre-ensayos (precisión inter-lote o repetibilidad entre-ensayos) es la valoración de la precisión a lo largo del tiempo y puede involucrar diferentes analistas, equipamiento y laboratorios.

Se deben diluir las concentraciones de la muestra que se encuentren sobre el límite superior de la curva estándar. La exactitud y precisión de estas muestras diluidas deben estar demostradas en el método de validación.

La recuperación de un analito en un ensayo es la respuesta del detector obtenida a partir de una cantidad de analito adicionada a y extraída de la matriz biológica, comparada con la respuesta del detector obtenida a partir de la concentración real del analito en un solvente. La recuperación pertenece a la eficiencia de extracción de un método analítico dentro de los límites de la variabilidad. La recuperación del analito no necesita ser 100%, pero la extensión de la recuperación de un analito y el estándar interno deben ser consistentes, precisos y reproducibles. Los experimentos de recuperación deben ser realizados por comparación de los resultados analíticos de muestras extraídas a 3 concentraciones (baja, media y alta) contra estándares sin extraer que representan el 100% de recuperación.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

8

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



3. Curva de calibración

Una curva de calibración (estándar) es una relación entre la respuesta del instrumento y las concentraciones conocidas del analito. La relación entre la respuesta y la concentración debe ser continua y reproducible. Una curva de calibración debe ser generada para cada analito en la muestra. Los estándares de calibración pueden contener más de un analito. Debe ser preparada una curva de calibración en la misma matriz biológica como las muestras pretendidas en el estudio por enriquecimiento de la matriz con concentraciones conocidas del analito. En raros casos, las matrices pueden ser difíciles de obtener (por ejemplo, fluido cerebroespinal). En esos casos, las curvas de calibración construidas en matrices subrogadas deben ser justificadas. Las concentraciones de estándares deben ser escogidas en base al rango de concentración esperado en el estudio particular. Una curva de calibración debe consistir en una muestra blanco (muestra procesada de matriz sin analito y sin estándar interno), una muestra cero (muestra procesada de matriz sin analito pero con estándar interno), y por lo menos 6 muestras no-cero (muestras procesadas de matriz con analito y estándar interno) cubriendo el rango esperado, incluyendo el LLOQ.

Los experimentos de los métodos de validación deben incluir un mínimo de 6 corridas conducidas en varios días, con al menos 4 concentraciones de las muestras de control de calidad (incluyendo el LLOQ, baja, media y alta) analizadas en duplicado en cada corrida.

a. Límite inferior de cuantificación (LLOQ)

El menor estándar de la curva de calibración debe ser aceptado como el LLOQ si las siguientes condiciones se cumplen:

- La respuesta del analito al LLOQ debe ser por lo menos 5 veces la respuesta comparada a la respuesta del blanco.
- El pico del analito (respuesta) debe ser identificable, discreto, y reproducible, y la concentración calculada debe tener la precisión que no exceda el 20% del CV y la exactitud dentro del 20% de la concentración nominal. El LLOQ no debe ser confundido con el límite de detección (LOD) y/o la menor muestra de control de calidad.
- El LLOQ debe ser establecido usando por lo menos 5 muestras y determinando el CV y/o debe ser determinado por el intervalo de confianza apropiado.

b. Límite superior de cuantificación (ULOQ)

El estándar de mayor concentración definirá el ULOQ de un método analítico.

El pico del analito (respuesta) debe ser reproducible y la concentración calculada debería tener la precisión la cual no excede el 15% del CV y la


Lic. Oscar Rubén Vellatch F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



exactitud dentro del 15% de la concentración nominal.

c. Curva de calibración/Estándar de calibración/Concentración-Respuesta

- Se debe utilizar el modelo más simple que describe adecuadamente la relación concentración-respuesta. Se debe justificar la selección de la ponderación y el uso de una ecuación de regresión compleja. Estándares no deben desviarse más del 15% de las concentraciones nominales, excepto al LLOQ donde el estándar no debe desviarse más del 20%.
- El criterio de aceptación para la curva estándar es aquel en el cual por lo menos 75% de estándares no-cero deben cumplir el criterio arriba mencionado, incluyendo el LLOQ. Excluyendo el estándar individual no debería cambiarse el modelo usado. Se desaconseja la exclusión de estándares por razones diferentes a no cumplir con el criterio de aceptación y causas asignables.

d. Muestras de control de calidad:

- Por lo menos 3 concentraciones de muestras de control de calidad en duplicado deben ser incorporadas dentro de cada corrida como sigue: una dentro de 3 veces el LLOQ (muestra de control de calidad de baja concentración), una de medio rango (muestra de control de calidad de media concentración), y una aproximándose al final superior (muestra de control de calidad de alta concentración) del rango esperado de concentraciones del estudio.
- Las muestras de control de calidad proporcionan la base de aceptación o rechazo de la corrida. Por lo menos 67% (por ejemplo, por lo menos 4 de 6) de los resultados de concentraciones de control de calidad deben estar dentro del 15% de sus valores nominales (teóricos) respectivos. Por lo menos 50% de las muestras de control de calidad a cada nivel debe estar dentro del 15% de sus concentraciones nominales.
- El mínimo número de muestras de control de calidad debe ser por lo menos 5% del número de muestras desconocidas o 6 muestras de control de calidad en total, utilizando el criterio que provea mayor número de muestras.
- Se recomienda que los estándares de calibración y las muestras de control de calidad se preparen a partir de soluciones stock separadas. Sin embargo, los estándares y muestras de control de calidad pueden ser preparadas a partir de la misma solución stock enriquecida, considerando que la estabilidad y la exactitud de la solución stock ha sido verificada. Puede utilizarse una sola fuente de matriz blanco, considerando que la ausencia de efectos de matriz en la extracción de recuperación y en la detección ya ha sido demostrada. Al menos se debe demostrar precisión y exactitud de

10


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

los estándares y muestras de control de calidad preparadas a partir de soluciones stock separadas.

Los criterios de aceptación/rechazo para el enriquecimiento, los estándares de calibración y las muestras de control de calidad deben estar basados en la concentración nominal (teórica) de analitos.

4. Sensibilidad

La sensibilidad se define como la concentración más baja de analito que puede ser medida con exactitud y precisión aceptables (es decir, LLOQ).

5. Reproducibilidad

La reproducibilidad del método es evaluada por medidas replicadas en el ensayo, incluyendo controles de calidad y posibles "muestras incurridas". La reproducibilidad de reinyección debe ser evaluada para determinar si una corrida analítica podría ser reanalizada en el caso de interrupciones instrumentales.

6. Estabilidad

La estabilidad química de un analito en una matriz dada bajo condiciones específicas para intervalos de tiempo se evalúa de varias maneras. Las evaluaciones de estabilidad previa al estudio deben cubrir el manejo de la muestra y las condiciones de almacenamiento durante la conducción del estudio, incluyendo condiciones en el sitio clínico, durante el envío y en los otros sitios secundarios.

La estabilidad del fármaco en un fluido biológico es una función de las condiciones de almacenamiento, las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la matriz y el sistema contenedor. La estabilidad de un analito en una matriz particular y el sistema contenedor es relevante sólo para la matriz y el sistema contenedor y no debería ser extrapolado a otras matrices y sistemas contenedores.

El ensayo de estabilidad debe evaluar la estabilidad de los analitos durante la colección y manejo de muestra, después de almacenamiento a largo plazo (congelado a la temperatura de almacenamiento prevista) y a corto plazo (mesa de trabajo, a temperatura ambiente), después de ciclos de congelado y descongelado y el proceso analítico.

Las condiciones utilizadas en los experimentos de estabilidad deben reflejar situaciones como las que se encontrarían durante el manejo y análisis de la muestra. Si, durante el análisis de la muestra para un estudio, cambian las


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

11

Dr. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



condiciones de almacenamiento y/o se excedieron las condiciones de almacenamiento de la muestra durante la validación del método, la estabilidad debería ser establecida bajo esas nuevas condiciones.

El procedimiento debe también incluir una evaluación de la estabilidad del analito en la solución stock. Todas las determinaciones de estabilidad deben usar un conjunto de muestras preparadas a partir de solución stock recién preparada del analito en una matriz libre de analito e interferencia biológica. Las soluciones stock del analito para la evaluación de estabilidad deben ser preparadas con un solvente apropiado a concentraciones conocidas. Las muestras de estabilidad deben compararse a los estándares recién preparados y/o a las muestras de control de calidad recién preparadas. Por lo menos 3 repeticiones a cada una de las concentraciones baja y alta deben ser evaluadas. Los resultados de la estabilidad de la muestra deben estar dentro del 15% de las concentraciones nominales.

- Estabilidad de congelado y descongelado

Las evaluaciones de estabilidad durante el congelado/descongelado deben imitar las condiciones pretendidas de manejo de la muestra que serán usadas durante el análisis de la muestra. La estabilidad debe ser evaluada por un mínimo de 3 ciclos de congelado/descongelado.

- Estabilidad sobre mesa de trabajo

Deben ser conducidos los estudios de estabilidad para cubrir las condiciones de manipulación de laboratorio que se esperan para las muestras de estudio.

- Estabilidad a largo plazo

El tiempo de almacenamiento en una evaluación de estabilidad a largo plazo debe ser igual o mayor al tiempo entre la fecha de la primera colecta de muestra y la fecha del análisis de la última muestra.

- Estabilidad de la solución stock

La estabilidad de soluciones stock del fármaco y del estándar interno deben ser evaluadas. Cuando la solución stock existe en un estado diferente (solución vs. sólido) o en una composición de buffer diferente (generalmente el caso de macromoléculas) con relación a un estándar de referencia certificado, debe realizarse la estabilidad en esta solución stock para justificar la duración de la estabilidad de almacenamiento de la misma.

- Estabilidad de la muestra procesada

Se debe determinar la estabilidad de muestras procesadas, incluyendo el tiempo de residencia en el auto-muestreador (auto-sampler).


Lic. Oscar KULESA
Secretario General

12


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



III. Método validado: uso, análisis de datos e informe

Esta sección describe las expectativas en el uso de un método bioanalítico validado para un análisis de rutina de fármaco.

- Aptitud del sistema: si se evalúa la aptitud del sistema, se debe utilizar un SOP específico. Se deben determinar las condiciones del aparato y el rendimiento de los instrumentos utilizando muestras enriquecidas independientes de los estándares del estudio, muestras de control de calidad, o muestras de estudio. Los datos deben estar incluidos en los registros del estudio.

- Se deben incluir curvas de calibración y muestras de control de calidad en todas las corridas analíticas.

Una corrida analítica debe consistir en muestras de control de calidad, estándares de calibración, y uno o más lotes de muestras procesadas. Un lote puede consistir en todas las muestras desconocidas procesadas de uno o más sujetos de un estudio y muestras de control de calidad. Si un método bioanalítico necesita separación de la corrida analítica general dentro de distintos lotes procesados (por ejemplo, límite de capacidad de placas de 96 pocillos o colector de extracción de fase sólida, extracción por múltiples analistas), cada lote de procesamiento distinto debe procesarse por lo menos duplicando las muestras de control de calidad a todos los niveles de muestras de control de calidad (bajo, medio y alto) junto con las muestras de estudio. En tales casos, los criterios de aceptación deben establecerse para la corrida analítica en su conjunto, así como para los distintos lotes de procesamiento.

- La curva de calibración (estándar) debe cubrir el rango esperado de concentración de muestra de estudio.
- La exactitud y precisión debe establecerse para experimentos inter- corrida e intra-corrida y deben estar tabulados para todas las corridas (con el criterio de cumple/no cumple).
- Las concentraciones en muestras desconocidas no deberían estar extrapoladas bajo el LLOQ o sobre el ULOQ de la curva estándar. En tal caso, la curva estándar debe ser extendida y revalidada, o muestras con mayor concentración deben ser diluidas y reanalizadas. Las concentraciones bajo el LLOQ deben ser reportadas como ceros.
- Cualquier dilución de muestra requerida debe ser utilizada como matriz.

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

13

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- Los ensayos de todas las muestras de un analito en una matriz biológica deben ser completados dentro del periodo de tiempo para el cual los datos de estabilidad están disponibles.
- Función de respuesta: típicamente, el mismo ajuste de curva, ponderación, y bondad de ajuste determinado durante el estudio previo a la validación debe ser utilizado para la curva de calibración dentro del estudio. La función de respuesta debe ser determinada por ensayos estadísticos apropiados basados en los puntos estándar reales durante cada corrida en la validación. Cambios en la relación de la función de respuesta entre el pre-estudio de validación y la corrida de validación de rutina indican potenciales problemas. Un SOP debe ser desarrollado *a priori* para afrontar asuntos relacionados a la variabilidad de la respuesta al estándar interno.
- Las muestras de control de calidad deben ser utilizadas para aceptar o rechazar la corrida. Las corridas deben ser rechazadas si los estándares de calibración o las muestras de control de calidad quedan fuera de los criterios de aceptación fijados anteriormente.
- Las muestras de control de calidad se intercalan con las muestras de estudio durante el procesamiento y análisis. El número mínimo de muestras de control de calidad para asegurar el control apropiado del ensayo debe ser por lo menos 5% del número de muestras desconocidas o un total de 6 muestras de control de calidad, el cual sea mayor.
- Si las concentraciones de la muestra en estudio se agrupan en un rango estrecho de la curva de calibración, deben adicionarse muestras de control de calidad adicionales para cubrir el rango de muestreo. Deben ser validadas la exactitud y la precisión de muestras de control de calidad adicionales antes de continuar con los análisis. Si la validación parcial es aceptable, las muestras que ya han sido analizadas no requieren re-análisis.
- Todas las muestras de un sujeto deben ser analizadas en una sola corrida.
- El efecto residual debe ser evaluado y monitorizado durante el análisis. Si el mismo ocurre debe ser mitigado o reducido.
- En caso de ser necesario, debe ser realizado el "Re-análisis de muestras incurridas" (ISR).

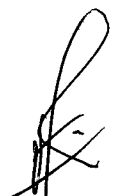

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

14

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- Repetición de análisis: es importante establecer un SOP o guía para la repetición de análisis y criterios de aceptación. Ese documento debe explicar las razones para repetir el análisis de la muestra, las cuales podría incluir muestras fuera del rango de ensayo, errores de procesamiento de muestra, fallo en el equipamiento, y resultados de cromatografía deficientes. Los re-ensayos deben ser realizados en triplicado si permite el volumen de la muestra. Debe ser claramente documento para el análisis repetido.
- Las muestras que contienen múltiples analitos no deben ser rechazadas basado en los datos de un analito que no cumple con los criterios de aceptación.
- Los datos a partir de las corridas rechazadas deben ser documentados pero no necesitan ser informados; sin embargo, se debe reportar el hecho de que una corrida fue rechazada y la razón de la misma.
- Si se descubre en estudios con humanos, un único metabolito o de concentración desproporcionalmente elevada, puede ser necesario un estudio ampliamente validado del mismo dependiendo de su actividad.
- Los datos reportados del método de validación y la determinación de la exactitud y precisión deben incluir todos los valores atípicos u "outliers"; sin embargo, deben ser informados los cálculos de exactitud y precisión excluyendo los valores atípicos u "outliers".
- Reintegración de los datos de muestra: se debe establecer *a priori* un SOP o guía para la reintegración de datos de muestra. Estos documentos deben definir los criterios para la reintegración, y cómo la reintegración es realizada. La razón para la reintegración debe estar claramente descrita y documentada. Se deben informar los datos originales y reintegrados.
- El límite inferior de cuantificación (LLOQ) debe ser 1/20 del C_{max} o menor, así como las concentraciones pre-dosis deben ser detectables al 5% del C_{max} o menor.
- El análisis de las muestras debe ser conducido sin conocer la información del tratamiento de los sujetos que participan en el estudio.


Lic. Oscar Rubén Vellacich r.
Secretario General

15

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



5. Re-análisis de muestras incurridas (ISR)

Es un componente necesario de la validación del método bioanalítico y pretende verificar la confianza de las concentraciones de analito informadas en las muestras de sujetos. ISR se lleva a cabo repitiendo el análisis de un subgrupo de muestras de sujetos a partir de un estudio dado en corridas separadas en días diferentes para apoyar críticamente la precisión y exactitud de las mediciones establecidas con muestras de control de calidad enriquecidas; el ensayo original y repetido se lleva a cabo usando los mismos procedimientos del método bioanalítico. Las muestras ISR deben ser comparadas con estándares preparados recientemente.

Se deben establecer procedimientos operativos estándar y seguir de acuerdo a los siguientes puntos:

- El número total de muestras de ISR debe ser 7% del tamaño de la muestra en estudio.
- En muestras seleccionadas para reanálisis, se debe proporcionar una cobertura adecuada del perfil farmacocinético, y debe incluir evaluaciones alrededor del C_{max} y en la fase de eliminación para todos los sujetos de estudio.
- Dos tercios (67%) de los resultados de muestras repetidas deben encontrarse dentro del 20% para moléculas pequeñas y 30% para moléculas grandes. El porcentaje de diferencia de los resultados se determina con la siguiente ecuación:

$$\frac{(m. repetida - m. original) * 100}{media}$$

Se debe contar con procedimientos para guiar una investigación en el caso de que ISR no cumpla con el propósito de resolver la falta de reproducibilidad. Los resultados del ISR deben ser incluidos en el informe final del estudio respectivo.

Deben ser predefinidos los reanálisis de las muestras del estudio en el protocolo de estudio (y/o procedimientos operativos estándar) antes de empezar el análisis de las muestras. Normalmente no es aceptable el reanálisis de muestras de sujetos debido a razones farmacocinéticas. Esto es especialmente importante para estudios de bioequivalencia, ya que puede sesgar los resultados del estudio.

El protocolo analítico deberá contener los criterios para reanálisis de las muestras; no más del 20% de las muestras podrán ser reanalizadas.


Lic. Oscar Ruben Velasco
Secretario General

16

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Debe ser justificada cualquier pérdida de muestra.

El análisis de muestras podrá ser realizada en las siguientes condiciones: sin réplica, en duplicado o triplicado. Para análisis de muestras en duplicado o triplicado, los criterios de aceptación de los resultados deben ser escritos en el procedimiento.

Para los cálculos estadísticos, todas las determinaciones con valores menores al Límite Inferior de Cuantificación (LLOQ) deberán ser considerados iguales a cero.

El protocolo analítico deberá contener los criterios de reintegración de datos de la muestra.

Todos los desvíos del protocolo deben ser reportados y justificados.

6. Diseño del método bioanalítico

Antes de comenzar el desarrollo de un método analítico para ser empleado en un estudio de bioequivalencia, se deben considerar y definir los siguientes componentes:

6.1 El componente (analito) a analizar

Normalmente la evaluación de la bioequivalencia se realiza sobre las mediciones de la concentración del principio activo.

En algunas circunstancias, se puede requerir la determinación de algún metabolito presente.

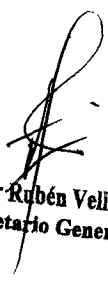
Si hay biotransformación, se debe utilizar el metabolito que se encuentre en mayor concentración. La medición de la concentración de los productos de biotransformación se emplea esencialmente en el caso de profármacos.

Se deben establecer y reportar en el informe de ensayo los datos que apoyen la estabilidad de las muestras bajo las condiciones establecidas y su periodo de almacenamiento.

6.2 Laboratorio de ensayo

El laboratorio de ensayo, donde se realice la etapa bioanalítica del estudio de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia debe cumplir con las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) en los análisis de las muestras biológicas.

El laboratorio debe tener establecido un sistema de garantía de calidad (SGC).


