

00524
195



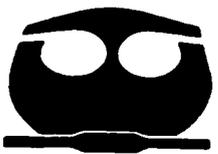
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PARAMETROS ANALITICOS CONSIDERADOS EN LA
EVALUACION DE GENERICOS INTERCAMBIABLES EN
MEXICO

TRABAJO ESCRITO VIA CURSO DE EDUCACION CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A ,
MARTHA ANGELICA ZUÑIGA CORTES



EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO D.F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente Prof. Georgina M. Maya Ruiz

Vocal Prof. María del Socorro Alpizar Ramos

Secretario Prof. Pedro Salvador Valadez Eslava

1er suplente Prof. Raúl Lugo Villegas

2do suplente Prof. Zoila Nieto Villalobos

Sitio donde se desarrolló el tema:

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química.

Nombre completo y firma del asesor del tema:

Georgina M. Maya Ruiz
QFB. Georgina Margarita Maya Ruiz

Nombre completo y firma del sustentante:

Martha Angélica Zúñiga Cortés
Martha Angélica Zúñiga Cortés

Autorizo a la Dirección General de
UNAM a difundir en formato electrónico
contenido de mi trabajo rec

NOMBRE: Martha Angélica
Zúñiga Cortés

FECHA: 29 mayo 2003

FIRMA: *Martha Angélica Zúñiga Cortés*

DEDICATORIAS

A Dios. Gracias por tu amor y bondad. Gracias por darme la capacidad y oportunidad de seguir adelante en mi camino.

*A mis padres Carlos y Angela, porque gracias a ellos, a su amor, su confianza, su invaluable ayuda, hoy estoy mas cerca de cumplir una de mis metas y como siempre, ustedes están a mi lado, en todo momento. Con todo mi amor:
¡Muchas Gracias!*

A mis hermanos Carlos y Cristina, gracias por su gran apoyo y su cariño, por formar una parte tan especial en mi vida.

A mi esposo Ezequiel por el gran apoyo que me ha brindado para llegar a este momento y por el especial amor que nos une, el cual nos ha ayudado a seguir adelante juntos, gracias por las dos razones que me has dado para amarte más.

Con todo mi amor a mi pequeña Karla y al bebe por llegar, porque ustedes son el motor que me impulsa a seguir adelante, porque el amor que siento por ustedes es tan grande, que quisiera darles lo mejor de la vida y mi vida misma, si fuera necesario.

A mis amigos que me ayudaron a la realización de esta meta, gracias por su interés y por su valioso tiempo y sobre todo por su sincera amistad.

A la QFB. Georgina Maya Ruiz, muchísimas gracias por el apoyo y tiempo dedicado a este trabajo, por su experiencia aportada, sus acertadas sugerencias y su gran disposición para ayudarme

A los miembros del jurado, gracias por su valioso tiempo y sus aportaciones a este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente a la Facultad de Química, porque al abrirme sus puertas me otorgo la gran oportunidad de obtener una auténtica formación como profesionalista

ÍNDICE

Capítulo		Página
I	Objetivo	7
II	Introducción	8
II.1	Antecedentes	8
II.2	Aprobación de un Genérico Intercambiable	9
III	Generalidades	13
III.1	Requisitos generales para las pruebas	13
III.2	Criterio de las pruebas	14
III.2.1	Prueba A	14
III.2.2	Prueba B	15
III.2.3	Prueba C	15
IV	Perfiles de Disolución	17
IV.1	Requisitos para la evaluación de Disolución	18
IV.2	Validación del método analítico	19
IV.3	Evaluación de perfiles de disolución	20
IV.4	Informe	23
V	Requisitos para realizar pruebas de Bioequivalencia en humanos	25
V.1	Protocolo	25
V.1.1	Selección de voluntarios	25
V.1.2	Diseño experimental	25
V.1.3	Toma de muestras	26