Lic. Oscar Rubén Vellacich K.
Secretario General

17

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



6.3 Local y equipamiento

El laboratorio debe:

- tener suficiente espacio e infraestructura para realizar los análisis requeridos; disponer de áreas separadas para las actividades específicas para prevenir posible contaminación y mezclas de muestras durante la preparación de los análisis.
- disponer de servicios, tales como: agua, aire, gas y electricidad adecuados, estables e ininterrumpidos.
- equipos e instrumentos analíticos calibrados, calificados y con mantenimiento actualizado. Los métodos usados deben estar escritos y validados.
- tener SOPs para la operación, calibración y mantenimiento preventivo de los equipos. Se debe mantener registros.
- los componentes del equipo usado durante el curso de los ensayos deben estar identificados para permitir la verificación de que han sido apropiadamente calificados y calibrados para asegurar la trazabilidad.

6.4 El fluido biológico

La cuantificación de los fármacos generalmente se realiza en sangre, plasma o suero.

Si se mide la excreción urinaria, la velocidad de excreción urinaria debe correlacionarse con las concentraciones plasmáticas del principio activo y el producto determinado debe representar la fracción de la mayor dosis. En algunos casos, la concentración del fármaco en algún otro fluido biológico (ejemplo saliva) puede permitir establecer una adecuada correlación con el efecto farmacológico.

6.5 El rango de concentración

El intervalo de concentraciones para el estudio dependerá de la dosis administrada, así como de las características farmacocinéticas del fármaco en estudio.

Se debe establecer un intervalo de concentraciones dentro del cual el método analítico sea capaz de determinar, con la exactitud y precisión adecuadas, la concentración del fármaco/metabolito en estudio.

El método debe ser lo suficientemente sensible para poder cuantificar la concentración del fármaco a todos los tiempos de muestreo establecidos.


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

18

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Opto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

6.6 Manipulación y tratamiento de las muestras biológicas

Todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse potencialmente peligrosas o infecciosas, y deben manejarse en conformidad con los procedimientos y/o normativas de bioseguridad aplicables.

Idealmente, el analista no debe conocer la identidad (origen comercial u otro) de los productos analizados. Las muestras deben ser identificadas y codificadas de manera a mantener dicha confidencialidad.

6.7 Transporte

El transporte de muestras biológicas debe llevarse a cabo de acuerdo con un Procedimiento Operativo Estándar (SOP) que considere el tipo de contenedor, el registro de las condiciones de transporte (temperatura, humedad y tiempo), y la correcta identificación de las muestras.

6.8 Recepción

La recepción, identificación, distribución interna, conservación, utilización y almacenamiento de las muestras sometidas a análisis debe hacerse de acuerdo a un Procedimiento Operativo Estándar (SOP).

El laboratorio de ensayo debe disponer de un sistema documentado para identificar en forma inequívoca las muestras que serán analizadas y asegurar que, en ningún momento, pueda producirse confusión en la identidad de las mismas. En el momento de la recepción debe registrarse la condición en que se recibe la muestra, incluyendo cualquier anomalía o desviación de la condición normal (por ejemplo muestra descongelada, hemolizada, etc.)

Se debe verificar que las muestras cumplan con las condiciones acordadas con el Laboratorio Clínico.

6.9 Almacenamiento

El laboratorio de ensayo debe contar con instalaciones y equipos adecuados para el almacenamiento de muestras biológicas, que sean apropiados para la cantidad de muestras y condiciones de almacenamiento requeridas.

Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad, estabilidad e integridad durante todo su período de almacenamiento, considerando incluso la influencia del envase primario (posibilidad de interacción y/o adsorción).

El envase primario debe ser el mismo para todas las muestras.

Se debe contar con procedimientos para el registro y control de la temperatura



Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

19



MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



durante el periodo de almacenamiento de las muestras.

El laboratorio de ensayo debe poseer **SOPs** que consideren las acciones a seguir para el manejo y almacenamiento de las muestras biológicas en caso de contingencia (por ejemplo fallas eléctricas, servicios de limpieza) y para la eliminación de las muestras biológicas.

6.10 Mantenimiento de registro de datos, documentación y muestras

Las instalaciones del laboratorio de ensayo deben estar equipadas para la recepción y almacenamiento adecuado de protocolos, datos originales, informes finales, informes de revisiones e inspecciones del programa de garantía de calidad y de las muestras de los productos evaluados.

Los archivos deberán ser conservados de manera a facilitar su almacenamiento ordenado y una rápida localización.

El local e instalaciones del laboratorio de ensayos deben permitir el manejo y archivo de la documentación en condiciones de seguridad, para evitar pérdidas, destrucción, violación de confidencialidad, etc.

El patrocinador o CRO, deberán retener muestras de reserva del producto en estudio y del producto de referencia, utilizados en el estudio de bioequivalencia, por un período de al menos cinco años después que el estudio fue aprobado, o cinco años después de la fecha en que se completó el estudio.

Los registros de datos y la documentación que se deriven del estudio se deben mantener por igual período.

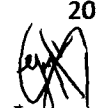
7. Documentación

Todos los datos crudos originales (por ejemplo, cálculos, cromatogramas, etc.) deben ser documentados de manera a asegurar la trazabilidad con respecto al código de la muestra, equipo usado, fecha, horario del análisis y el nombre del analista. En el caso de datos crudos presentados como cromatogramas en papel, estos deben ser impresos a una escala apropiada, permitiendo la verificación visual de la forma del pico e integración.

Procedimientos operativos estándar (SOP) generales y específicos y un buen almacenamiento de registros son esenciales para un método analítico correctamente validado.

Todos los documentos deben estar disponibles para la auditoría e inspección.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

20

MSc. Jorge Illiou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Toda la documentación relevante necesaria para reconstruir el estudio tal como fue conducido e informado debe ser mantenida en un ambiente seguro.

Esa documentación relevante incluye, pero no está limitada a, fuentes de datos, protocolos e informes, registros del proceso.

Cada dato debe ser trazable a la muestra específica, y la información dada debe incluir, por ejemplo: número de muestra, tiempo de colecta de muestra, tiempo de centrifugación (si es aplicable), tiempo cuando la muestra fue colocada en el freezer (si es aplicable) y tiempo de análisis de muestra, de manera a permitir al investigador determinar si cualquier resultado erróneo puede haber ocurrido por mal manejo de la muestra.

El laboratorio debe disponer de técnicas y métodos de codificación adecuados para realizar un análisis de muestra ciega.

Se debe tener una información resumida de: los métodos de ensayo utilizados en cada protocolo de estudio, incluyendo número, título, tipo de ensayo, código de identificación del método de ensayo, código de informe bioanalítico y datos de efectividad del método. Para cada analito, se debe proveer una tabla resumen de todos los registros relevantes del método de validación. La tabla debe incluir código de identificación del método de ensayo, tipo de ensayo, la razón del nuevo método o validación adicional (por ejemplo, el LLOQ), y las fechas de los informes finales. Los cambios en el método deben estar claramente identificados.

7.1 Reporte analítico

Debería incluir:

- Fechas de procesamiento de las muestras biológicas.
- Analito(s) y estándar interno utilizados.
- Evidencia de pureza al tiempo de uso e identidad de los estándares del fármaco o metabolito, fechas de vencimiento o re-análisis.
- Paso a paso la descripción de los procedimientos de preparación de las muestras de control de calidad y estándares.
- Identificación de las muestras, fechas de colección, almacenamiento antes del envío, y almacenamiento antes del análisis. La información debe incluir fechas, tiempos y condiciones de muestreo.
- Muestras perdidas si hubiesen y su justificación.


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

21

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- Muestras re analizadas y su justificación, reporte de aceptación/rechazo de las mismas.
- Cualquier desviación del método validado, cambios significativos en el equipamiento y materiales.
- Ecuaciones y métodos de regresión para calcular los resultados de concentración.
- Información de aceptación/rechazo de corridas bioanalíticas.
- Cromatograma serial completo del 20% de los sujetos, con estándares y muestras de control de calidad de las corridas analíticas.
- Tablas de: 1) resumen de valores intra- e inter-ensayos de muestras de control de calidad y estándares de curva de calibración usadas para la aceptación de la corrida analítica. Gráficos de muestras de control de calidad y análisis de tendencias. 2) listado de todas las corridas analíticas aceptadas/rechazadas de las muestras, con su correspondiente identificación de: corrida, método de ensayo, sujeto analizado en cada corrida.
- Reporte de validación de la metodología analítica (VMA).
 - Código y versión.
 - Fecha de ejecución.
 - Descripción operacional del método analítico utilizado en el estudio.
 - Descripción detallada del procedimiento de ensayo (analito, estándar interno, pre-tratamiento de la muestra, método de extracción y análisis).
 - Descripción de la preparación de los estándares de calibración y muestras de control de calidad, incluyendo la matriz blanco, anticoagulante si aplica, fechas de preparación y condiciones de almacenamiento.
 - Evidencia de pureza e identidad del fármaco, metabolitos y estándar interno usado durante la validación. La cromatografía del analito debe ser libre de interferencias. Debe proporcionarse el número de lotes y condiciones de almacenamiento de los estándares de referencia usados para preparar los estándares de calibración y muestras de control de calidad de cada ensayo.
 - Una descripción de potenciales interferencias para el fármaco o metabolitos.
 - Una descripción de los experimentos conducidos para determinar exactitud, precisión, recuperación, selectividad, estabilidad, límites de cuantificación, curva de calibración (ecuaciones y ponderaciones


Lic. Oscar Rubén Vellacich r.
Secretario General

22

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



utilizadas), y un resumen de los resultados incluyendo precisión y exactitud intra- e inter-ensayo.

- Descripción y datos de soporte de investigaciones significantes de resultados inesperados si es aplicable.
- Los datos tabulados deben incluir, pero no estar limitados, a lo siguiente:
 - Todos los ensayos de validación con fechas de análisis, si los ensayos aprueban o no y la razón de la reprobación.
 - Resultados de estándares de calibración de todos los ensayos de validación, incluyendo el rango de calibración, la función de respuesta, concentraciones calculadas, exactitud y precisión.
 - Resultados de muestras de control de calidad de todos los ensayos de validación.
 - Datos de todos los ensayos de estabilidad, por ejemplo, temperaturas de almacenamiento, duración del almacenamiento, fechas de análisis, y fechas de preparación de las muestras de control de calidad y estándares de calibración usados.
 - Datos de selectividad, LLOQ, efecto residual, extracción de recuperación, efecto de matriz si es aplicable, integridad de dilución, efecto de anticoagulante si es aplicable.

7.2 Evaluación

En estudios de bioequivalencia, los parámetros farmacocinéticos no deben ser ajustados por diferencias en el contenido de valoración en los lotes test y referencia. Sin embargo, en casos excepcionales donde no se cuenta con un contenido valorado menor al 5% entre el lote de referencia con respecto al producto test, puede aceptarse la corrección de contenido. Si la corrección del contenido debe ser utilizada, esta debería ser pre-especificada en el protocolo y justificada por inclusión de los resultados de la valoración de los productos test y referencia en el protocolo.


Lic. Oscar Rubén Velasco
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

8. Glosario

Aptitud del sistema

Determinación del desarrollo del instrumento (por ejemplo, sensibilidad y retención cromatográfica) por medio de análisis de un grupo de estándares de referencia conducido antes de la corrida analítica.

Alternativa farmacéutica

Son productos farmacéuticos con el/los mismo/s principio/s activo/s pero en diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una actividad parcial, o los cuales difieren en las formas de dosificación o concentración. Pueden o no ser bioequivalentes con respecto al medicamento de referencia.

Analito

Compuesto químico específico a ser medido en una matriz.

API/IFA

Toda sustancia o mezcla de sustancias, de origen natural o sintético, de efecto farmacológico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo, la adquiere. Sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo. Se considera equivalente a fármaco.

Auditoría del estudio

(Ensayo) (audit of a trial)

Examen sistemático e independiente de las actividades y documentos generados durante la ejecución del estudio con el fin de determinar si las actividades se realizaron, se documentaron y se informaron de acuerdo con el protocolo, los procedimientos operativos estándar, las BPC, y la normativa vigente, para asegurar la veracidad y confiabilidad de los resultados. Los investigadores deben permitir que se realicen auditorías por parte de los patrocinadores e inspecciones por la Autoridad Sanitaria, proporcionando, para este propósito, acceso directo a los datos y documentos.

Auspiciante/Patrocinador **/Solicitante**

Persona individual, grupo de personas, empresa, Institución u organización, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de los estudios de bioequivalencia, en todas sus etapas. Cuando el investigador inicia y asume toda la responsabilidad de un estudio, asume también el papel de patrocinador.


Lic. Oscar Rubén Velásquez
Secretario General

24

MSc. Jorge Illou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Bioequivalencia (BE)

Bioequivalencia. Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de picos (C_{max} y T_{max}) y exposición total (área bajo la curva (AUC)), después de la administración en la misma dosis molar bajo las mismas condiciones, son similares en tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Biodisponibilidad

La velocidad y extensión al cual el ingrediente farmacéutico activo o parcialmente activo es absorbido a partir de una dosificación farmacéutica y se vuelve disponible en el/los sitio/s de acción.

Blanco

Muestra de una matriz biológica a la cual no se han añadido analitos, utilizada para evaluar la especificidad del método analítico.

BPL/GLP

Buenas Prácticas de Laboratorio. Sistema de calidad relacionado con el proceso organizacional y las condiciones en las que estudios no clínicos son planificados, desarrollados, monitoreados, registrados, archivados y reportados.

BPC/GCP

Buenas Prácticas Clínicas. Estandarización para estudios clínicos que abarca el diseño, conducta, monitoreo, auditoría, análisis, reporte y documentación de los estudios, y que aseguran que son científica y éticamente correctos y las propiedades clínicas del producto farmacéutico (diagnóstico, terapia o profiláctica) bajo investigación están adecuadamente documentadas.

CEI

Comité de Ética

Comité de Evaluación Ética de la Investigación

Organismo independiente (junta de revisión o un comité, institucional, regional o nacional), constituido por miembros profesionales médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, cuya responsabilidad de verificar que la seguridad, integridad y derechos humanos de los sujetos participantes en un ensayo particular sean protegidos considerando la ética general del ensayo. Los comités de ética deben estar constituidos y operados de manera que sus tareas puedan ser ejecutadas sin influencia de aquellos que están conduciendo el ensayo.

Contrato

Documento, fechado y firmado por el investigador, institución y patrocinador, que establece cualquier acuerdo en materia financiera y delegación/distribución de responsabilidades. El protocolo puede servir como un


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

25

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



contrato cuando contiene tales informaciones y está correctamente firmado.

Consentimiento informado La confirmación de complacencia documentada de un sujeto voluntario a participar en un ensayo particular. Tal consentimiento solamente debe ser obtenido luego de haberse dado informaciones adecuadas sobre el ensayo, incluyendo una explicación del status de la investigación, sus objetivos, beneficios potenciales, riesgos e inconvenientes, tratamiento alternativo si puede ser evitable, y los derechos y responsabilidades del sujeto en acuerdo con la revisión de la vigente Declaración de Helsinki.

Corrida analítica de las muestras en estudio Análisis de un conjunto de muestras procesadas bajo las mismas condiciones, con cuantificación por medio de la misma curva de calibración y validado por las mismas muestras de control de calidad. Varias corridas pueden llevarse a cabo en un día, o una corrida puede tomar varios días en completarse.

Curva de calibración Relación entre la respuesta del instrumento (experimental) y la concentración conocida del analito.

Director de estudio Persona responsable del estudio de manera general. En el estudio de bioequivalencia, es el individuo responsable de coordinar el estudio.

DNVS Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria. Organismo nacional que administra todo el espectro de actividades reguladoras de medicamentos, incluyendo al menos todas las siguientes funciones: autorización de comercialización de nuevos productos y variaciones de productos existentes; pruebas de laboratorio de control de calidad; monitoreo de reacciones adversas a medicamentos; suministro de información sobre medicamentos y promoción del consumo racional de fármacos; buenas prácticas de fabricación (BPM), inspecciones y licencias de los fabricantes, mayoristas y canales de distribución; operaciones de cumplimiento; monitoreo de la utilización de fármacos.

Dosis Cantidad específica de un medicamento, prescrito para ser administrado una vez o a intervalos establecidos.

Efecto matriz Efecto o alteración directa o indirecta en la respuesta del analito causado por los componentes de la matriz

26


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



biológica.

Efecto residual (carryover)	Efecto generado por el apareamiento o aumento de la señal del analito o estándar interno causado por contaminación proveniente de muestras analizadas anteriormente. Se evita con un periodo de blanqueo o "lavado" adecuado.
Equivalencia farmacéutica	Los productos farmacéuticos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la/s misma/s sustancia/s activa/s en la misma forma de dosificación, los cuales cumplen los mismos estándares o comparables. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia debido a que pueden contar con diferentes excipientes y/o proceso de manufactura que puede llevar a una disolución y/o absorción más rápida o más lenta de un producto farmacéutico con respecto al de referencia.
Equivalencia terapéutica/ Equivalencia	Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administran a los pacientes por la misma vía. Esto puede demostrarse mediante estudios de bioequivalencia apropiados. El mismo está destinado a ser intercambiable con el producto de referencia.
Especialidad medicinal	Todo medicamento designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable, debidamente autorizado por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS).
Estándar de calibración	Matriz biológica a la cual fue adicionada una cantidad conocida de analito, utilizado para construir la curva de calibración a partir de la cual las concentraciones de analitos en muestras de control de calidad y en muestras en estudio desconocidas se determinan.


Lic. Oscar Rubén Vellutini F.
Secretario General

27

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Estándar (Patrón) interno (EI)	Sustancia química proveniente de la solución patrón de concentración fija conocida, adicionada en una misma cantidad a los estándares de calibración, muestras de control de calidad y muestras en estudio. Su función es facilitar la cuantificación del analito diana.
Estudio de estabilidad	Ensayo de estabilidad química para determinar si la concentración de un analito se mantiene dentro de límites establecidos, en una matriz, bajo condiciones específicas para intervalos de tiempo dados.
Evento adverso	Cualquier incidencia médica adversa en el sujeto que participa en el ensayo clínico cuando es administrado un producto farmacéutico. No tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento.
Evento adverso serio	Evento que está asociado con la muerte, admisión a un hospital, prolongación de una internación, incapacidad persistente o significativa, o de otro modo pone en peligro la vida del sujeto en estudio.
Exactitud	Concordancia entre los resultados de un ensayo y un valor de referencia bajo condiciones preestablecidas.
Fármaco	Ingrediente farmacéutico activo. Una sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo (ingrediente). Se considera equivalente a API/IFA.
Formulario de reporte de caso (CRF)	Documento usado para registrar datos de cada sujeto de ensayo durante el curso del ensayo, tal como se define en el protocolo. Los datos deben ser colectados por procedimientos que garanticen la preservación, retención y recuperación de la información y permitan fácil acceso para verificación, auditoría e inspección.
Intercambiabilidad/ Sustitución	La intercambiabilidad se permite en los productos que son equivalentes terapéuticos con respecto al terapéuticamente equivalentes al producto de referencia (innovador). Dos especialidades medicinales son sustituibles si se ha demostrado su equivalencia terapéutica ante la Autoridad Sanitaria Nacional.
Investigador	El investigador debe tener calificaciones y competencias en el ámbito de la presente normativa, de acuerdo con las leyes locales y regulaciones además de lo demostrado por el <i>curriculum vitae</i> actualizado y


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

28

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Investigador principal /responsable	Dirige el estudio de Bioequivalencia de una manera general, sirve de coordinador para ciertos tipos de ensayos clínicos, por ej. ensayos multicéntricos.
ISO	Organización Internacional de Estandarización.
Límite de detección (LOD)	Menor concentración de analito que el procedimiento bioanalítico puede diferenciar confiablemente del ruido de fondo.
Límite inferior de cuantificación (LLOQ)	Menor concentración del analito en la matriz que puede ser cuantificada en la curva de calibración con exactitud y precisión.
Límite superior de cuantificación (ULOQ)	Mayor concentración de analito en una matriz detectada con exactitud y precisión por el equipo utilizado para realizar las mediciones del analito.
Lote	Número de muestras con concentraciones de analito desconocida provenientes de uno o más pacientes en un estudio y muestras de control de calidad que son procesadas de una sola vez.
Matriz	Medio en el cual los analitos en estudio serán cuantificados.
Métodos bioanalíticos	Métodos analíticos utilizados en la determinación cuantitativa de analitos en matrices biológicas.
Matriz biológica	Material discreto de origen biológico en el cual los analitos en estudio serán cuantificados, que puede ser muestreado y procesado de manera reproducible. Ejemplos: sangre, suero, plasma, orina, heces, fluido cerebroespinal, saliva, esputo, o tejidos discretos varios.
Matriz sustituta	Matriz que sustituye a la matriz biológica en las muestras en estudio.
Medicamento	Toda sustancia, natural o sintética, o combinaciones de ellas, que se destine, o que sea promocionada para la utilización en seres humanos por sus propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar las enfermedades o sus síntomas, y sustancias con efecto medicamentoso pero no promocionadas como tales. Se considera sinónimo a producto farmacéutico, especialidad farmacéutica.
Medicamento genérico /test	Producto que posee la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma

Lic. Oscar Rubén Vellachich R.
Secretario General

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



farmacéutica que el producto de referencia, y su bioequivalencia con el producto de referencia ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad apropiados. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa son considerados como la misma sustancia activa, a menos que ellos difieran significativamente en propiedades que comprometen la seguridad y/o eficacia. Además, las formas farmacéuticas de liberación inmediata deberían ser consideradas como una sola. Pueden comercializarse con la denominación común internacional o bajo el nombre de una marca (propietario).