V.1.4	Tiempos de muestreo	27
V.2	Estudios de excreción urinaria	27
V.2.1	Realización del estudio	28
V.2.2	Análisis de datos y estadística	29
V.2.2.1	Diseño y consideraciones estadísticas para el Tamaño de la muestra	29
V.2.2.2	Estadística descriptiva	29
V.2.2.3	Modelo estadístico	30
V.3	Informe	31
VI	Criterios y requisitos para el análisis químico de muestras biológicas de una prueba de bioequivalencia	32
VI.1	Validación de los métodos analíticos	32
VI.2	Informe de la validación del método analítico	33
VI.3	Muestras biológicas	33
VI.4	Análisis químico de muestras biológicas	34
VI.5	Informe y evaluación del análisis químico de las muestras biológicas	34
VII	Conclusiones	36
VIII	Glosario	37
IX	Bibliografía	39

I. OBJETIVO.

Definir los requisitos que debe cumplir un medicamento para hacerse acreedor a la Denominación de Medicamento Genérico Intercambiable.

Establecer los requisitos necesarios para que un laboratorio logre la denominación GI para un medicamento ante la autoridad correspondiente: Secretaría de Salud, siguiendo los criterios descritos en la Norma NOM-177-SSA1-1998.

Conocer los fundamentos en base a los cuales se determinan las pruebas que deben aplicarse a las especialidades farmacéuticas susceptibles a incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

Establecer los lineamientos a seguir para conservar el registro de Genérico Intercambiable.

Justificar la presencia de Medicamentos Genéricos Intercambiables en México.

II. INTRODUCCIÓN.

II.1 ANTECEDENTES

Los medicamentos desempeñan una función esencial en el tratamiento de las enfermedades, el desarrollo científico y tecnológico aplicado a los medicamentos se enfoca por un lado, al desarrollo de nuevos fármacos cada vez más específicos y eficaces y por el otro a las formulaciones que garanticen eficacia, seguridad y utilidad de los medicamentos existentes. A nivel mundial los medicamentos son cada vez más caros. Los laboratorios farmacéuticos se han preocupado por esto y han buscado formas de ofrecer calidad a costos menores. Una de ellas es la implantación de un programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables (MGI) mediante el cual de manera gradual y constante se pone a disposición del público en forma costo-oportuna, medicamentos tan seguros y eficaces como los innovadores.

El programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables es un esfuerzo realizado conjuntamente por el Gobierno Federal a través de la Secretaría de Salud y la Industria Farmacéutica, llevando como objetivo poner al alcance de la población del país medicamentos con calidad farmacopéica y acción farmacológica igual al producto innovador, pero con un costo menor.³

Los medicamentos GI se venden en las farmacias con el nombre del principio activo correspondiente a la denominación genérica del producto y se distingue por presentar tanto en el envase como en la etiqueta el logotipo GI, que los diferencia de los medicamentos de marca y del Sector Salud.

En el "Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables" se publican los Medicamentos Genéricos Intercambiables, que hasta la fecha han sido registrados ante la Secretaría de Salud por 68 laboratorios farmacéuticos y que corresponden a 154 sustancias activas, las cuales al presentarse en diversas formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones otorgan 796 opciones de venta.

En México, con la modificación de la Ley General de Salud en 1997 se sentaron las bases para que en 1998 el Reglamento de Insumos para la Salud incluyera los requisitos de incorporación de medicamentos al catálogo de genéricos intercambiables: GI, con el mismo principio activo, forma farmacéutica, concentración o potencia, vía de administración; que compruebe que sus perfiles de disolución o bioequivalencia sean los más cercanos al medicamento innovador. Finalmente en mayo de 1999, se dieron a conocer las pruebas y procedimientos a cumplir para demostrar la intercambiabilidad y ganar el distintivo GI. Por otra parte, tanto los médicos como la población en general deben estar alertas ante los medicamentos "similares" ya que estos medicamentos no han aprobado su equivalencia de comportamiento cinético ni tampoco pueden ostentar el logo GI, el cual avala y certifica la calidad del producto.

Una de las expectativas para el desarrollo de los fármacos genéricos intercambiables fue lograr el acceso a la terapia de alta calidad a un precio inferior a los productos de marca, para los profesionales de la salud representa la alternativa económica al prescribir productos con calidad certificada.

México dispone, además de los GI, de las siguientes opciones terapéuticas:

Un producto innovador es aquel que ha sido investigado, desarrollado y patentado por una compañía farmacéutica, de acuerdo con las normas vigentes en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable de 20 años, la cual es otorgada conforme a la Ley de Protección a la Propiedad Industrial en México emitida en 1991.

- a) Genéricos de marca: Son copias del innovador fabricados por compañías farmacéuticas cuando no existe o ha caducado la patente del laboratorio original, pero con marca registrada.
- b) Medicamentos del Sector Salud. Estos productos tienen las especificaciones solicitadas en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del nivel Federal y cada uno tiene su clave respectiva.
- c) Similares. Estos productos pertenecen a un campo indefinido. Los similares no cumplen con prueba alguna de bioequivalencia ante un laboratorio tercero autorizado razón por la que no son GI.
- d) Producto de venta libre. Estos productos pueden adquirirse sin receta médica en tiendas de autoservicio.

II.2 APROBACIÓN DE UN GENÉRICO INTERCAMBIABLE⁴

El medicamento innovador obtiene la patente del producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico y clínico, desarrollo de la formulación. Para que un principio activo sea patentable debe tener una estructura química característica y acompañarse de la descripción de sus propiedades farmacológicas y terapéuticas. La patente se solicita durante el desarrollo y ésta otorga la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante 20 años.

A diferencia del medicamento original, el medicamento genérico no cuenta con patente propia, (a menos que el laboratorio que posee la patente, registre su medicamento como GI) por lo que aparece posteriormente a la caducidad de la patente del fármaco innovador. El medicamento GI sigue el correspondiente desarrollo de la formulación y está sometido sólo a un desarrollo clínico simplificado, ya que se le puede aplicar la experiencia correspondiente al fármaco innovador. Esto es así porque de hecho ambos contienen el mismo principio activo, en cantidades idénticas. Debido a que entre ambos pueden existir diferencias entre los excipientes (tipo y cantidades) y en el proceso de manufactura, es obligatorio que demuestren ser bioequivalentes en un estudio específico en humanos, esto es aplicable cuando el medicamento se encuentra dentro del grupo que requiere Prueba C. Como resultado de ello se obtiene un producto que es considerado como un equivalente terapéutico, y que, por lo tanto, puede ser intercambiable con el innovador y podrá ser comercializado a un precio competitivo al poseer un costo de investigación mucho más reducido.

Los estudios de biodisponibilidad serán los que determinen y demuestren la posible equivalencia entre el fármaco genérico y el innovador de referencia.

El concepto de biodisponibilidad se refiere a la velocidad y magnitud en que un principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y queda disponible en el lugar de acción, comparan determinados parámetros de magnitud y velocidad referentes a la presencia del fármaco

en la sangre. En el primer caso es fundamental el estudio del área bajo la curva (ABC) de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo, mientras que en lo referente a la velocidad tiene especial interés la determinación de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el tiempo en que esta se alcanza (t_{máx}).

La Secretaría de Salud con fecha de 7 de mayo de 1999, emite la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para todos los establecimientos que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos⁵.

Existen dos vías para obtener la autorización de una presentación de genéricos intercambiables:

- I. Presentación adicional a un registro ya autorizado
- II. Como un registro destinado para GI

I. Requisitos para obtener una presentación de GI a un registro ya autorizado:

- a. Siempre que la especialidad farmacéutica se encuentre en el catálogo de medicamentos publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 19 de marzo de 1998 y que cuenta con 7 actualizaciones y sea susceptible de incorporarse como GI.
- b. Cumplir con la prueba de intercambiabilidad correspondiente "A", "B" ó "C"

Prueba A: cumplir con el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, con excepción de la fracción III.