**Medicamento innovador
/referencia**

Medicamento que ha demostrado eficacia y seguridad mediante los ensayos clínicos correspondientes. Excepcionalmente, en caso de que el medicamento innovador ya no cuente con existencia en el mercado global, se podrá considerar aquel medicamento que haya demostrado bioequivalencia con respecto al primero, acompañado de justificación técnica sólida. En caso de no contarse con productos que cumplieren alguno de los puntos mencionados anteriormente, la Autoridad Sanitaria decidirá cuál será utilizado caso por caso.

Métodos cromatográficos

Métodos que emplean cromatografía para separar el analito de otros componentes de la muestra y poder cuantificarlo.

Monitor/Supervisor

Persona nombrada y responsable ante el patrocinador o el CRO para monitorear y reportar el progreso del ensayo, y realizar la verificación de los datos.

**Muestra de control de
calidad (muestra de CC)**

Muestra de matriz con cantidad conocida de analito que se utiliza para monitorizar el desarrollo del método bioanalítico y para evaluar la integridad y validez de los resultados de muestras con concentración de analito desconocida analizadas en una corrida individual.

**Muestra de control de
calidad de alta
concentración
(muestra de CCA)**

Muestra de matriz con adición de analito en concentración entre 75 y 85% de la mayor concentración de la curva de calibración.

Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

30

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



**Muestra de control de
calidad de baja
concentración**

(muestra de CCB)

**Muestra de control de
calidad de dilución
(muestra de CCD),**

**Muestra de control de
calidad de media
concentración**

(muestra de CCM)

Muestra desconocida

Muestra en estudio

Muestra hemolizada

Muestra lipémica

Muestra procesada

Muestra cero

**Muestras de fuentes
distintas**

NTID

**Organización de
investigación contratada
(CRO)**

Parámetros farmacocinéticos

$Ae_{(0-t)}$

Muestra de matriz con adición de analito en
concentración hasta 3(tres) veces el límite
inferior de cuantificación del método (LLOQ)

Muestra de matriz con adición de analito en más
alta concentración que la mayor concentración
de la curva de calibración (ULOQ) analizada por
medio de procedimiento y proporción de dilución
predefinidos y especificados por el laboratorio
bioanalítico.

Muestra de matriz con adición de analito en
concentración cercana a la media entre los límites
inferior y superior de cuantificación.

Muestra biológica de concentración desconocida
de analito sujeta a análisis.

Muestra de producto test o referencia objeto de
análisis.

Muestra biológica conteniendo hematíes lisados
en grado predefinido y especificado por el laboratorio
bioanalítico.

Muestra con alto tenor de lípidos, por ejemplo,
proveniente de colecta pos-prandial.

Muestra lista para análisis instrumental que ha
sido sujeta a varias manipulaciones (por ejemplo,
extracción, dilución, concentración).

Muestra de matriz procesada con adición
solamente del estándar interno (EI).

Muestras biológicas originadas de diferentes
individuos o de diferentes lotes de muestras.

Narrow therapeutic index drug (Por sus siglas en inglés).
Fármacos de estrecho rango terapéutico.

Organización científica (comercial, académica u
otra) en que el solicitante debe realizar sus
tareas y obligaciones del estudio realizado. Cualquier
transferencia debe ser definida y escrita.

excreción acumulativa urinaria de fármaco inalterado a
partir de la administración hasta el tiempo t.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Lloa
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



AUC_(0-t)	área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración hasta la última concentración observada al tiempo t.
AUC_(0-∞)	área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración extrapolada al tiempo infinito.
AUC_(0-T)	AUC durante el intervalo de dosis en el estado estacionario.
AUC₍₀₋₇₂₎	área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración hasta 72h.
C_{max}	concentración plasmática máxima.
C_{max,ss}	concentración plasmática máxima en el estado estacionario.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



área residual	área extrapolada ($AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)} / AUC_{(0-\infty)}$). R_{max}
	velocidad máxima de excreción urinaria.
t_{max}	tiempo hasta alcanzar el C_{max} .
$t_{max,ss}$	tiempo hasta alcanzar el $C_{max,ss}$.
$t_{1/2}$	vida media de concentración plasmática.
λ_z	constante de velocidad terminal.
Periodo	En un estudio de bioequivalencia de diseño cruzado, corresponde a cada fase de administración, luego de un tiempo de blanqueo adecuado, del medicamento en estudio (test o referencia) a un mismo grupo de sujetos.
Precisión	Proximidad de los resultados en mediciones obtenidas por múltiple muestreo de la misma muestra homogénea bajo condiciones preestablecidas.
Procedimientos operativo	Instrucciones escritas, estandarizadas, detalladas
Patrón/estándar (SOP)	del manejo de ensayos. Proporcionan un marco general que permite la implementación y el desempeño eficientes de todas las funciones y actividades de un ensayo particular.
Producto de investigación (producto de estudio)	Cualquier producto farmacéutico o placebo siendo ensayado en un ensayo clínico.
Producto farmacéutico	Cualquier sustancia o combinación de sustancias que tiene uso terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, o pretendido a modificar funciones fisiológicas, y se presenta en una dosis adecuada para administración a humanos. Se considera equivalente al término medicamento.
Protocolo del estudio	Un documento en el que se exponen los antecedentes, la justificación y los objetivos del ensayo y describe diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas, y condiciones bajo las cuales será realizado y gestionado. El protocolo debe estar fechado y firmado por el investigador, la institución involucrada y el patrocinador. Puede también servir como un contrato.
Rango de cuantificación	El rango de concentraciones, incluyendo el ULOQ y LLOQ, que pueden ser confiable y reproduciblemente cuantificados con exactitud y precisión a través del uso de una relación concentración-respuesta.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

33

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Reanálisis de muestras incurridas (ISR)	Medida repetida de la concentración de analito a partir de muestras en estudio para demostrar reproducibilidad.
Recuperación	La eficiencia de extracción de un proceso analítico, reportado como un porcentaje de cantidad conocida de un analito llevado en extracción de muestra y procesamiento del método.
Reporte/Informe final	Descripción comprensiva del ensayo luego de ser completado conteniendo una descripción de los métodos experimentales (incluyendo métodos estadísticos) y materiales, presentación y evaluación de los resultados clínicos, estadísticos y bioanalíticos.
Reproducibilidad	Precisión entre dos laboratorios. También representa la precisión del método bajo las mismas condiciones de operación en un periodo corto de tiempo.
SCB	Sistema de clasificación biofarmacéutica, destinada a reducir los estudios de bioequivalencia <i>in vivo</i> , es decir, representa una subrogada de la bioequivalencia <i>in vivo</i> .
Secuencia	En un estudio de bioequivalencia, corresponde a un grupo en particular de sujetos a los cuales se les administrará en uno o más periodos, el medicamento en estudio (test o referencia).
Sensibilidad	Es la menor concentración de analito que puede ser medida con exactitud y precisión aceptable (por ejemplo, LLOQ).
Selectividad/Especificidad	Capacidad del método bioanalítico de diferenciar y cuantificar el analito en presencia de otros componentes de la muestra, como metabolitos, impurezas, degradantes o componentes de la matriz.
Solución primaria	Solución preparada a partir de una sustancia química de referencia.
Solución de trabajo	Solución preparada a partir de la dilución de la solución primaria.
Sujeto de prueba/ voluntario	Individuo que participa voluntariamente en estudios de bioequivalencia y puede ser una persona sana o un paciente dependiendo del fármaco en estudio.
Sustancia química de referencia caracterizada	Sustancia química caracterizada por medio de ensayos adecuados, debidamente validados y



	documentados, la cual posee un alto grado de pureza y uniformidad.
Sustancia química de referencia farmacopeica	Sustancia establecida y distribuida por farmacopeas o instituciones oficiales autorizadas, la cual posee un alto grado de pureza y uniformidad.
Tamaño de lote requerido	El tamaño de lote del medicamento test debe ser como mínimo 1/10 parte del lote comercial o como mínimo de 100.000 unidades.
Validación	Confirmación por ensayos y provisión de evidencia objetiva de que los requisitos específicos de una determinación son cumplidos.
Validación parcial	Realización de parte de los ensayos de validación total debido a la modificación en el método bioanalítico validado, a fin de demostrar el mantenimiento del desempeño y la confiabilidad del método.
Validación total	Realización de todos los ensayos de la validación de un método bioanalítico que aplican al análisis de la muestra para cada analito.

Lic. Oscar Rubén Venancio F.
Secretario General

Lic. Jorge Illou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ANEXO 4

ETAPA ESTADÍSTICA

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido	Página
1. Consideraciones generales.....	2
2. Características a ser investigadas.....	3
3. Modelo estadístico.....	7
4. Análisis estadístico.....	12
5. Diseño de estudio.....	16
6. Consideraciones estadísticas.....	22
7. Características importantes del estudio.....	25
8. Informe de estudio.....	29
9. Glosario.....	31
10. APENDICE A.....	40


Lic. Oscar Rubén Veillacón
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ETAPA ESTADISTICA

1. Consideraciones generales

El objetivo de esta guía es proveer recomendaciones generales para utilizar el criterio de equivalencia en el análisis estadístico de los estudios de biodisponibilidad relativa/bioequivalencia (*in vivo*). Esta guía describe 3 aproximaciones posibles para las comparaciones de bioequivalencia: promedio, poblacional e individual. Esta guía se enfoca en cómo usar cada aproximación una vez que se haya escogido. A pesar de que la biodisponibilidad y la bioequivalencia están estrechamente relacionadas, las comparaciones de bioequivalencia normalmente dependen de: una estima puntual, un intervalo de confianza para la estima puntual y un límite predeterminado de bioequivalencia. Las comparaciones de bioequivalencia podrían también ser usadas para ciertas extensiones de líneas de productos farmacéuticos, como concentraciones adicionales, nuevas formas de dosificación (por ejemplo, cambios desde una liberación inmediata a una liberación extendida), y nuevas vías de administración.

La primera aproximación estadística para estudios de Bioequivalencia corresponde a un diseño cruzado estándar de dos tratamientos (dosis simple o múltiple de test y referencia en ocasiones separadas, con asignación aleatoria). En este caso, el análisis para medidas farmacocinéticas como el AUC o C_{max} , se basa en dos procedimientos de pruebas unilaterales para determinar si los valores promedios de las medidas farmacocinéticas determinadas después de la administración de los productos test y referencia son comparables. Esta aproximación se denomina *bioequivalencia promedio* e involucra el cálculo de un intervalo de confianza del 90% para la razón de los promedios (medias geométricas poblacionales) de las medidas para los productos test y referencia. Para establecer bioequivalencia, el intervalo de confianza calculado debe estar dentro de un límite bioequivalente, usualmente 80-125% para la razón de los promedios de los productos.

A pesar de que la *bioequivalencia promedio* es recomendada para la comparación de medidas de bioequivalencia en la mayoría de los estudios de bioequivalencia, esta guía describe dos aproximaciones más nuevas, denominadas *bioequivalencia poblacional* y *bioequivalencia individual*. Estas aproximaciones pueden ser útiles, en algunos casos, para analizar estudios de bioequivalencia *in vitro* e *in vivo*. La aproximación de bioequivalencia promedio


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


2
MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



se enfoca sólo en la comparación de promedios poblacionales de una medición de bioequivalencia y no en las varianzas de la medición para los productos test y referencia. La *bioequivalencia promedio* no evalúa la varianza de interacción sujeto-por-formulación, esto es, la variación en la diferencia del promedio del test y referencia entre individuos. En contraste, las aproximaciones de bioequivalencia poblacional e individual incluyen comparaciones de ambos promedios y varianzas de la medición. La aproximación de bioequivalencia poblacional evalúa la variabilidad total de la medición en la población. La aproximación de bioequivalencia individual evalúa la variabilidad intra-individual para los productos test y referencia, tanto como la interacción sujeto-por- formulación.

Si para una formulación particular en un estudio particular se han desarrollado múltiples concentraciones de los cuales algunos han demostrado bioequivalencia y algunos no, la evidencia en su conjunto debe ser considerada como un todo. La existencia de un estudio que demuestra bioequivalencia no significa que aquellos que no han demostrado lo mismo puedan ser ignorados. El solicitante debe discutir a fondo los resultados y justificar cómo la bioequivalencia ha sido demostrada.

2. Características a ser investigadas

Parámetros farmacocinéticos

El tiempo real de muestreo debe ser usado para la estimación de los parámetros farmacocinéticos. En los estudios para determinar la bioequivalencia después de una dosis simple, deben ser determinados AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, área residual, C_{max} y t_{max} . En estudios con un periodo de muestreo de 72 h, y donde la concentración a 72 h es cuantificable, no son necesarios reportar $AUC_{0-\infty}$ y área residual; es suficiente reportar AUC truncado a 72 h, AUC_{0-72h} .

Para los parámetros AUC_{0-72h} y C_{max} , el 90% del intervalo de confianza para la relación de los productos de referencia y test deben estar contenidos dentro del intervalo de aceptación de 80,00 – 125,00 %. Dentro del intervalo de aceptación el límite inferior debe ser $\geq 80,00$ % redondeado a dos decimales y el límite superior debe ser $\leq 125,00\%$ redondeado a dos decimales.

Deben ser reportados los parámetros adicionales como la constante de velocidad terminal λ_z y $t_{1/2}$.

En los estudios para determinar bioequivalencia en formulaciones de liberación inmediata en el estado estacionario, deben ser determinados AUC_{0-T} y


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

3

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



$C_{max,ss}$ con el mismo criterio de aceptación más arriba mencionado. También determinar $t_{max,ss}$.

También determinar $t_{max,ss}$. Para bioequivalencia en formulaciones de liberación modificada debe ser determinado AUC_{0-T} y C_T ; además se debe informar C_{max} ; C_{min} ; $C_{av} = AUC_T/t$; Fluctuación = $(C_{max} - C_{min}) / (C_{av})$.

Cuando se utilizan datos urinarios, se debe determinar Ae_{0-t} con el mismo criterio de aceptación más arriba mencionado para AUC_{0-t} , y si es aplicable R_{max} con el mismo criterio de aceptación más arriba mencionado para C_{max} .

No se requiere un análisis estadístico del t_{max} . Sin embargo, si la liberación rápida es clínicamente relevante e importante para el inicio de la acción o está relacionado a reacciones adversas, no debería haber diferencias aparentes en la mediana de t_{max} y su variabilidad entre los productos test y referencia.

En casos específicos de productos con rango terapéutico estrecho, puede ser necesario que el intervalo de aceptación se estreche. Además, para fármacos altamente variables el intervalo de aceptación para C_{max} puede ser en ciertos casos ampliado.

Deben ser utilizados en los estudios de bioequivalencia los métodos no compartimentales para la determinación de los parámetros farmacocinéticos. No es aceptable el uso de métodos compartimentales para la estimación de los parámetros.

2.1 Compuesto padre o metabolitos

En principio, la evaluación de la bioequivalencia debe estar basado en las mediciones de concentraciones del compuesto padre. La razón de esto es porque el compuesto padre es a menudo más sensible para detectar diferencias en la velocidad de absorción entre formulaciones, que el C_{max} del metabolito.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



2.1.1. Pro-fármacos inactivos

También para pro-fármacos inactivos, la demostración de bioequivalencia para el compuesto padre está recomendada. No es necesario medir el metabolito activo. Sin embargo, algunos pro-fármacos pueden tener baja concentración plasmática y ser rápidamente eliminados dando dificultades para demostrar bioequivalencia para el compuesto padre. En esta situación es aceptable demostrar bioequivalencia para el metabolito principal sin medir el compuesto padre. Se considerará un compuesto padre como pro-fármaco inactivo si no tiene o tiene muy baja contribución a la eficacia clínica.

2.1.2. Uso de los datos de metabolitos como subrogada del compuesto padre activo

No se recomienda el uso de un metabolito como subrogada de un compuesto padre activo. Esto sólo será considerado si el solicitante puede justificar adecuadamente que la sensibilidad de la metodología analítica para la medición del compuesto padre no puede ser mejorada y no es posible medir de manera confiable al compuesto padre después de la administración de una dosis simple, tomando en cuenta también la opción de usar una dosis simple más alta en el estudio de bioequivalencia. Debido a recientes desarrollos en metodología bioanalítica es inusual que el compuesto padre no pueda ser medido con exactitud y precisión. Por lo tanto, el uso de un metabolito como subrogada para un compuesto padre activo sólo se aceptará en casos excepcionales. Cuando se utilizan datos de un metabolito como sustituto para un fármaco activo, el solicitante deberá presentar algún dato disponible para soportar que la exposición del metabolito refleja al compuesto padre y la formación del metabolito no se satura a dosis terapéuticas.

2.1.3. Enantiómeros

El uso de métodos bioanalíticos quirales es generalmente aceptable. Sin embargo, los enantiómeros individuales deberían ser medidos cuando reúnen la totalidad de las siguientes condiciones:

1. Los enantiómeros exhiben diferentes farmacocinéticas
2. Los enantiómeros exhiben diferencias pronunciadas en la farmacodinamia
3. La proporción de exposición (AUC) de los enantiómeros está modificada por una diferencia en la velocidad de absorción

Los enantiómeros individuales deben también ser medidos si las condiciones mencionadas arriba se cumplen o son desconocidas. Si un enantiómero es farmacológicamente activo y los otros son inactivos o tienen


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

5

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



una baja contribución a la actividad, es suficiente si se demuestra bioequivalencia del enantiómero activo.

2.1.4. Uso de datos urinarios

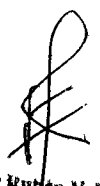
El uso de datos de excreción urinaria como subrogada de la concentración plasmática puede ser aceptable para determinar la extensión de la exposición de manera a medir confiablemente el perfil de concentración plasmática-tiempo del compuesto padre. Sin embargo, el uso de datos urinarios debe estar cuidadosamente justificado cuando se utiliza para estimar el pico de exposición. Si se puede determinar un C_{max} plasmático de confianza, el mismo debe combinarse con los datos urinarios de extensión de exposición para valorar la bioequivalencia. Cuando se utilizan datos urinarios, el solicitante debe presentar algún dato de soporte de que la excreción urinaria refleja la exposición plasmática.

2.1.5. Sustancias endógenas

Si la sustancia estudiada es endógena, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos debe ser realizado usando la corrección de la línea de base de tal manera que los parámetros farmacocinéticos calculados referidos a concentraciones adicionales sean proporcionados por el tratamiento. La administración de dosis supra-terapéuticas puede ser considerada en los estudios de bioequivalencia de fármacos endógenos, si la dosis es bien tolerada, de manera que concentraciones adicionales sobre la línea base proporcionadas por el tratamiento puedan ser determinadas de manera confiable.

Si no ha sido previamente establecida una separación en la exposición seguida de la administración de diferentes dosis de una sustancia endógena particular ésta debería de ser demostrada, ya sea en un estudio piloto o como parte de un estudio central de bioequivalencia utilizando diferentes dosis de la formulación de referencia, para asegurar que la dosis utilizada para la comparación de bioequivalencia es sensible para detectar potenciales diferencias entre formulaciones.

El método exacto para la corrección de la línea base debería ser pre-especificado y justificado en el protocolo de estudio. En general, se utiliza el método de corrección sustractiva de la línea base, lo que significa la sustracción de la media de las concentraciones pre-dosis endógenas individuales o sustracción de AUC pre-dosis endógena individual. En raros casos donde se visualiza un incremento sustancial sobre los niveles endógenos de línea base,


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

6

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



la corrección de la línea base no es necesaria.

En estudios de bioequivalencia con sustancias endógenas, éstas no pueden ser directamente valoradas si ocurre el efecto *carry over*, por lo que se debe asegurar que el periodo de lavado tenga una duración adecuada.

3. Modelo estadístico

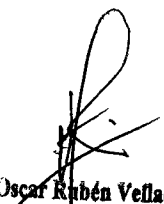
El análisis estadístico de los datos de bioequivalencia está basado típicamente en un modelo estadístico para el *logaritmo* de las mediciones de biodisponibilidad (por ejemplo, AUC y C_{max}). El modelo es un modelo lineal de efectos mixtos o de dos etapas. Cada sujeto, j , teóricamente proporciona un promedio para la medición de biodisponibilidad log-transformada para cada formulación, μ_{Tj} y μ_{Rj} para las formulaciones test y referencia, respectivamente. El modelo asume que estas medias específicas del sujeto provienen de una distribución con poblaciones medias μ_T y μ_R , y varianzas inter-individuales σ_{BT}^2 y σ_{BR}^2 , respectivamente. El modelo permite una correlación, ρ , entre μ_{Tj} y μ_{Rj} . El componente de la varianza de interacción sujeto-por-formulación, σ_D^2 , está relacionado a estos parámetros como sigue:

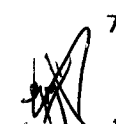
$$\sigma_D^2 = \text{varianza de } (\mu_{Tj} - \mu_{Rj}) = (\sigma_{BT} - \sigma_{BR})^2 + 2(1-\rho) \cdot \sigma_{BT} \sigma_{BR} \quad \text{Ecuación 1}$$

Para un sujeto dado, los datos observados para la medición de biodisponibilidad log-transformada se asumen ser observaciones independientes a partir de distribuciones con medias μ_{Tj} y μ_{Rj} , y la varianza intra-individual σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 . Las varianzas totales para cada formulación están definidas como la suma de los componentes intra- e inter-individuales (es decir, $\sigma_{TT}^2 = \sigma_{WT}^2 + \sigma_{BT}^2$ y $\sigma_{TR}^2 = \sigma_{WR}^2 + \sigma_{BR}^2$). Para el análisis de estudios cruzados, las medias tienen estructura adicional para permitir la inclusión de los términos de efecto periodo y secuencia.

3.1. Aproximaciones estadísticas para bioequivalencia

La estructura general de un criterio de bioequivalencia es que la función (Θ) de medidas poblacionales debe demostrar no ser mayor que el valor específico (θ). Utilizando la terminología de prueba estadística de hipótesis, se cumple probando la hipótesis: $H_0: \Theta > \theta$ versus $H_A: \Theta < \theta$ a un nivel deseado de significancia, a menudo 5%. El rechazo de la hipótesis nula H_0 (es decir, demostrando que el estimado de Θ es inferior estadísticamente significativo a θ) resulta en la conclusión de bioequivalente. La elección de Θ y θ difiere en las aproximaciones de bioequivalencia promedio, poblacional e individual.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


Lic. Sc. Jorge Illou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Un objetivo general para evaluar la bioequivalencia es comparar la biodisponibilidad logo-transformada medida después de la administración de los productos test y referencia. Las aproximaciones poblacional e individual se basan en la comparación de una distancia cuadrada esperada entre las formulaciones test y referencia a la distancia cuadrada esperada entre dos administraciones de la formulación de referencia. Una formulación test aceptable es una donde la distancia entre test y referencia no es sustancialmente mayor que la distancia entre referencia y referencia. En ambas aproximaciones de bioequivalencia, poblacional e individual, esta comparación aparece como una comparación a la varianza de referencia, la cual se conoce como escalado a la variabilidad de referencia.

Las aproximaciones poblacional e individual, no así la aproximación de bioequivalencia promedio, permiten dos tipos de escalado: escalado a la referencia y escalado a una constante. El escalado a la referencia significa que el criterio usado es escalado a la variabilidad del producto de referencia, el cual efectivamente ensancha el límite de bioequivalencia para productos de referencia más variables. Aunque generalmente es suficiente, el uso de un escalado a la referencia sólo podría innecesariamente estrechar el límite de bioequivalencia para fármacos y/o productos farmacéuticos que tienen baja variabilidad pero un amplio rango terapéutico. Se recomienda por lo tanto, un escalamiento mixto para las aproximaciones de bioequivalencia poblacional e individual. Con el escalamiento mixto, el criterio de escalado a la referencia debe ser usado si el producto de referencia es altamente variable, de otra manera, el escalado a una constante debe ser usado.

A. Bioequivalencia promedio

El siguiente criterio es recomendado para la bioequivalencia promedio:

$$(\mu_T - \mu_R)^2 \leq \theta_A^2$$

Ecuación 2

Donde,

μ_T = respuesta promedio poblacional de la medida logo-transformada para la formulación test


Lic. Oscar Rubén Vellacón s.
Secretario General

8

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



μ_R = respuesta promedio poblacional de la medida logo-transformada para la formulación referencia

Este criterio es equivalente a:

$$-\theta_A \leq (\mu_T - \mu_R) \leq \theta_A$$

Ecuación 3

y usualmente, $\theta_A = \ln(1,25)$

B. Bioequivalencia poblacional

La siguiente aproximación de escalado mixto está recomendada para bioequivalencia poblacional (es decir, el uso del método de escalado a la referencia si el estimado de $\sigma_{TR} > \sigma_{T0}$ y el método de escalado a una constante si el estimado de $\sigma_{TR} \leq \sigma_{T0}$).

El criterio recomendado es:

Escalado a referencia:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{TR}^2} \leq \theta_p$$

Ecuación 4

o

Escalado a una constante:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{T0}^2} \leq \theta_p$$

Ecuación 5

donde:

μ_T = respuesta poblacional media de la medida logo-transformada para la formulación test

μ_R = respuesta poblacional media de la medida logo-transformada para la formulación de referencia


Lic. Oscar Rupén Vellacich F.
Secretario General

9

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



σ_{TT}^2 = varianza total (es decir, la suma de las varianzas intra- e inter- individuales) de la formulación test

σ_{TR}^2 = varianza total (es decir, la suma de las varianzas intra- e inter- individuales) de la formulación referencia

σ_{T0}^2 = varianza total constante especificada

θ_p = límite de bioequivalencia

Las ecuaciones 4 y 5 representan una aproximación agregada donde un sólo criterio en el término de la izquierda de la ecuación abarca dos componentes principales: 1) la diferencia entre los promedios poblacionales del test y referencia ($\mu_T - \mu_R$), y la diferencia entre las varianzas totales entre el test y referencia ($\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2$). Este agregado medido es escalado a la varianza total del producto de referencia o a un valor constante (σ_{T0}^2 , un estándar que se relaciona al límite para la varianza total), el cual sea mayor.

La especificación de ambos θ_p y σ_{T0}^2 se basa en el establecimiento de estándares. Cuando se utiliza la aproximación poblacional, además de cumplir con el límite de bioequivalencia basado en límites de confianza, la estima puntual de la razón de la media geométrica del test/referencia debería estar dentro del 80 – 125%.

C. Bioequivalencia individual

La siguiente aproximación de escalado mixto es una aproximación para bioequivalencia individual (es decir, el uso del método de escalado a la referencia si el estimado de $\sigma_{WR} > \sigma_{W0}$ y el método de escalado a una constante si el estimado de $\sigma_{WR} \leq \sigma_{W0}$)

El criterio recomendado es:

Escalado a referencia:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2)}{\sigma_{WR}^2} \leq \theta_i$$

Ecuación 6

10


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



0

Escalado a una constante:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2)}{\sigma_{w0}^2} \leq \theta_1 \quad \text{Ecuación 7}$$

donde:

μ_T = respuesta poblacional media de la medida logo-transformada para la formulación test

μ_R = respuesta poblacional media de la medida logo-transformada para la formulación de referencia

σ_{WT}^2 = varianza intra-individual de la formulación test

σ_{WR}^2 = varianza intra-individual de la formulación referencia

σ_{w0}^2 = varianza intra-individual constante especificada

σ_D^2 = componente de varianza de interacción sujeto-formulación

θ_1 = límite de bioequivalencia

Las ecuaciones 6 y 7 representan una aproximación agregada donde un solo criterio en el término de la izquierda de la ecuación abarca 3 componentes principales: 1) la diferencia entre los promedios poblacionales del test y referencia ($\mu_T - \mu_R$), 2) interacción sujeto-por-formulación σ_D^2 , y 3) la diferencia entre las varianzas intra-individual del producto test y referencia ($\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2$).

Esta medida agregada se escala a la varianza intra-individual del producto de referencia o a un valor constante (σ_{w0}^2 , estándar que relaciona a un límite para la varianza intra-individual), el cual sea mayor.

La especificación de ambos θ_1 y σ_{w0}^2 se basa en el establecimiento de estándares. Cuando se utiliza la aproximación individual, además de cumplir con el límite de bioequivalencia basado en límites de confianza, la estima puntual de la razón de la media geométrica del test/referencia

11


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



debería estar dentro del 80 – 125%.

4. Análisis estadístico

La valoración de la bioequivalencia está basada en el intervalo de confianza del 90% para la relación de las medias poblacionales geométricas (test/referencia) para los parámetros en consideración. Este método es equivalente a dos pruebas unilaterales con la hipótesis nula de bioequivalencia con 5% de nivel de significancia.

Los parámetros farmacocinéticos en consideración deberían ser analizados usando ANOVA. Los datos deberían ser transformados logarítmicamente antes del análisis. Se obtiene un intervalo de confianza para la diferencia entre formulaciones en escala logo-transformada a partir del modelo ANOVA. El intervalo de confianza es luego transformado para obtener el intervalo de confianza deseado para la relación en la escala original. Un análisis no paramétrico no es aceptable.

El análisis estadístico debe tomar en consideración fuentes de variación que pueden razonablemente asumirse que tienen efecto sobre la variable de respuesta. Los términos a ser utilizados en el modelo de ANOVA son secuencia, sujeto, dentro de la secuencia, periodo y formulación. Deben ser utilizados para todos los términos efectos fijos, en lugar de los efectos aleatorios.

Transformación logarítmica

Las mediciones de bioequivalencia (por ejemplo, de AUC y C_{max}) deben ser logo-transformados usando tanto logaritmo en base 10 o logaritmo natural. La elección de logaritmo común o natural debe ser consistente y establecido en el informe de estudio. El tamaño de muestra limitado en un estudio típico de bioequivalencia impide una determinación confiable de la distribución del grupo de datos. No se aconseja a los patrocinadores y/o solicitantes a probar la normalidad de la distribución de error después de la logo-transformación, ni deberían utilizar la normalidad de distribución de error como razón para llevar a cabo el análisis estadístico en la escala original. Debería ser proporcionada la justificación en caso de que los patrocinadores o solicitantes consideren que los datos de sus estudios de bioequivalencia deben ser estadísticamente analizados en su forma original en lugar de utilizar una escala logarítmica.


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



La concentración del fármaco en un fluido biológico determinado a cada punto de tiempo de muestreo debe ser provisto en la escala original para cada sujeto participante del estudio. Las medidas farmacocinéticas de la exposición sistémica deben también ser proporcionadas en la escala original. La media, la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada variable debe ser computada y tabulada en el informe final.

En adición a la media aritmética y la desviación estándar asociada (o coeficiente de variación) para los productos test y referencia, las medias geométricas (antilogaritmos de las medias de los logaritmos) deben ser calculadas para medidas seleccionadas de bioequivalencia. Para facilitar las comparaciones de bioequivalencia, las medidas para cada individuo deben ser mostradas en paralelo para las formulaciones ensayadas. En particular, para cada medida de bioequivalencia la razón de la media geométrica individual del producto test a la media geométrica individual del producto referencia debe ser tabulada una al lado de la otra para cada sujeto. Las tablas resumen deben indicar en cual secuencia cada sujeto recibe el producto.

4.1. Análisis de datos

4.1.1. Bioequivalencia promedio

Se recomiendan los métodos paramétricos (teoría de normalidad) para el análisis de medidas de bioequivalencia logo-transformadas. Para la bioequivalencia promedio usando el criterio establecido en las ecuaciones 2 y 3, la aproximación general se construye un intervalo de confianza del 90% para la cantidad $(\mu_T - \mu_R)$ y para alcanzar una conclusión de bioequivalencia promedio si el intervalo de confianza se encuentra dentro del intervalo $[-\theta_A, \theta_A]$. Debido a la naturaleza de los intervalos de confianza de la teoría de normalidad, esto es equivalente a llevar a cabo dos ensayos unilaterales de la hipótesis al nivel de significancia del 5%.

El intervalo de confianza del 90% para la diferencia en las medias de los datos logo-transformados debe ser calculado usando métodos apropiados al diseño experimental. Los antilogaritmos de los límites de confianza obtenidos constituyen el intervalo de confianza del 90% para la razón de las medias geométricas entre los productos test y referencia.

Para diseños cruzados no-replicados, se recomiendan procedimientos paramétricos (teoría de normalidad) para analizar medidas de biodisponibilidad logo-transformadas. Se prefieren procedimientos de modelos lineales generales disponibles en el programa SAS (PROC GLM) o cualquier software

Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

13

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



equivalente, sin embargo, pueden ser indicados los modelos de efectos mixtos para el análisis de estudios cruzados no-replicados.

Por ejemplo, para un diseño cruzado aleatorizado convencional de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias (2x2), el modelo estadístico típico incluye factores teniendo en cuenta las siguientes fuentes de variación: secuencia, sujetos anidados en secuencias, periodo y tratamiento. El estimado declarado en SAS PROC GLM, o un estimado equivalente en otro software, debe ser usado para obtener estimados para las diferencias ajustadas entre las medias de tratamiento y el error estándar asociado con esas diferencias.

Para el análisis de estudios cruzados replicados para bioequivalencia promedio deben ser usados modelos lineales de efectos mixtos, disponibles en PROC MIXED en SAS o en un software equivalente.

Para diseños paralelos, el intervalo de confianza para la diferencia de las medias en escala logarítmica puede ser computado usando la varianza total inter-individual. Como en el caso del análisis para diseños replicados, no deben asumirse varianzas iguales.

4.2. Bioequivalencia poblacional

El análisis de datos de bioequivalencia usando la aproximación poblacional debe enfocarse primero en la estimación de la diferencia de medias entre el test y referencia para las medidas de biodisponibilidad logo-transformadas y la estimación de la varianza total para cada una de las dos formulaciones. Esto puede ser realizado usando estimadores no-sesgados relativamente simples como el método de los momentos (MM). Después de la estimación de la diferencia de medias y varianzas, se puede obtener un límite superior de confianza del 95%, o equivalentemente al límite superior de confianza del 95% para una forma linealizada a partir del criterio de bioequivalencia poblacional. Se debe considerar la bioequivalencia poblacional a fin de establecer en una medida particular logo-transformada de biodisponibilidad si el límite superior de confianza del 95% para el criterio es menor que o igual al límite de bioequivalencia, θ_p , o equivalentemente si el límite superior de confianza del 95% para el criterio linealizado es menor que o igual a cero.

Para obtener el límite superior de confianza del 95% del criterio se pueden usar intervalos basados en aproximaciones validadas.

Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

14

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Para estudios cruzados no-replicados, ningún método disponible puede ser usado para obtener un estimado no-sesgado de la diferencia de medias en medidas de biodisponibilidad logo-transformadas entre los productos test y la referencia. La varianza total para cada formulación debe ser estimada mediante la varianza habitual de muestra, computada separadamente en cada secuencia y luego agrupadas en secuencias.

Para los estudios cruzados replicados la aproximación debe ser la misma que para los diseños cruzados no-replicados, pero debe tenerse cuidado de obtener estimados apropiados de las varianzas totales.

El estimado de las medias y varianzas para diseños paralelos debe ser el mismo que para diseños cruzados no-replicados. El método para el límite superior de confianza debe ser modificado de manera a reflejar muestras independientes en lugar de pares y para permitir varianzas desiguales.

4.3. Bioequivalencia individual

El análisis de los datos de bioequivalencia usando una aproximación de bioequivalencia individual debe enfocarse en la estimación de la diferencia de las medias entre el test y referencia para medidas logo-transformadas de biodisponibilidad, la varianza de interacción sujeto-por-formulación, y la varianza intra-individual para cada una de las dos formulaciones. Para este propósito, se recomienda la aproximación del método de los momentos (MM).

Para obtener el límite superior de confianza del 95% en forma linealizada de un criterio de bioequivalencia individual, pueden ser usados intervalos basados en aproximaciones validadas. Luego de la estimación de la diferencia de las medias y las varianzas, se puede obtener un límite superior de confianza del 95% para una forma linealizada del criterio de bioequivalencia individual. La bioequivalencia individual debe establecerse para una medida logo-transformada de biodisponibilidad particular si el límite superior de confianza del 95% para el criterio es menor que o igual al límite de bioequivalencia, θ_1 , o equivalentemente si el límite superior de confianza del 95% para el criterio linealizado es menor que o igual a cero.

El método de la máxima verosimilitud restringida (REML) puede ser usado para estimar la diferencia de las medias y varianzas cuando los sujetos con algunos datos perdidos están incluidos en el análisis estadístico. Una diferencia fundamental entre los métodos REML y MM se relaciona en diferencias en la estimación de términos de varianza.


Lic. Oscar Ruben Venancio F.
Secretario General


Lic. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



5. Diseño de estudio

5.1. Diseño experimental

Antes de realizar el estudio definitivo se aconseja llevar a cabo un estudio preliminar (*Screening*) en dos o más sujetos, con el propósito de facilitar la toma de decisiones en relación con la duración y la frecuencia del muestreo, el número de muestras y la factibilidad del método analítico, entre otros.

Los resultados y conclusiones de esta fase deben ser incorporados en el informe final.

Los estudios se diseñan, ya sea, para ser realizados después de la administración de una dosis única (estudio en dosis única) o después de la administración de dosis repetidas o múltiples (estudio en dosis múltiple), a fin de alcanzar el estado de equilibrio

Para los estudios en dosis múltiple el esquema de administración debe respetar la posología habitualmente recomendada.

La elección de una u otra modalidad de administración depende no sólo de la forma de administración habitual del fármaco, sino que también de las ventajas e inconvenientes de cada modalidad de administración.

El planeamiento adecuado del experimento debe tener como objetivo minimizar la variabilidad que puede venir de varias fuentes:

- variabilidad inter-individual;
- variabilidad intra-individual;
- efectos de los periodos, que puede ser causado por efecto de arrastre de tratamientos precedentes;
- error experimental;
- variabilidad asociada a tratamientos diferentes, como administración de productos o dosificaciones diferentes.

Aleatorización

Las inferencias estadísticas válidas están basadas normalmente en las suposiciones de que los errores del modelo empleado son variables aleatorias independientemente distribuidas, o que pueden estar aseguradas a través de la aleatorización. La forma de aleatorización se realiza de acuerdo con el delineamiento a ser utilizado en el estudio.


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

16

MSc. Jorge Illou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Factores para seleccionar el diseño apropiado:

- objetivo del estudio;
- número de formulaciones a ser comparadas;
- característica del fármaco y su biodisponibilidad;
- variabilidad inter e intra individuales;
- duración del estudio y números de periodos empleados;
- balance entre la adición de un voluntario relativo y la adición de un periodo;
- razón de abandono (*dropout*).

El análisis de los datos, la interpretación de los resultados y la determinación de bioequivalencia entre formulaciones dependen directamente del diseño seleccionado. Por lo tanto, todos los factores citados anteriormente deben ser cuidadosamente evaluados para elegir el diseño apropiado.

Si el estudio es llevado a cabo en dos o más grupos y esos grupos se estudian en diferentes sitios clínicos, o en el mismo sitio pero muy distantes en el tiempo (meses de diferencia), se debe cuestionar si los resultados de los distintos grupos deberían ser combinados en un solo análisis. Se debe discutir apropiadamente con la DNVS.

Un diseño secuencial, en el cual la decisión de estudiar un segundo grupo de sujetos está basado en los resultados del primer grupo, necesita diferentes métodos estadísticos.

5.1.1. Diseño no replicado

Un diseño no-replicado convencional, tal como un diseño estándar cruzado de dos formulaciones, dos periodos, dos secuencias, puede ser usado para generar datos, donde se escoge una aproximación promedio o poblacional para las comparaciones de bioequivalencia. Bajo ciertas circunstancias, también pueden ser usados diseños paralelos.

Delineamiento cruzado 2x2

Delineamiento cruzado para dos medicamentos (T= Test; R = Referencia).

Es un delineamiento convencional no replicado con dos formulaciones, dos periodos, dos secuencias, que puede ser representado como sigue:


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

17

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Secuencia	Periodo	
	1	2
1	R	T
2	T	R

Cada individuo es aleatoriamente designado a la secuencia RT o TR en dos periodos. Es decir, individuos pertenecientes a la secuencia RT (TR) reciben formulación R (T) en el primer periodo de administración y formulación T (R) en el segundo. Los periodos son separados por un periodo de lavado adecuado.

La aleatorización para un estudio cruzado 2x2 puede ser hecha a través de tablas de números aleatorios o procedimientos de aleatorización implementados en software estadísticos.

Descripción del planeamiento

El estudio cruzado es un planeamiento de secuencias aleatorizadas en las cuales un individuo o grupo de individuos en cada secuencia recibe más de una formulación de un mismo fármaco en periodos diferentes. Los individuos en cada secuencia reciben en un orden diferente las formulaciones. Las ventajas en utilizar ese planeamiento para estudios de bioequivalencia son:

- cada individuo sirve como su propio control, lo que permite una comparación del individuo con él mismo, para las diferentes formulaciones.
- la variabilidad inter-individual se remueve de la comparación entre formulaciones, lo que hace al test de diferencia de tratamientos en general más poderoso.
- con una aleatorización apropiada de individuos para la secuencia de administración de las formulaciones, el planeamiento produce las mejores estimativas no sesgadas para la diferencia (o razón) entre formulaciones.

5.1.2. Diseño cruzado replicado

Este delineamiento es recomendado para estudios de bioequivalencia de productos con fármacos de alta variabilidad (coeficiente de variación intra-individual 30%), incluyendo aquellos que son de liberación inmediata, liberación modificada y otros productos de administración oral.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Pueden ser utilizados independientemente de cual aproximación es escogida para establecer bioequivalencia, sin embargo, no es necesario cuando se utiliza la aproximación promedio o poblacional. Los diseños cruzados replicados son críticos cuando se utiliza una aproximación de bioequivalencia individual para permitir la estimación de varianzas intra-individuales para las medidas del test y referencia y el componente de varianza de interacción sujeto-por-formulación. El siguiente diseño de dos formulaciones, cuatro periodos, dos secuencias, es recomendado para estudios de bioequivalencia replicados.

Secuencia	Periodo			
	1	2	3	4
1	T	R	T	R
2	R	T	R	T

Para este diseño, los mismos lotes de las formulaciones test y referencia deben ser usados para la administración replicada. Cada periodo debe estar separado por un periodo adecuado de lavado.

Otro diseño cruzado replicado que puede ser adoptado es el siguiente.

Diseño con cuatro secuencias y dos periodos (delineamiento de Balaam):

Secuencia	Periodo
	1
1	T
2	R
3	R
4	T

Son posibles otros diseños replicados. Por ejemplo, un diseño de tres periodos, como se muestra abajo.

Secuencia	Periodo		
	1	2	3
1	T	R	T
2	R	T	R


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

19

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Deberían ser reclutados para el diseño de tres periodos un gran número de sujetos comparado con el diseño de cuatro periodos recomendado para alcanzar el mismo poder estadístico, de manera a concluir bioequivalencia.

5.1.3. Diseño cruzado para tres medicamentos (diseño de Williams con $T1 = \text{test 1}$, $T2 = \text{test 2}$, $R = \text{referencia}$)

Para comparar tres formulaciones de un fármaco, existen tres posibles pares de comparaciones: formulación 1 versus formulación 2, formulación 1 versus formulación 3 y formulación 2 versus formulación 3. Cuando el número de formulaciones a ser comparadas es grande, son necesarios más secuencias y consecuentemente más individuos, lo que puede no ser viable. Un diseño de uso práctico propuesto por Williams (1949) posee propiedades de balance y requiere pocas secuencias y periodos. Debe cumplir con las siguientes condiciones:

- cada medicamento debe aplicarse solamente una vez en cada voluntario;
- en cada periodo, el número de voluntarios que reciben cada medicamento tiene que ser igual;

Diseños de Williams se ilustran a continuación:

Secuencia	Periodo		
	1	2	3
1	R	T2	T1
2	T1	R	T2
3	T2	T1	R
4	T1	T2	R
5	T2	R	T1
6	R	T1	T2

Diseño cruzado para cuatro medicamentos (diseño de Williams)

Secuencia	Periodo			
	1	2	3	4
1	R	T2	T1	T2
2	T1	R	T2	T3
3	T2	T1	T3	R
4	T3	T2	R	T1


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

20

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



5.1.4. Diseño de dos etapas

Es aceptable utilizar la aproximación de dos etapas cuando se intenta demostrar bioequivalencia. Un grupo inicial de sujetos puede ser tratado y se analizan sus datos, si la bioequivalencia ha demostrado que se puede reclutar un grupo adicional, y analizar al final los resultados de ambos grupos combinados. Si esta aproximación se adopta apropiadamente, se deben tener precauciones sobre el error tipo I del experimento y el criterio utilizado para la finalización debería ser claramente definido antes de iniciar el estudio. El análisis de la primera etapa debe ser tratado como análisis provisional y ambos análisis conducidos al nivel de significancia ajustado (con intervalos de confianza acordes usando una probabilidad de cobertura ajustada la cual deberá ser mayor que 90%). Por ejemplo, usando el 94,12% de intervalo de confianza para ambos análisis de etapa 1 y datos combinados de etapas 1 y 2 deberían ser aceptables, pero hay muchas alternativas aceptables y la elección de cuánto alfa utilizar en el análisis interno es a discreción del CRO y el solicitante. El plan de usar una aproximación de dos etapas debe ser pre- especificado en el protocolo con los niveles de significancia ajustados para ser utilizados en cada uno de los análisis.

Cuando se analizan datos combinados a partir de dos etapas, un término por etapa debería ser incluido en el modelo ANOVA.

5.2. Tamaño de muestra y abandonos

Deben ser incluidos en el estudio de bioequivalencia un mínimo de 12 sujetos evaluables. Cuando se selecciona una aproximación de bioequivalencia promedio usando tanto un diseño replicado o no replicado, deben ser utilizados métodos para estimar los tamaños de muestra apropiados al diseño de estudio, los cuales serán considerados caso a caso. El número de sujetos para estudios de bioequivalencia basados tanto en la aproximación de bioequivalencia poblacional o individual pueden ser estimados por simulación si para las aproximaciones analíticas la estimación no se encuentra disponible. Más información sobre el tamaño de la muestra se encuentra en el Apéndice A.

Los patrocinadores deben introducir un número suficiente (mínimo de 10%) de sujetos en el estudio para compensar los abandonos. Debido a que el reemplazo de sujetos durante el estudio podría complicar el modelo estadístico y análisis, los abandonos generalmente no se reemplazan. Los patrocinadores que desean reemplazar los abandonos durante el estudio deberían indicar esta intención en el protocolo. El protocolo debe también establecer las muestras a partir de los sujetos reemplazados, si no son usadas, deberán ser evaluadas. Si la tasa de abandono es alta y los patrocinadores desean adicionar más sujetos, se recomienda una


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



modificación del análisis estadístico. Los sujetos adicionales no deberían ser incluidos después del análisis de los datos a menos que el ensayo clínico haya sido designado a partir del comienzo como un diseño secuencial o grupos secuenciales.

Planeamiento

Uno de los criterios para elegir un delineamiento apropiado es verificar si el delineamiento seleccionado puede identificar y aislar la variabilidad inter- individual en el análisis de datos. Cualquier delineamiento que permita remover esa variación de la concentración entre formulaciones puede ser apropiado.

6. Consideraciones estadísticas

6.1. Justificativas para utilización de transformación logarítmica

a) Justificativa en relación al tratamiento de datos

En general, una comparación preliminar de interés en un estudio de bioequivalencia es la utilización de la razón en vez de la diferencia, entre las medias de los parámetros farmacocinéticos (AUC y C_{max}) de los datos del producto test y referencia. Usando transformación logarítmica, el modelo lineal generalizado empleado en el análisis de datos permite hacer inferencias estadísticas sobre la diferencia entre dos medias en la escala logarítmica, las cuales pueden ser re-transformadas en inferencias estadísticas sobre la razón de los promedios en la escala original (Schuirmann, 1989).

b) Justificativa en relación a la farmacocinética

Westlake (1973, 1988) observó que un modelo multiplicativo es adecuado para medidas farmacocinéticas (AUC y C_{max}) en un estudio de bioequivalencia. Asumiendo que la eliminación del fármaco es de primer orden y solamente ocurre a partir del compartimiento central, la siguiente ecuación es obtenida después de una administración extravascular (oral):

$$AUC_{0-\infty} = F.D/CL = F.D/(V_d.K_e)$$

Donde:

F = fracción absorbida D = dosis administrada

F.D = cantidad del fármaco absorbido

CL = "clearance" de un voluntario dado, el cual es el producto del volumen aparente de distribución (V_d) y de la constante de velocidad de eliminación (K_e).

Lic. Oscar Ruben Vellach F.
Secretario General

22

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Por lo tanto, el uso de AUC como una medida de la cantidad del medicamento absorbido involucra un término multiplicativo (CL), el cual puede ser considerado como una función del voluntario. Por esa razón, Westlake muestra que el efecto del voluntario no es aditivo si los datos son analizados en la escala original.

La transformación logarítmica de AUC resulta en un tratamiento aditivo:

$$\text{Log AUC}_{0-\infty} = \log F + \log D - \log V_d - \log K_e$$

Argumentos semejantes se dan para $C_{\max}$.

6.2. Análisis de los datos

La construcción de tal intervalo de confianza es equivalente a la aplicación de la prueba de dos hipótesis unilaterales al 5% de nivel de significación.

Es decir, la aplicación de esta prueba asegura que, si dos productos verdaderamente difieren en más de lo que se permite por el criterio de bioequivalencia antes mencionado, no hay más de 5% de posibilidades de que ellos sean aprobados como equivalentes.

Lo anterior refleja el hecho de que lo más importante, desde el punto de vista regulatorio, es la protección del paciente contra la posibilidad de aceptar bioequivalencia si ésta no es verdadera.

Para fármacos con un rango terapéutico particularmente estrecho se puede requerir que el rango de aceptación de AUC sea más pequeño, usualmente 90-111%, lo cual deberá ser justificado clínicamente.

En el caso de algunos fármacos que presenten una farmacocinética muy variable en el organismo podría aceptarse un rango de aceptación mayor, si esto es clínicamente apropiado.

Los efectos de secuencia, de periodo y de tratamiento deben ser ensayados usando estadísticas F_r , F_p y F_t indicadas en la tabla ANOVA, respectivamente. Debe notarse que la igualdad entre tratamientos (inexistencia del efecto de tratamiento) no implica bioequivalencia entre formulaciones. La construcción del intervalo de confianza de 90% para la diferencia de las medias debe estar basada en las medias de mínimos cuadrados de los datos transformados en logaritmo y en el cuadrado medio residual de esa ANOVA. Los antilogaritmos de los límites de confianza obtenidos constituyen el intervalo de confianza de 90% para la razón de

23


Lic. Oscar Rubén Vellacich E.
Secretario General


MSc. Jorge Hiu
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



las medias geométricas entre los productos test y referencia. La conclusión de bioequivalencia media es alcanzada cuando este intervalo de confianza está comprendido entre 80 y 125%. Este método es equivalente al procedimiento de dos ensayos unilaterales correspondientes a hipótesis nula de bioinequivalencia, con nivel de significancia de 5%.

Análisis de Varianza

Usualmente, la primera etapa del análisis estadístico de los datos farmacocinéticos en estudio de bioequivalencia consiste en un análisis de varianza (ANOVA) donde se evalúan todos los factores que intervienen en el estudio, es decir, tratamientos (productos investigados), períodos, secuencias, sujetos en la secuencia y varianza residual (que incluye toda fuente de variación no conocida).

Previo a la aplicación del ANOVA a los datos del estudio se requiere haber establecido el cumplimiento de una serie de supuestos, inherentes al análisis de varianza, los que aplicándolos a los estudios de bioequivalencia se describen como sigue:

a) Aleatorización de las muestras

Significa que los sujetos elegidos para el estudio deben ser asignados al azar a las secuencias del estudio.

b) Homogeneidad de varianzas

Significa que las varianzas asociadas con los dos tratamientos, como entre los grupos secuencia, deben ser iguales o a lo menos comparables. Lo anterior se demuestra con pruebas estadísticas.

c) Aditividad (linealidad) del modelo estadístico

Significa que los efectos principales del modelo estadístico, tales como sujetos, secuencia, período y tratamiento, para un estudio cruzado estándar, deben ser aditivos.

No debe haber interacciones entre esos efectos.

Al transformar a logaritmo los parámetros farmacocinéticos se asume aditividad en el modelo.

d) Independencia y normalidad de los residuos

Significa que los residuos del modelo deben estar distribuidos normal e independientemente. En otras palabras, los datos del estudio de bioequivalencia deben tener una distribución normal.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

24

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Transformación de los datos

En general, se deben realizar transformaciones de los datos en forma previa al ANOVA, para mejorar el cumplimiento de los supuestos de esta prueba, ya que muchos datos biológicos corresponden más a una distribución logarítmica normal que a una distribución normal.

Los datos dependientes de la concentración, tales como AUC y C_{max} deben ser logarítmicamente transformados antes del análisis estadístico, para satisfacer los supuestos del análisis de varianza.

T_{max} generalmente se analiza sin transformación logarítmica.

Fuentes de Variabilidad

Antes de calcular las pruebas paramétricas se deben revisar los datos de interés en busca de fuentes de variabilidad, tal como el efecto residual.

Se debe investigar, además, la posibilidad de que existan fuentes de variabilidad que sean diferentes para los distintos productos que se están evaluando. Esto implica la investigación de:

- efecto de los periodos (o fases)
- efecto secuencia (grupo u orden)
- efecto residual o *carry-over*.
- interacción sujeto-por-producto (en los casos que sea oportuno)

7. Características importantes del estudio

Efecto de arrastre o residual (carry-over) y periodo de blanqueo o lavado (washout)

Es importante introducir los conceptos de periodo de lavado y efecto de arrastre en un planeamiento de estudio cruzado, pues tiene un gran impacto en la inferencia estadística de bioequivalencia entre formulaciones.

7.1. Efectos de arrastre o residual (carry-over effects)

El potencial para el efecto de arrastre puede ser directamente llevado a cabo examinando la concentración plasmática pre-tratamiento en el periodo 2° (y más adelante si es aplicable).

Si hay algún sujeto para el cual la concentración de pre-dosis es mayor a 5%


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

25

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



del valor de C_{max} para el sujeto en ese periodo, el análisis estadístico no debe ser realizado con los datos de ese sujeto para el periodo excluido. En el ensayo de dos periodos, esto significa remover al sujeto del análisis. El ensayo ya no será considerado aceptable si estas exclusiones resultan en menos de 12 sujetos evaluables. Esta aproximación no aplica a sustancias endógenas.

Usar un diseño cruzado para estudios de bioequivalencia permite que cada sujeto sirva como su propio control mejorando la precisión de la comparación. Uno de las suposiciones adyacentes a este principio es que el efecto de arrastre está ausente (la respuesta a la formulación administrada en un periodo particular del diseño no está afectada por formulaciones administradas en periodos anteriores) o igual para cada formulación y formulación precedente. Si los efectos de arrastre están presentes en un diseño cruzado y no son iguales, el estimado cruzado usual de $\mu_T - \mu_R$ podría estar sesgado. Una limitación de un diseño cruzado convencional de dos formulaciones, dos periodos, dos secuencias es que sólo el test estadístico disponible para la presencia de efectos de arrastre desiguales es el test de secuencia en el análisis de varianza (ANOVA). Este es un ensayo inter-individual, el cual debería esperarse tenga pobre poder discriminativo en un estudio típico de bioequivalencia. Además, si la posibilidad de efectos de arrastre desiguales no puede ser descartada, ninguna estimación no-sesgada de $\mu_T - \mu_R$ basada en la comparación intra- individual puede ser obtenida con este diseño.

Para estudios cruzados replicados, debe ser obtenido, bajo ciertas suposiciones, un ensayo intra-individual para efectos de arrastre desiguales.

Típicamente sólo los efectos de arrastre de primer orden son considerados de importancia (es decir, los efectos de arrastre, si se presentan, sólo afectan a la respuesta de la formulación administrada en el siguiente periodo del diseño). Bajo esta suposición, la consideración de los efectos de arrastre podría ser más complicada para estudios cruzados replicados que para estudios no- replicados. El efecto de arrastre podría depender no solamente de la formulación que precede al periodo en ensayo, sino también de la formulación que es administrada en el periodo en ensayo. Esto es llamado interacción *directa por arrastre*. Para un diseño cruzado replicado, un estimado intra- individual de $\mu_T - \mu_R$ no-sesgado por efectos de arrastre de primer orden puede ser obtenido, pero como un estimado podría ser impreciso, reduciendo el poder del estudio para concluir bioequivalencia.

En muchos casos, tanto para diseños cruzados replicados y no-replicados, la presencia de efectos de arrastre (residuales) en el estudio debe ser justificada. Para un estudio cruzado 2x2, la presencia de efectos residuales puede ser aceptada si los siguientes criterios son observados:


Lic. Oscar Ruben Vellacich E.
Secretario General

26

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- Es un estudio de dosis simple
- El fármaco no es una entidad endógena
- Más de un periodo de lavado adecuado ha sido permitido entre los periodos de estudio, y en los periodos subsecuentes las muestras de la matriz biológica predosificada no exhiben un nivel detectable de fármaco en ninguno de los sujetos
- El estudio cumple con todos los criterios científicos (por ejemplo, está basado en un protocolo de estudio aceptable y contiene metodología de ensayo validada)

Bajo otras circunstancias, el estudio debe ser repetido.

La posibilidad de efectos de arrastre desiguales puede también ser discontinuada para estudios de dosis múltiple, si el fármaco no es una sustancia endógena y los estudios cumplen todos los criterios científicos descritos arriba. Bajo todas las otras circunstancias, al patrocinador o solicitante se le podría solicitar considerar la posibilidad de efectos de arrastre desiguales, incluyendo una interacción *directa por arrastre*. Si hay evidencia de efectos de arrastre, los patrocinadores deben describir su aproximación propuesta en el protocolo de estudio, incluyendo los tests estadísticos para la presencia de tales efectos y procedimientos a ser seguidos. Los patrocinadores quienes sospechan que podrían ocurrir efectos de arrastre deberían conducir estudios de bioequivalencia con diseños paralelos.

El diseño de cuatro secuencias y cuatro periodos es ideal para diseños cruzados replicados, y el diseño de dos secuencias y tres periodos, para diseños replicados de tres periodos. Estos diseños están fuertemente balanceados para los efectos de arrastre, lo cual significa que cada tratamiento es precedido por otro tratamiento y por sí mismo un número igual de veces.

Con estos diseños, no se pierde eficiencia si se incluyen efectos de arrastre simple de primer orden en el modelo estadístico. Si la interacción directa por arrastre se presenta en el modelo estadístico, estos diseños no son óptimos. De hecho, el diseño TRR/RTT permite un estimado intra-individual sesgado de $\mu_T - \mu_R$ en presencia de interacción directa por arrastre. Si los efectos de arrastre, incluyendo la interacción directa por arrastre, están incluidos en el modelo estadístico, estos efectos serán parcialmente confundidos con la interacción secuencia-tratamiento en diseños cruzados replicados de cuatro y seis secuencias, no así en los diseños de dos secuencias.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

27


Lic. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



7.2. Periodo de blanqueo o lavado (washout)

El periodo de lavado es definido como un intervalo de tiempo suficientemente grande entre dos periodos de administración para que el efecto arrastre de una formulación administrada en un periodo sea eliminado hasta el próximo periodo.

Si un fármaco tiene una vida media larga o si el intervalo entre los periodos es muy corto, el efecto del mismo puede persistir después del fin del periodo de lavado (efecto de arrastre). En este caso, es necesario distinguir la diferencia entre el efecto del fármaco y los efectos de arrastre. El efecto del fármaco es aquel observado durante el periodo en el cual es administrado.

7.3. Valores atípicos (outliers)

Los valores atípicos en los estudios de bioequivalencia están definidos como datos de sujetos para una o más medidas de biodisponibilidad que son discordantes con los datos correspondientes para ese sujeto y/o para el resto de los sujetos de estudio. Debido a que los estudios de bioequivalencia son llevados a cabo usualmente como estudios cruzados, el tipo más importante de outlier de sujeto es el outlier intra-individual, donde un sujeto o unos pocos sujetos difieren notablemente del resto de los sujetos con respecto a una comparación test y referencia intra-individual. La existencia de un outlier de sujeto sin incumplir el protocolo podría indicar una de las siguientes situaciones:

i. Falla del producto

Puede ocurrir, por ejemplo, cuando un sujeto exhibe una respuesta inusualmente alta o baja para uno u otro producto debido a un problema con la unidad de dosificación administrada. Esto podría ocurrir, por ejemplo, con una forma de dosificación sostenida y/o liberación retardada que exhibe descarga de dosis o una unidad de dosificación con recubrimiento que inhibe la disolución.

ii. Interacción sujeto-por-formulación

Puede ocurrir cuando un individuo representa un número bajo en los sujetos presentes en una población general para el cual la biodisponibilidad relativa de dos productos es marcadamente diferente que para la mayoría de la población, y para los cuales los dos productos no son bioequivalentes, a pesar de que podría ser bioequivalente en la mayoría de la población.

En el caso de falla del producto, la respuesta inusual podría ser presentada tanto por el producto referencia como test. Sin embargo, para una subpoblación, incluso si la respuesta inusual es observada en el producto de referencia, podría haber preocupación por la falta de intercambiabilidad de dos productos. Por estas razones, la eliminación de outliers no se aconseja, particularmente para diseños no-replicados. Con diseños cruzados replicados,


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



el carácter de re-análisis de estos diseños debe indicar si se eliminará un outlier o no. Los patrocinadores o solicitantes pueden considerar como manipular los outliers con personal apropiado.

7.4. Discontinuidad

La aproximación de escalado mixto tiene una discontinuidad en el punto de cambio, σ_{w0} , (criterio de bioequivalencia individual) o σ_{T0} (criterio de bioequivalencia poblacional), a partir de un escalado a una constante a escalado de referencia. Por ejemplo, si el estimado de la desviación estándar intra-individual de la referencia está justo sobre el punto de cambio, el intervalo de confianza será más amplio que el límite inferior. En este contexto, el intervalo de confianza podría pasar el límite de bioequivalencia predeterminado si la estima está justo debajo del límite y podría fallar si está justo por encima. Los patrocinadores que aplican a una aproximación de bioequivalencia individual pueden utilizar tanto por escalado a la referencia o escalado a una constante a cualquier lado del punto de cambio. Con esta aproximación, los múltiples ensayos inflan el error tipo I ligeramente, a aproximadamente 6,5% pero solo sobre un pequeño intervalo de σ_{WR} (alrededor de 0,18-0,20).

8. Informe de estudio

El Informe o reporte de estudio debe reflejar todos los procedimientos del estudio y resultados de una manera precisa.

El reporte de estudio debe estar bien escrito y bien presentado. Todas las desviaciones del protocolo en el desarrollo del estudio deben ser reportados.

No debe haber discrepancias entre los resultados declarados en el informe y los datos (crudos) originales.

El informe debe cumplir con los requerimientos regulatorios según corresponda, y ser presentado en un formato estándar.

El informe debe estar aprobado (firmado y fechado) por las personas responsables.

El reporte de monitoreo y de auditoría deberían estar disponibles antes de la publicación del informe final del estudio.

8.1. Presentación de los datos

Todos los datos de concentración individual y parámetros farmacocinéticos deben ser listados por formulación junto con el resumen estadístico como la media geométrica/mediana/media aritmética, desviación estándar, coeficiente de


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

29

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

variación, mínimo y máximo. Las curvas plasmáticas individuales de concentración-tiempo deben ser presentadas en escala lineal/lineal y logarítmica/lineal. El método usado para obtener los parámetros farmacocinéticos a partir de datos crudos debe ser especificado. Debe especificarse el número de puntos de la fase terminal logo-lineal para estimar la constante de velocidad terminal (la cual es necesaria para un estimado confiable de $AUC_{0-\infty}$).

Para los parámetros farmacocinéticos que fueron sujetos a análisis estadístico, se debe presentar el estimado puntual y el intervalo de confianza del 90% para la relación entre el producto test y referencia.

Deben presentarse las tablas de ANOVA, incluyendo los test estadísticos apropiados para todos los efectos en el modelo.

El informe debe ser suficientemente detallado para permitir que la farmacocinética y el análisis estadístico pueda ser repetido, por ejemplo, deben proporcionarse los valores de parámetros farmacocinéticos para cada sujeto en cada periodo y el esquema de aleatorización.

El abandono y retiro de sujetos debe estar muy bien documentado. Si se encuentra disponible, los datos de concentración y parámetros farmacocinéticos, de tales sujetos deben ser presentados en un listado individual, sin incluirlo en el resumen estadístico.


Lic. Oscar Rubén Velázquez
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



9. Glosario

Alternativa farmacéutica

Son productos farmacéuticos con el/los mismo/s principio/s activo/s pero en diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una actividad parcial, o los cuales difieren en las formas de dosificación o concentración. Pueden o no ser bioequivalentes con respecto al medicamento de referencia.

Analito

Compuesto químico específico a ser medido en una matriz. Puede ser un fármaco intacto, una biomolécula o su derivado, un metabolito y/o un producto de degradación en una matriz biológica.

API/IFA

Toda sustancia o mezcla de sustancias, de origen natural o sintético, de efecto farmacológico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo, la adquiere. Sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo. Se considera equivalente a fármaco.

Auditoria del estudio (Ensayo) (*audit of a trial*)

Examen sistemático e independiente de las actividades y documentos generados durante la ejecución del estudio con el fin de determinar si las actividades se realizaron, se documentaron y se informaron de acuerdo con el protocolo, los procedimientos operativos estándar, las BPC, y la normativa vigente, para asegurar la veracidad y confiabilidad de los resultados. Los investigadores deben permitir que se realicen auditorías por parte de los patrocinadores e inspecciones por la Autoridad Sanitaria, proporcionando, para este propósito, acceso directo a los datos y documentos.

Auspiciante/Patrocinador /Solicitante

Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de los estudios


Lic. Oscar Rubén V. C.
Secretario General

31

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 - 1870 "

Bioequivalencia (BE)

de bioequivalencia, en todas sus etapas. Cuando el investigador inicia y asume toda la responsabilidad de un estudio, asume también el papel de patrocinador.

Bioequivalencia. Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de picos (C_{max} y T_{max}) y exposición total (área bajo la curva (AUC)), después de la administración en la misma dosis molar bajo las mismas condiciones, son similares en tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Biodisponibilidad

La velocidad y extensión al cual el ingrediente farmacéutico activo o parcialmente activo es absorbido a partir de una dosificación farmacéutica, y se vuelve disponible en el/los sitio/s de acción.

BPL/GLP

Buenas Prácticas de Laboratorio. Sistema de calidad relacionado con el proceso organizacional y las condiciones en las que estudios no clínicos son planificados, desarrollados, monitoreados, registrados, archivados y reportados.

BPC/GCP

Buenas Prácticas Clínicas. Estandarización para estudios clínicos que abarca el diseño, conducta, monitoreo, auditoría, análisis, reporte y documentación de los estudios, y que aseguran que son científica y éticamente correctos y las propiedades clínicas del producto farmacéutico (diagnóstico, terapia o profiláctica) bajo investigación están adecuadamente documentadas.

CEI

Comité de Ética

Comité de Evaluación Ética de la Investigación. Organismo independiente (junta de revisión o un comité, institucional, regional o nacional), constituido por miembros profesionales médicos, farmacéuticos y otros profesionales


Lic. Oscar Kaden Velazquez
Secretario General

32


MSc. Jorge Blou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



de la salud, cuya responsabilidad de verificar que la seguridad, integridad y derechos humanos de los sujetos participantes en un ensayo particular sean protegidos considerando la ética general del ensayo. Los comités de ética deben estar constituidos y operados de manera que sus tareas puedan ser ejecutadas sin influencia de aquellos que están conduciendo el ensayo.

Contrato

Documento, fechado y firmado por el investigador, institución y patrocinador, que establece cualquier acuerdo en materia financiera, y delegación y distribución de responsabilidades. El protocolo puede servir como un contrato cuando contiene tales informaciones y está correctamente firmado.

Consentimiento informado

La confirmación de complacencia documentada de un sujeto voluntario a participar en un ensayo particular. Tal consentimiento solamente debe ser obtenido luego de haberse dado informaciones adecuadas sobre el ensayo, incluyendo una explicación del status de la investigación, sus objetivos, beneficios potenciales, riesgos e inconvenientes, tratamiento alternativo si puede ser evitable, y los derechos y responsabilidades del sujeto en acuerdo con la revisión de la vigente Declaración de Helsinki.

Director de estudio

Persona responsable del estudio de manera general. En el estudio de bioequivalencia, es el individuo responsable de coordinar el estudio.

DNVS

Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria. Organismo nacional que administra todo el espectro de actividades reguladoras de medicamentos, incluyendo al menos todas las siguientes funciones: autorización de comercialización de nuevos productos y variaciones de productos existentes; pruebas


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

33

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



	de laboratorio de control de calidad; monitoreo de reacciones adversas a medicamentos; suministro de información sobre medicamentos y promoción del consumo racional de fármacos; buenas prácticas de fabricación (BPM), inspecciones y licencias de los fabricantes, mayoristas y canales de distribución; operaciones de cumplimiento; monitoreo de la utilización de fármacos.
Dosis	Cantidad específica de un medicamento, prescrito para ser administrado una vez o a intervalos establecidos.
Efecto de arrastre o residual (carryover)	Efecto generado por la aparición o aumento de la señal del analito o estándar interno en una muestra analizada, causada por la contaminación proveniente de la eliminación incompleta del organismo del sujeto en estudio, correspondiente al producto administrado en el periodo anterior. Se evita o minimiza con un periodo de "blanqueo" o "lavado" adecuado.
Equivalencia farmacéutica	Los productos farmacéuticos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la/s misma/s sustancia/s activa/s en la misma forma de dosificación, los cuales cumplen los mismos estándares o comparables. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia debido a que pueden contar con diferentes excipientes y/o proceso de manufactura que puede llevar a una disolución y/o absorción más rápida o más lenta de un producto farmacéutico con respecto al de referencia.
Equivalencia terapéutica/ Dos Equivalencia	Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos

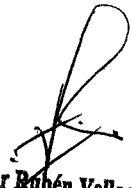
Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

34

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



	cuando se administran a los pacientes por la misma vía. Esto puede demostrarse mediante estudios de bioequivalencia apropiados.
Especialidad medicinal	Todo medicamento designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y de acción terapéutica comprobable, debidamente autorizado por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS).
Fármaco	Ingrediente farmacéutico activo. Una sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como compuesto terapéutico activo (ingrediente). Se considera equivalente a API/IFA.
Intercambiabilidad/ Sustitución	La intercambiabilidad se permite en los productos farmacéuticos que son terapéuticamente equivalentes al producto de referencia (innovador). Dos especialidades medicinales son sustituibles si se ha demostrado su equivalencia terapéutica ante la Autoridad Sanitaria Nacional.
Investigador	El investigador debe tener calificaciones y competencias de acuerdo con las leyes locales y regulaciones, además de lo demostrado por el <i>curriculum vitae</i> actualizado y otras credenciales.
Investigador principal /responsable	Dirige el estudio de Bioequivalencia de manera general, sirve de coordinador para ciertos tipos de ensayos clínicos, por ej. ensayos multicéntricos.
ISO	Organización Internacional de Estandarización.
Matriz	Medio en el cual los analitos en estudio serán cuantificados.


Oscar Rubén Vellach F.
Secretario General

35

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Matriz biológica

Material discreto de origen biológico en el cual los analitos en estudio serán cuantificados, que puede ser muestreado y procesado de manera reproducible. Ejemplos: sangre, suero, plasma, orina, heces, fluido cerebroespinal, saliva, esputo, o tejidos discretos varios.

Medicamento

Toda sustancia, natural o sintética, o combinaciones de ellas, que se destine, o que sea promocionada para la utilización en seres humanos por sus propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar las enfermedades o sus síntomas, y sustancias con efecto medicamentoso pero no promocionadas como tales. Se considera sinónimo a producto farmacéutico, especialidad farmacéutica.

Medicamento genérico /test

Producto que posee la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia, y su bioequivalencia con el producto de referencia ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad apropiados. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa son considerados como la misma sustancia activa, a menos que ellos difieran significativamente en propiedades que comprometen la seguridad y/o eficacia. Además, las formas farmacéuticas de liberación inmediata deberían ser consideradas como una sola. Pueden comercializarse con la denominación común internacional o bajo el nombre de una marca (propietario). El mismo está destinado a ser intercambiable con el producto de referencia.

Medicamento innovador /referencia

Medicamento que ha demostrado eficacia y seguridad mediante los ensayos clínicos correspondientes. Excepcionalmente, en caso


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General

36

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



de que el medicamento innovador ya no cuente con existencia en el mercado global, se podrá considerar aquel medicamento que haya demostrado bioequivalencia con respecto al primero, acompañado de justificación técnica sólida. En caso de no contarse con productos que cumplimenten alguno de los puntos mencionados anteriormente, la Autoridad Sanitaria decidirá cuál será utilizado caso por caso.

Monitor/Supervisor

Persona nombrada y responsable ante el patrocinador o el CRO para monitorear y reportar el progreso del ensayo, y realizar la verificación de los datos.

NTID

Narrow therapeutic index drug (Por sus siglas en inglés). Fármacos de estrecho rango terapéutico.

Organización de investigación contratada (CRO)

Organización científica (comercial, académica u otra) en que el solicitante debe realizar las tareas y obligaciones del estudio realizado. Cualquier transferencia debe ser definida y escrita.

Parámetros farmacocinéticos

$Ae_{(0-t)}$	excreción acumulativa urinaria de fármaco inalterado a partir de la administración hasta el tiempo t.
$AUC_{(0-t)}$	área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración hasta la última concentración observada al tiempo t.
$AUC_{(0-\infty)}$	área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración extrapolada al tiempo infinito.
$AUC_{(0-\tau)}$	AUC durante el intervalo de dosis en el estado estacionario.
$AUC_{(0-72)}$	área bajo la curva concentración plasmática a partir de la administración hasta 72h.
C_{av}	concentración plasmática promedio en estado estacionario.
C_{max}	concentración plasmática máxima.
$C_{max,ss}$	concentración plasmática máxima en el estado estacionario.
C_T	concentración plasmática en estado estacionario


Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


M.Sc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



área residual	área extrapolada ($AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)}$ $AUC_{(0-\infty)}$).
R_{max}	velocidad máxima de excreción urinaria.
t_{max}	tiempo hasta alcanzar el C _{max} .
t_{max,ss}	tiempo hasta alcanzar el C _{max,ss} .
t_{1/2}	vida media de concentración plasmática.
λ_z	constante de velocidad terminal.
Periodo	En un estudio de bioequivalencia, corresponde a cada fase de administración del medicamento en estudio (test o referencia) a un mismo grupo de sujetos.
Periodo de lavado o Blanqueo (wash out)	En un diseño de estudio cruzado, es el tiempo de espera entre administraciones de productos diferentes (test o referencia) a un mismo grupo de sujetos, de manera a evitar las interferencias entre concentraciones plasmáticas del fármaco en estudio en administraciones sucesivas.
Procedimiento operativo patrón/estándar (SOP)	Instrucciones escritas, estandarizadas, detalladas del manejo de ensayos. Proporcionan un marco general que permite la implementación y el desempeño eficientes de todas las funciones y actividades de un ensayo particular.
Producto de investigación (producto de estudio)	Cualquier producto farmacéutico o placebo siendo ensayado en un ensayo clínico.
Producto farmacéutico	Cualquier sustancia o combinación de sustancias que tiene uso terapéutico, profiláctico o de diagnóstico, o pretendido a modificar funciones fisiológicas, y se presenta en una dosis adecuada para administración a humanos. Se considera equivalente al término medicamento.
Protocolo del estudio	Un documento en el que se exponen los antecedentes, la justificación y los objetivos del ensayo y describe diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas, y condiciones bajo las cuales será realizado y gestionado. El protocolo debe estar fechado y firmado por el investigador, la institución involucrada y el patrocinador.


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

38

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



" Sesquicentenario de la Epopeya Nacional 1864 – 1870 "

	Puede también servir como un contrato.
Reporte/Informe final	Descripción comprensiva del ensayo luego de ser completado incluyendo una descripción de los métodos experimentales (incluyendo métodos estadísticos) y materiales, presentación y evaluación de los resultados clínicos, estadísticos y bioanalíticos.
SCB	Sistema de clasificación biofarmacéutica, destinada a reducir los estudios de bioequivalencia <i>in vivo</i> , es decir, representa una subrogada de la bioequivalencia <i>in vivo</i> .
Secuencia	En un estudio de bioequivalencia de diseño cruzado, corresponde a un grupo en particular de sujetos a los cuales se les administrará en una de las fases luego de un tiempo de blanqueo adecuado, el medicamento en estudio (test o referencia).
Sujeto de prueba/ voluntario	Individuo que participa voluntariamente en estudios de bioequivalencia y puede ser una persona sana o un paciente dependiendo del fármaco en estudio.
Tamaño de lote requerido	El tamaño de lote del medicamento test debe ser como mínimo 1/10 parte del lote comercial o como mínimo de 100.000 unidades.
Validación	Confirmación por ensayos y provisión de evidencia objetiva de que los requisitos específicos de una determinación son cumplidos.


Lic. Oscar Rubén Vellacón
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



APENDICE A

Determinación del tamaño de muestra

Los tamaños de muestra para bioequivalencia promedio deberían ser obtenidos usando **fórmulas publicadas**. Los tamaños de muestra para bioequivalencia individual o poblacional deberían estar basados en datos simulados. Las simulaciones deberían ser conducidas usando una situación predeterminada permitiendo que las dos formulaciones varíen como mucho un 5% en bioequivalencia promedio con varianzas iguales y cierta magnitud de interacción sujeto-por-formulación. El estudio debería tener 80 o 90 % de poder para concluir bioequivalencia entre las dos formulaciones. El tamaño de muestra depende también de la magnitud de la variabilidad y el diseño de estudio. Los estimados de varianza para determinar el número de sujetos para un fármaco específico pueden ser obtenidos a partir de literatura biomédica y/o estudios pilotos.

Las tablas 1 al 4 abajo proporcionan tamaños muestrales para un poder de 80 y 90% usando el diseño de estudio especificado, dando una selección de desviaciones estándar intra-individual (en escala logaritmo natural), desviaciones estándar inter-individual (escala logaritmo natural) e interacción sujeto-por-formulación, como es apropiado.

TABLA 1
Bioequivalencia promedio
Número estimado de sujetos
 $\Delta = 0,05$

		80% poder		90% poder	
$\sigma_{WT} =$	σ_D	2 PERIODOS	4 PERIODOS	2 PERIODOS	4 PERIODOS
0,15	0,01	12	6	16	8
	0,10	14	10	18	12
	0,15	16	12	22	16
0,23	0,01	24	12	32	16
	0,10	26	16	36	20
	0,15	30	18	38	24
0,30	0,01	40	20	54	28
	0,10	42	24	56	30
	0,15	44	26	60	34
0,50	0,01	108	54	144	72
	0,10	110	58	148	76
	0,15	112	60	150	80


Lic. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

40

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



TABLA 2
Bioequivalencia poblacional
Diseño de cuatro periodos (RTRT/TRTR)
Número estimado de sujetos
 $\epsilon_P = 0,02; \Delta = 0,05$

OWR= OWT	ÖBR= ÖBT	80% poder	90% poder
0,15	0,15	18	22
	0,30	24	32
0,23	0,23	22	28
	0,46	24	32
0,30	0,30	22	28
	0,60	26	32
0,50	0,50	22	28
	1,00	26	34

Los resultados de bioequivalencia poblacional son aproximados a partir de estudios de simulación (1.540 simulaciones para cada combinación de parámetro), asumiendo ensayos de dos secuencias y cuatro periodos con un diseño balanceado a través de las secuencias.

TABLA 3
Bioequivalencia individual
Número estimado de sujetos
 $\epsilon_I = 0,05; \Delta = 0,05$

		80% poder		90% poder	
OWT=	ÖD	3 PERIODOS	4 PERIODOS	3 PERIODOS	4 PERIODOS
0,15	0,01	14	10	18	12
	0,10	18	14	24	16
	0,15	28	22	36	26
0,23	0,01	42	22	54	30
	0,10	56	30	74	40
	0,15	76	42	100	56
0,30	0,01	52	28	70	36
	0,10	60	32	82	42
	0,15	76	42	100	56
0,50	0,01	52	28	70	36
	0,10	60	32	82	42
	0,15	76	42	100	56



Los resultados de bioequivalencia individual son aproximados a partir de estudios de simulación (5.000 simulaciones para cada combinación de parámetro). Los diseños usados en las simulaciones son RTR/TRT (3 periodos) y RTRT/TRTR (4 periodos) asumiendo ensayos de dos secuencias y cuatro periodos con un diseño balanceado a través de las secuencias.

Mientras que los tamaños muestrales arriba asumen desviación estándar igual intra-individual, los estudios de simulación para diseños de 3 o 4 periodos revelan que si $\Delta = 0$ y $\sigma_{WT2} - \sigma_{WR2} = 0,05$, los tamaños de muestra dados serán tanto con poder de 80 o 90% para estos estudios.

Para mantener la consistencia de que se sugiere un mínimo de 12 sujetos en todos los estudios de bioequivalencia, en el caso de que $n = 10$ proporcionado con poder de 80% debe incrementarse a $n=12$.

Bioequivalencia individual
Número estimado de sujetos
 $\epsilon_1 = 0,05; \Delta = 0,10$
Con restricción en Δ ($0,8 \leq \exp(\Delta) \leq 1,25$)

		80% poder	90% poder
OWT=	σ_D	4 PERIODOS	4 PERIODOS
0,30	0,01	30	40
	0,10	36	48
	0,15	42	56
0,50	0,01	34	46
	0,10	36	48
	0,15	42	56

Los resultados de bioequivalencia individual son aproximados a partir de estudios de simulación (5.000 simulaciones para cada combinación de parámetro). El diseño usado en las simulaciones son RTRT/TRTR (4 periodos) asumiendo ensayos de dos secuencias balanceado a través de las secuencias. Cuando $\Delta = 0,05$, el tamaño de muestra permanece como en la TABLA 3. Esto es debido a que los estudios ya están diseñados para la estimación de varianza e inferencia, y por lo tanto, una restricción en la estimación puntual de Δ tiene pequeña influencia en el tamaño de muestra para pequeños valores de Δ .


Lic. Oscar Rubén Yellacich F.
Secretario General

42

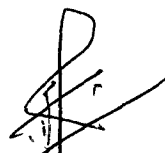
MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



FORMULARIO PSBE-00: SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

INFORMACION DEL PATROCINADOR	
Nombre o razón social	
Carácter (Laboratorio de especialidades farmacéuticas, representante de una empresa extranjera, otro -especificar -)	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal)	
Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Dirección Técnica	
Apellido y Nombre	
Registro Profesional	
Dirección Médica	
Apellido y Nombre	
Registro Profesional	
Representante legal o apoderado del patrocinador	
Apellido y Nombre	
Documento de identidad (tipo y numero)	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	

INFORMACION DEL ESTUDIO	
Título completo	
Versión del protocolo	
Centro o Laboratorio Clínico donde se realizará el estudio (Etapa Clínica)	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Representante Legal o Apoderado	
Director General del Centro de Estudios	
Fecha de última inspección por la DNVS	
Investigador Principal	
Apellido y Nombre	
Profesión/Especialidad	
Registro Profesional	
Correo electrónico	
Co-Investigador	
Apellido y Nombre	
Profesión/Especialidad	
Registro Profesional	


Lic. Oscar Ruben Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Correo electrónico	
Centro Bioanalítico donde se cuantificarán los fármacos y/o metabolitos en las muestras biológicas	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Fecha de última inspección por la DNVS	
Responsable de la etapa bioanalítica	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Registro Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	
Centro Estadístico donde se analizarán los resultados del estudio	
Nombre o razón social	
Domicilio (Calle y Número; Localidad; Código Postal)	
Teléfono/Fax	
Correo electrónico	
Fecha de última inspección por la DNVS	
Responsable de la etapa estadística	
Apellido y Nombre	
Profesión	
Registro Profesional	
Cargo	
Correo electrónico	

1.	DOCUMENTACION GENERAL	Hoja/s
1.1	Comprobante de pago del arancel correspondiente a estudios de Bioequivalencia.	
1.2	Nota de solicitud de autorización para la realización del estudio, firmada por el patrocinador, con el título completo del ensayo clínico que se propone	
1.3	Copia autenticada del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación del Fabricante del Producto que pretende demostrar Bioequivalencia. En caso que sea fabricante extranjero, debidamente legalizado o apostillado.	
1.4	FORMULARIO VPBE-00: Formas farmacéuticas sólidas. Presentación de resultados para la acreditación de la validación de procesos productivos para establecer bioequivalencia completo.	
1.5	Investigador principal y Co-Investigadores.	
1.5.1	<i>Currículum Vitae</i> acreditando su idoneidad	
1.5.2	Copias autenticadas del título profesional, registro profesional y constancias de capacitación y/o experiencia en investigación clínica	
1.6	Consentimiento firmado y fechado por el Investigador Principal del estudio y de los profesionales que participarán del mismo en el que se comprometen a respetar lo establecido en el protocolo.	
1.7	Declaración Jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar el espíritu y la letra de la declaración de	


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

2

MSe. Jorge Ilhou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



	Helsinki y actualizaciones, respetando los derechos de los voluntarios y protegiendo a los sujetos en experimentación clínica, así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.	
1.8	Copia del aviso a utilizar en medios de comunicación (si lo hubiere) para reclutar voluntarios aprobado por un Comité de Ética.	
1.9	Plan de monitoreo y equipo de trabajo involucrado en el estudio por parte del patrocinador	
1.10	Copia autenticada de la carta de autorización de la Autoridad Máxima del centro	
1.11	Copia autenticada de la carta de autorización de la autoridad del centro para la revisión del estudio por un CEI externo	
1.12	Copia de la habilitación sanitaria vigente de la institución sede del estudio. En caso de realizar las etapas clínica, bioanalítica y estadística en sedes separadas, presentar cada una de las habilitaciones correspondientes	
2. DE LOS REQUERIMIENTOS ETICOS		
2.1	Autorización por un Comité de Ética. Deberá constar la composición del mismo, nombres y firmas de los participantes en la reunión de aceptación, texto de la aceptación, fecha de la misma y vigencia, versión y fecha del protocolo y del Consentimiento Informado aceptados	
2.2	Deberá quedar claramente establecido en el Consentimiento Informado que el Patrocinador se hará cargo de todos los gastos derivados de los tratamientos que fueran necesarios efectuarle al sujeto de Investigación como consecuencia de su participación en el estudio de bioequivalencia, hasta el alta definitiva del voluntario, sin perjuicio de las demás acciones que correspondan	
2.3	Documento donde se establezcan las conductas a seguir en caso de detectarse alteraciones en el estado de salud que impidan la participación de los voluntarios en el estudio	
2.4	Modelo de Consentimiento Informado según OMS, información para el voluntario, instructivo para la participación y Consentimiento de participación del voluntario con espacio para firma e identificación del Investigador, Voluntario y en caso de corresponder de un testigo en la última hoja.	

3. INFORMACION SOBRE LOS PRODUCTOS A SER ESTUDIADOS		
3.1	Producto Farmacéutico en Estudio	
3.1.1	Ingrediente farmacéutico activo (DCI, Denominación Común Internacional · Nombre Químico)	
3.1.2	Dosis	
3.1.3	Forma Farmacéutica	
3.1.4	Envase primario	
3.1.5	Nombre Comercial (si lo hubiere)	
3.1.6	Nombre del Laboratorio Elaborador	
3.1.7	Domicilio del Lugar de Elaboración	
3.1.8	Fotocopia del prospecto aprobado	
3.1.9	Protocolos de análisis, especificaciones y resultados de todos los ensayos de materias primas (de origen y local, detallando proveedores y codificación de las mismas).	
3.1.10	Protocolos de análisis, especificaciones y resultados del producto terminado	


Adc. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

3

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



	acompañado del Certificado de Análisis, incluyendo resultados de la valoración del/os ingrediente/s farmacéutico/s activo/s en el producto terminado. (La variación en el contenido de IFA entre producto test y producto de referencia no debe ser mayor a +/- 5%)		
3.2	Producto de Referencia		
3.2.1	Ingrediente farmacéutico activo (DCI, Denominación Común Internacional - Nombre Químico)		
3.2.2	Dosis		
3.2.3	Forma Farmacéutica		
3.2.4	Procedencia		
3.2.5	Nombre Comercial		
3.2.6	Nombre del Laboratorio Elaborador		
3.2.7	Domicilio del Lugar de Elaboración		
3.2.8	Número de Lote y Fecha de Vencimiento		
3.2.9	Fotocopia del prospecto del producto que se utilizará como referencia. Si el mismo se importa para el estudio, deberá estar traducido al español por traductor público nacional		
3.2.10	Número de certificado de registro sanitario, si lo hubiere.		
3.3	Fórmulas cuali-cuantitativas del producto en estudio y del producto de referencia en un cuadro como el siguiente:		
	PRODUCTO DE REFERENCIA • Fórmula unitaria y fórmula lote • Para el lote: Identificación del lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y tamaño • Forma farmacéutica • Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (con indicación de proveedores y codificación) • Excipientes (con indicación de proveedores y codificación)	PRODUCTO EN ESTUDIO • Fórmula unitaria y fórmula lote • Para cada lote: Identificación del lote, fecha de elaboración, fecha de vencimiento y tamaño • Forma farmacéutica • Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (con indicación de proveedores y codificación) • Excipientes (con indicación de proveedores y codificación)	
4. CONTENIDO DEL PROTOCOLO CLÍNICO (con la firma del patrocinador y del investigador principal en todas sus hojas)			
4.1	Título del protocolo		
4.2	Número de versión del Protocolo y fecha del mismo		
4.3	Información del IFA en sus aspectos fisicoquímicos, farmacológicos y perfil de seguridad		
4.4	Antecedentes de estudios en voluntarios sanos, si los hubiera		
4.5	Formulaciones en estudio		
4.6	Objetivos del estudio		
4.7	Diseño del estudio		
4.7.1	Tipo de diseño y justificación del tamaño de la muestra		
4.7.2	Aleatorización de los voluntarios		
4.7.3	Secuencias		
4.7.4	Período de lavado		
4.7.5	Parámetros farmacocinéticos		
4.7.6	Método de cuantificación de las muestras del estudio.		
4.7.7	Criterios de bioequivalencia según normativa vigente		
4.7.8	Análisis estadístico: metodología, pruebas, programas informáticos a		


Lic. Oscar Rubén Vellacich B.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



	utilizar. Responsable de la fase Estadística	
4.8	Metodología operativa	
4.9	Características de los voluntarios del estudio	
4.9.1	Requisitos generales	
4.9.2	Datos antropométricos	
4.9.3	Condiciones para la selección (Criterios de inclusión y exclusión)	
4.9.4	Evaluación clínica y exámenes complementarios en la selección y al finalizar el estudio	
4.9.5	Composición de la dieta que recibirán los voluntarios durante el Estudio	
4.9.6	Criterios para discontinuar o retirar un voluntario	
4.10	Muestras Biológicas	
4.10.1	Identificación	
4.10.2	Cronograma de recolección de muestras	
4.10.3	Volumen de cada muestra y volumen total a extraer	
4.10.4	Metodología de extracción (aclarar anticoagulante)	
4.10.5	Preparación	
4.10.6	Conservación	
4.10.7	Procedimientos operativos para el transporte	
4.11	Parámetros de seguridad y conducta a seguir en caso de presentarse eventos adversos.	
4.12	Provisión, almacenamiento y registro de los productos a utilizar.	
4.13	Previsiones sobre enmiendas al protocolo.	
4.14	Aspectos éticos	
4.15	Compromiso de confidencialidad	
4.16	Publicaciones	
4.17	Tratamiento de los datos	
4.18	Archivo de la documentación	
4.19	Bibliografía	
4.20	Anexos	
4.20.1	Formulario de reporte de caso (CFR) donde registre datos de cada sujeto de ensayo durante el curso del ensayo, tal como se defina en el protocolo.	
4.20.2	Hoja Amarilla (Formulario) de registro de eventos adversos del Departamento de Farmacovigilancia	
4.20.3	Resumen del estudio propuesto. Una vez finalizado el estudio se deberán presentar los resultados de todo lo detallado en el protocolo clínico.	
5. AUDITORIAS INDEPENDIENTES A LA DNVS		
5.1	Nombre o Razón Social	
5.2	Domicilio Legal (Calle y Número; Localidad; Código Postal; Teléfono, Fax, e-mail)	
5.3	Datos del monitor del estudio (Apellido y Nombre; Tipo y Documento de Identidad)	
Notas: El formulario presentado debe contener todos los campos solicitados completos (incluyendo el número de hojas de la presentación) o aclarando que puntos de la solicitud no aplican para el estudio presentado, no pudiendo eliminarse ningún campo de los mismos.		
Director técnico y representante legal del patrocinador: firma, fecha y aclaración		


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



FORMULARIO VPBE-00: FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS PARA LA ACREDITACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS PRODUCTIVOS PARA ESTABLECER BIOEQUIVALENCIA

IMPORTANTE: LA VERACIDAD DE TODOS LOS ANTECEDENTES QUE DEBEN INCLUIRSE EN ESTE FORMULARIO ES RESPONSABILIDAD DEL SOLICITANTE.

EL DIRECTOR TÉCNICO DEBE FIRMAR ESTE FORMULARIO OBLIGATORIAMENTE, SERÁ DEVUELTO SI NO CUMPLE CON ESE REQUISITO.

La documentación puede presentarse tanto en idioma español o inglés. Será necesario adjuntar la traducción respectiva, si se presenta en un idioma distinto a los antes mencionados.

El correcto ingreso de la información solicitada en este formulario es imprescindible para la evaluación, y es una condición para responder en el menor plazo posible. Los anexos se consideran solo como información complementaria.

INFORMACIÓN GENERAL
<i>Campos obligatorios comunes a todo tipo de validación</i>
Solicitante:
Dirección Técnica:
Nombre Apellidos
Responsable del proceso de fabricación:
Responsable de las validaciones:
Nombre Apellidos
Nombre del producto farmacéutico:
Nombre del principio(s) activo(s):


Lic. Oscar Rubén Vellacich K.
Secretario General

1

MSc. Jorge Illiou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



Liberación del principio activo: Marcar con una X según corresponda				
A) ☐ Liberación convencional B) ☐ Liberación modificada				
B.1) Tipo de liberación modificada del principio activo:				
B.2) Sistema de liberación del principio activo (Ejemplo: matriz hidrofílica, matriz lipofílica, etcétera):				
Número de Registro Sanitario (si aplica):				
Laboratorio fabricante:				
Nombre dirección ciudad país				
Tamaño de lote validado (kg y unidades):				
Tipo de validación:				
Lotes usados para acreditar la validación	Código del lote	Fecha inicio de fabricación	Versión de la planilla de fabricación	Fecha de análisis de producto terminado
1.				
2.				
3.				
Biolote/lote bioexención				
Identificación del Protocolo de validación		Código documento	Fecha aprobación	
Identificación del Informe de validación		Código documento	Fecha aprobación	

DOCUMENTOS QUE DEBEN ACOMPAÑAR LA SOLICITUD	Página
Comprobante de pago de arancel correspondiente a la Solicitud de Estudios de Bioequivalencia (BE) para establecer la Bioequivalencia	

1.1 Validación

Se solicita adjuntar planilla de fabricación del biolote.

1.1.1 Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

Identificación de la Agencia reguladora (país) que emite GMP	
Nombre	País
N° certificado GMP	


Lic. Oscar Rubén Venancio A.
Secretario General

²
MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

Dirección de la planta inspeccionada	
Fecha de emisión GMP	
Vigencia del certificado	

NOTA: Si la fabricación del biolote no está cubierta por la vigencia del certificado GMP, deberá presentar otro certificado GMP que cubra el periodo de fabricación respectivo.

- 1.1.2 **Certificado de Registro Sanitario (CRS) vigente.** (Debe acreditar que el producto está registrado en el país regulado por la agencia que autoriza el certificado GMP y que su fórmula cuali-cuantitativa es la misma que la del producto que se trae a Paraguay).

Agencia reguladora que emite CRS:		
Nombre País		
N° certificado CRS		
Planta de fabricación registrada en CRS:		
Nombre País		
Fecha de emisión CRS		
Vigencia del certificado CRS		
¿Se comercializa el producto en el país que emite certificado GMP?	SI/NO	Indique país de comercialización
¿Misma fórmula cuali-cuantitativa? (SI/NO)		

- 1.1.3 Si la vigencia del CRS no cubre la fabricación del biolote, deberá adjuntar además una planilla de fabricación de un lote actual.

Planilla de fabricación actual

Código Lote	
Fecha de fabricación	
Dirección planta de fabricación	

2 Acreditación de la Validación del proceso productivo.

- 2.1 **Sistemas de Apoyo Crítico.** (Completar la siguiente tabla con la información requerida, además debe adjuntar la documentación que avale dicha información. En caso de contar con certificado GMP emitido por la autoridad sanitaria nacional DNVS con fecha anterior a la fabricación de los lotes validados, adjunte dicho certificado).


Lic. Oscar Rubén Vellaco
Secretario General

3

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

Calificación de sistemas de apoyo crítico	Código informe de Calificación de desempeño (PQ)	Fecha de aprobación de calificación (PQ) previa a la producción de los lotes para la validación	Periodo de vigencia del informe de calificación de desempeño (PQ)	Fecha de último mantenimiento previo a la producción de lotes validados
HVAC				
Agua purificada				
Agua estéril				
Aire comprimido				
Gases (N ₂)				

2.2 **Validación de Limpieza.** (Completar la siguiente tabla con la información requerida, además debe adjuntar la documentación que avale dicha información).

	Código informe	Fecha de aprobación del informe previa a la producción de los lotes para la validación	Periodo de vigencia del Informe
Protocolo de validación de limpieza			
Informe de validación de limpieza			

2.3 **Metodología Analítica.** (Completar la siguiente tabla para cada metodología utilizada, además adjuntar documentación que respalde dicha información).

	Código informe	Fecha de aprobación del informe previa a la producción de los lotes para la validación	Periodo de vigencia del informe
Informe validación de método valoración			
Informe validación de método disolución			
Informe validación método uniformidad de contenido			

NOTA: Para formas farmacéuticas de liberación modificada adjuntar la metodología analítica del test de disolución realizado para verificar el tipo de liberación.


Lic. Oscar Kubén Vellach E.
Secretario General


MSc. Jorge Irua
Jefe de Dpto. Biotfarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

2.4 **Equipos de fabricación.**(Indicar en la siguiente tabla los equipos utilizados en la fabricación de los lotes para la validación).

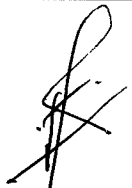
Equipos de fabricación	Código de Informe de calificación de operación (OQ)	Fecha de aprobación del Informe previa a la producción de los lotes para la validación	Periodo de vigencia del Informe	Fecha de mantenimiento y/o calibración efectuada previo a la producción de lotes validados

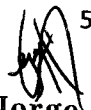
2.5 **Equipos de control de procesos.** (Indicar en la siguiente tabla los equipos de control de procesos utilizados en la fabricación de los lotes para la validación).

Equipos de control de procesos	Código del Informe de calificación de operación (OQ)	Fecha de aprobación del Informe previa a la producción de los lotes para la validación	Periodo de vigencia del Informe	Fecha de mantención y/o calibración efectuada previa a la producción de lotes validados

2.6 **Instrumentos y equipos de control de calidad.** (Indicar en la siguiente tabla los instrumentos utilizados en la fabricación de los lotes para la validación).

Instrumentos y equipos de control de calidad	Código del Informe de calificación de desempeño (PQ)	Fecha de aprobación del Informe previa a la producción de los lotes para la validación	Periodo de vigencia del Informe	Fecha de mantenimiento y/o calibración efectuada previa a la producción de lotes validados


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

⁵
MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- 2.7 **Diagrama de flujo del proceso.** (Indicar en la siguiente tabla según corresponda si el diagrama de flujo se encuentra en el protocolo de validación y/o informe de validación. Debe presentar documentación que respalde dicha información).

	SI	NO	Dónde
Adjunta diagrama de flujo del proceso			

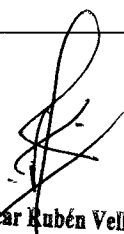
NOTA: Para formas farmacéuticas de liberación modificada, el diagrama de flujo del proceso deberá indicar la(s) etapa(s) en dónde se incluye el/los excipiente(s) encargado(s) de modificar la liberación del principio activo.

- 2.8 **Análisis de riesgo.** (Indicar en la siguiente tabla si presenta análisis de riesgo en el protocolo y/o informe; luego de acuerdo a la evaluación de riesgo indicar la etapa crítica y característica de calidad correspondiente, para así controlar los puntos críticos. Ejemplo: uniformidad de contenido, dureza, friabilidad, valoración, disolución, etc.).

Presenta análisis de riesgo (¿Dónde?)	Protocolo	Informe
Etapa Crítica de acuerdo a evaluación de riesgo	Atributos de calidad involucrado	

Para formas farmacéuticas de liberación modificada completar la siguiente tabla:

Etapa crítica en la fabricación para la liberación del principio activo, de acuerdo a evaluación de riesgo	Atributos de calidad involucrados


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



- 2.9 **Plan de muestreo descrito en protocolo.** (Detallar en la siguiente tabla el plan de muestro que se llevó a cabo en el proceso de fabricación de los lotes usados para la validación, ¿Dónde, cómo y cuándo?).

Etapas críticas	Locación de muestreo	Cómo realizó muestreo	Frecuencia de muestreo

- 2.10 **Criterios de aceptación.** (Indicar en la siguiente tabla los análisis realizados en cada etapa crítica con sus respectivos criterios de aceptación).

Característica Crítica	Criterio de aceptación

- 2.11 **Documentación de desviaciones del proceso.** (Completar la siguiente tabla solo en caso que exista desviación en el proceso, adjuntar documentación correspondiente).

Desviaciones de proceso	Documentación


Lic. Oscar Rubén Venancio
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

3 Requisitos Regulatorios

3.1 **Fórmula cuali-cuantitativa y especificaciones de producto terminado.** (Para registros en trámite en la siguiente tabla sólo complete las columnas referentes a la fórmula descrita en los lotes validados).

Importante: La última fórmula aprobada del registro sanitario debe ser idéntica a la fórmula declarada en los lotes que se usaron para la validación, incluyendo los solventes utilizados y luego eliminados del proceso, excipiente de ajuste y grado técnico de excipientes. Si no cumple con este requerimiento la solicitud será rechazada.

Componentes de la fórmula descrita en Resolución vigente del registro sanitario	Función en la formulación	Cantidad (mg, g o Kg)	Componentes de la fórmula descrita en los lotes validados	Cantidad (mg, g o Kg)

3.2 **Materias primas.** (Indicar en la siguiente tabla el listado de materias primas para cada uno de los lotes usados para la validación con su respectivo lote, N° certificado de análisis, fecha de vencimiento, fabricante, certificado de análisis del fabricante y calificación del proveedor. Además, debe adjuntar los antecedentes y certificados que respalden la información emitida).

Materia prima (nombre, grado técnico y viscosidad)	N° de lote MP	Código certificado de análisis MP local	Fecha del re-análisis MP	Fabricante MP	Código certificado de análisis de origen MP	Estatus de calificación del proveedor

NOTA: Indicar la viscosidad sólo en aquellos casos en que esta sea necesaria para lograr la correcta determinación de la materia prima utilizada.

3.3 **Estabilidad.** (Complete la siguiente tabla. Debe adjuntar la documentación respectiva).

Importante: Sólo aplica cuando los lotes usados para la validación han sido sometidos a estudio de estabilidad.

	SI	NO
Se sometieron los lotes de validación a estudios de estabilidad.		


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

8

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.

3.4 Validación del acondicionamiento del producto.

Importante: Complete la siguiente tabla solo en caso de contar con la validación de acondicionamiento primario.

Documento	Código documento	Fecha aprobación documento
Protocolo		
Informe		

COMPROMISO DEL DIRECTOR TECNICO Y REPRESENTANTE LEGAL:

1.- Declaro bajo juramento que los datos suministrados en el presente formulario, así como los antecedentes acompañados, son verdaderos e íntegros.

Firma Director Técnico

Representante legal

Fecha: ____/____/____.



Lic. Oscar Rubén Vellacich

Secretario General



MSc. Jorge Iliou

Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia

D.N.V.S.



CONTROL DE CAMBIOS			
DE	A	FECHA	CAMBIO EFECTUADO
Versión 00	Versión 00	22-12-17	Elaboración del documento.


Lic. Oscar Rubén Vellacich K.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



FORMULARIO PRBE-00: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

1.	CONTENIDO DEL PROTOCOLO CLINICO según ANEXO 2	
2.	CONTENIDO DEL PROTOCOLO BIOANALITICO	
2.1	Centro bioanalítico	
2.2	Índice de contenido	
2.3	Glosario	
2.4	Informe del Método bioanalítico según ANEXO 3 de la Guía técnica para la realización de los estudios de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia de Medicamentos. Deberá incluir lo siguiente:	
2.4.1	Número de protocolo, versión, fecha	
2.4.2	Técnica bioanalítica (Describir de forma resumida el método utilizado y el sistema de detección)	
2.4.3	Condiciones cromatográficas (bomba, detector, columna, temperatura de inyección, temperatura de columna, velocidad de flujo, tiempo corrida, tiempo de retención de analito, tiempo de retención de estándar interno, fase móvil, modo de elución, volumen de inyección, adquisición de datos)	
2.4.4	Descripción de todos los equipos destinados a la cuantificación	
2.4.5	Descripción de todos los reactivos y materiales utilizados en la cuantificación	
2.4.6	Matriz biológica	
2.4.7	Anticoagulante	
2.4.8	Tratamiento de las muestras -Tipo de extracción	
2.4.9	Identificación del Analito del estudio	
2.4.10	Estándar interno	
2.4.11	Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración y controles de calidad. Informar detalles de preparación, concentraciones, condiciones de almacenamiento (si es aplicable), pruebas realizadas.	
2.4.12	Aptitud del sistema	
2.5	Patrones de referencia (identificación, número de lote, fecha de vencimiento, nombre y dirección del fabricante, pureza, certificados de análisis, estabilidad y condiciones de almacenamiento)	
2.6	Validación método bioanalítico. Debe presentarse protocolo e informe incluyendo lo siguiente:	
2.6.1	Cronograma de validación indicando los atributos ensayados por día de validación	
2.6.2	Plasmas blancos utilizados durante la validación (Indicar origen, identificación conservación, uso)	
2.6.3	Preparación de solución patrón, soluciones de trabajo, estándares de calibración, controles de calidad (bajo, medio, alto) y control de calidad de la dilución. Informar cantidad de replicados preparados y concentración, datos crudos de pesadas, fecha de preparación, detalles de preparación, condiciones de almacenamiento empleadas previas a sus análisis, cumplimiento o desvíos de POS.	
2.6.4	Registros de verificación inicial de preparación de soluciones y/o estándares de calibración - controles de calidad	


Lic. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General

1

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



2.6.5	Requisitos completos de movimiento de soluciones y/o estándares de calibración - controles de calidad en freezer/heladera durante todos los días de validación	
2.6.6	Selectividad (Indicar Identificación de las muestras analizadas, Resultados y conclusiones)	
2.6.7	Contaminación (efecto Carry Over)	
2.6.8	Curva de calibración (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Número de niveles de estándares de calibración; Número de curvas analizadas; Rango lineal; Análisis estadístico de linealidad, modelo de regresión y datos descriptivos - pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación, valores cuantificados de los estándares de calibración con porcentajes de desvíos respecto a valores nominales; Conclusiones; Descarte de datos)	
2.6.9	Exactitud y Precisión (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (CC) – Número de replicados; Resultados y conclusiones; Descarte de datos; Precisión Intra-día e Inter-día ; Exactitud Intra-día e Inter-día)	
2.6.10	Límite inferior de cuantificación - LLOQ - (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentración - Número de replicados; Precisión Intra-día e Inter-día; Exactitud Intra-día e Inter-día; Resultados y conclusiones, Descarte de datos)	
2.6.11	Integridad de la dilución (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad diluidas, Número de veces que son diluidas; Factor de dilución; Número de replicados; Resultados y conclusiones)	
2.6.12	Recuperación (Indicar Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de analito y de estándar interno - Número de replicados; Recuperación del analito (%); Recuperación del estándar interno (%) · Resultados y conclusiones)	
2.6.13	Efecto matriz - <i>Presentar los siguientes datos sólo para métodos de espectrofotometría de masas.</i> (Indicar Identificación de muestras analizadas; Fecha de preparación de las muestras; Concentraciones de las muestras de control de calidad (CC) - Número de replicados; Efecto matriz para todas las concentraciones CC; Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones CC; Coeficiente de variación del Efecto matriz normalizado por el estándar Interno, para todas las concentraciones CC; Resultados y conclusiones)	
2.6.14	Estabilidad de la solución stock y soluciones de trabajo (Indicar Solvente utilizado; Concentraciones - Número de replicados; Fecha de Solvente utilizado; Fechas y horas de inicio y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones)	
2.6.15	Estabilidad a corto plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (CC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo· Período de estabilidad; Resultados y conclusiones)	
2.6.16	Estabilidad en las condiciones de análisis - autoinyector - (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (CC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Período de estabilidad; Resultados y conclusiones)	


Dr. Oscar Rubén Vellacich R.
Secretario General

2

MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



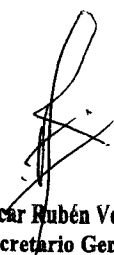
2.6.17	Estabilidad durante los ciclos de congelado-descongelado (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (CC) – Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fecha y hora de extracción de las muestras; Fechas y horas de inicio y finalización de los ciclos de congelado-descongelado; Condiciones del ensayo; Periodo de estabilidad - Número de ciclos por muestra-; Resultados y conclusiones)	
2.6.18	Estabilidad a largo plazo en la matriz biológica (Indicar Concentración de las muestras de control de calidad (CC) - Número de replicados; Fecha de preparación de las muestras; Fechas y horas de inicio, extracción de las muestras y finalización del ensayo; Condiciones del ensayo; Periodo de estabilidad; Resultados y conclusiones). <i>(Si el ensayo de estabilidad a largo plazo no se ha finalizado, deberá presentarse antes de la aprobación de los resultados del estudio)</i>	
2.6.19	Tablas de cálculos y resultados para cada atributo de validación	
2.6.20	Comentarios	
2.6.21	Conclusiones de la validación	
2.7	Cromatogramas	
2.7.1	Secuencia cromatográfica de inyección correspondiente a cada serie analítica o día de validación	
2.7.2	Serie completa de los cromatogramas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha y hora de análisis, concentración calculada, parámetros (analito y patrón interno), relación de los parámetros (analito / patrón interno), tiempos retención (analito y patrón interno). Los cromatogramas deben estar impresos en una escala apropiada que permita la verificación visual de la forma de integración del pico. <i>(Indicar la ubicación de los cromatogramas dentro de la información presentada)</i>	
2.7.3	Reporte final de las series analíticas de validación, con los siguientes datos: identificación de la serie analítica, identificación de la muestra, fecha, hora, concentración nominal, tiempos de retención (analito y patrón interno), parámetros (analito y estándar interno), relación de los parámetros (analito / estándar interno), concentración calculada, % de valor nominal o desvío, parámetro de integración, registro de modificación y de exclusión.	
2.7.4	Para los casos de reintegración: Cromatogramas originales y reintegrados. Identificación de la muestra y corrida, valor inicial y reintegrado, razón de la reintegración y método utilizado.	
2.7.5	Programas utilizados para la determinación de las áreas de los picos (Indicar nombre, licencia y versión)	
2.8	Validación Parcial (Este ítem corresponde si se efectúan validaciones parciales posteriores a la validación inicial del método bioanalítico, presentar la documentación correspondiente explicando la razón de su realización)	
2.9	Anexos	
2.9.1	Bibliografía	
2.9.2	Certificados de análisis de los patrones de analito y estándar interno	
2.9.3	Procedimiento Operativo Estándar del método analítico: debe describir la metodología en detalle (versión vigente al momento de la validación)	
2.9.4	Procedimiento Operativo Estándar para preparación, almacenamiento y criterios de aceptación de las soluciones stock, estándares de calibración, muestras de control de calidad, estándares de dilución y soluciones de referencia (versión vigente al momento de la validación)	


Lic. Oscar Rubén Velázquez
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



2.9.5	Procedimiento Operativo Estándar para realización de los ensayos de validación y criterios de aceptación de los resultados (versión vigente al momento de la validación)	
2.9.6	Procedimiento Operativo Estándar para recepción, rotulado y almacenamiento de las muestras hasta su análisis por el laboratorio bioanalítico (versión vigente al momento de la validación)	
2.9.7	Procedimiento Operativo Estándar para la cuantificación de las muestras de voluntarios del estudio in vivo - Aplicación del método bioanalítico (versión vigente al momento de la validación)	
2.9.8	CD conteniendo un Excel con datos crudos de la totalidad de las secuencias de cuantificación de todos los parámetros de validación, que incluya identificación de la secuencia, nombre de la corrida, área de analito, área de estándar interno, relación de áreas, concentración hallada para las muestras analizadas	
3	Informe Estadístico según ANEXO 4	
Notas: El formulario presentado debe contener todos los campos solicitados completos (incluyendo el número de hojas de la presentación) o aclarando que puntos de la solicitud no aplican para el estudio presentado, no pudiendo eliminarse ningún campo de los mismos. La documentación correspondiente al protocolo bioanalítico respecto a datos crudos para los cálculos de concentración debe presentarse adicionalmente en versión electrónica (Excel) para todos los parámetros de validación.		
Representante del patrocinador: firma, fecha y aclaración		


Lic. Oscar Rubén Vellacich
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ANEXO 5

Listado de principios activos que requieren demostración de bioequivalencia		
Principio activo	Nombre comercial del producto referencia	Titular
Ácido Valproico	Valcotte cápsulas / Depakene cápsulas blandas	Abbott
Atorvastatina	Lipitor comprimidos recubiertos	Pfizer
Carbamazepina	Tegretal comprimidos	Novartis
Clopidogrel	Plavix	Sanofi Aventis
Diclofenaco	Cataflam grageas	Novartis
Enalapril	Vasotec comprimidos	Merck Sharp & Dohme
Furosemida	Lasix comprimidos	Sanofi Aventis
Hidroclorotiazida	Diurex	Bagó
Ibuprofeno	Nurofen comprimidos recubiertos	Reckitt Benckiser Healthcare Limited
Ketoprofeno	Profenid cápsulas	Sanofi Aventis
Losartán	Cozaar comprimidos recubiertos	Merk Sharp & Dohme
Metformina	Glucophage comprimidos recubiertos/Glaformil 500/850 comprimidos recubiertos	Roche
Omeprazol	Losec/Zocap	Mylan Pharmaceuticals
Tacrolimus	Prograf cápsulas	Janssen
Warfarina	Coumadin	Bristol-Myers

1


Ldc. Oscar Rubén Vellacich F.
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.



ANEXO 6

Listado de principios activos de estrecho margen terapéutico		
Ácido Valproico	Valcotte cápsulas / Depakene cápsulas blandas	Abbott
Carbamazepina	Tegretal comprimidos	Novartis
Carbonato de Litio	Eskalit SR	GlaxoSmithKline
	Theralite	Sanofi Aventis
Ciclosporina	Sandimmun neoral cápsulas blandas	Novartis
Digoxina	Lanoxin comprimidos	Concordia Pharmaceuticals Inc
Levotiroxina	SYNTHROID comprimidos	Abbott
Metotrexato	Metotrexato comprimidos	Pfizer
Oxcarbazepina	Trileptal	Novartis
Tacrolimus	Prograf cápsulas	Janssen
Teofilina	THEO DUR	Astrazeneca
Warfarina	Coumadin	Bristol-Myers


Lic. Oscar Rubén Veliacica
Secretario General


MSc. Jorge Iliou
Jefe de Dpto. Biofarmacia
y Bioequivalencia
D.N.V.S.