Documentación requerida:

Solicitud de modificaciones a las condiciones del registro
Pago de derechos correspondientes
Proyectos de marbete de la nueva presentación GI
Copia del oficio del registro, aviso del Responsable, licencia sanitaria y últimos marbetes autorizados.

Prueba B: cumplir con el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, y para lo señalado en la fracción III deberá aplicarse la prueba de Perfil de Disolución.

Documentación requerida:

Solicitud de modificaciones a las condiciones del registro
Pago de derechos correspondiente
Proyectos de marbete de la nueva presentación GI
Copia del registro del oficio, aviso del Responsable, licencia sanitaria y últimos marbetes autorizados

Perfil de disolución realizado por un tercer autorizado.

Prueba C: cumplir con el artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, y para lo señalado en la fracción III deberá aplicarse la prueba de Bioequivalencia.

Documentación requerida:

Solicitud de modificaciones a las condiciones del registro

Pago de derechos correspondiente

Proyectos de marbete de la nueva presentación GI

Copia del registro del oficio, aviso del Responsable, licencia sanitaria y últimos marbetes autorizados

Bioequivalencia realizada por un tercer autorizado.

Requisitos para obtener una presentación de GI de un laboratorio que cuente con un medicamento innovador.

Solicitud de modificaciones a las condiciones del registro

Pago de derechos correspondiente

Proyectos de marbete de la nueva presentación GI

Copia del registro del oficio, aviso del Responsable, licencia sanitaria y últimos marbetes autorizados

Reglamento de Insumos para la Salud Artículo 75

Las especialidades farmacéuticas que deseen incorporarse al catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables deberán cumplir con los requisitos siguientes:

- I. Registro Sanitario Vigente
 - II. Que la sustancia activa, forma farmacéutica, concentración, vía de administración, especificaciones farmacopéicas sean iguales a las del medicamento innovador o de referencia.
 - III. Cumplir con las pruebas establecidas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría.
 - IV. Que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad, sean equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia.
 - V. Estar incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y en el catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel.
- II. **Requisitos para obtener el registro sanitario de un medicamento destinado para GI**
- Solicitud del registro y pago correspondiente
 - Contar con licencia sanitaria de laboratorio de medicamentos para uso humano
 - **Mostrar la información técnica y científica que demuestre:**
 - a) Identidad y pureza
 - b) Estabilidad del producto terminado
 - c) Eficacia terapéutica y seguridad
 - d) Proyecto de marbete para la presentación de GI

Si el producto es de fabricación extranjera, además requiere:

- Certificado de libre venta de la autoridad sanitaria del país de origen
- Certificado de que la empresa tiene el permiso para fabricar medicamentos y constancia de Buenas Prácticas de Manufactura
- Si no es filial o matriz, carta de presentación
- Si las pruebas de intercambiabilidad se realizan en otro país no serán aceptadas.

Control de Calidad de Medicamentos

1. Materias Primas

Información técnica que soporte identidad y pureza

- monografía y referencia bibliográfica
- técnica analítica, su validación y referencias bibliográficas
- certificados de análisis, cromatogramas, espectrogramas

2. Producto Terminado

a) Información técnica que soporte identidad y pureza

- monografía y referencia bibliográfica
- técnica analítica, su validación y referencias bibliográficas
- certificados de análisis, cromatogramas, espectrogramas
- copia de órdenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad

b) Del material de envase

- certificado de envase primario atóxico
- descripción y capacidad del envase primario y secundario
- prueba de hermeticidad

c) Estabilidad del producto terminado (NOM 073 o norma del país de origen):
acelerada y largo plazo

d) Eficacia terapéutica

e) Seguridad

Se aceptan:

- Expedientes de las investigaciones originales
- Investigaciones realizadas en México
- Investigaciones internacionales publicadas en revistas de reconocido prestigio.

III.GENERALIDADES

III.1 REQUISITOS GENERALES PARA LAS PRUEBAS¹

III.1.1 Todos los pasos involucrados en los métodos de análisis para realizar las pruebas de intercambiabilidad deben escribirse en un Procedimiento Normalizado de Operación (PNO).

III.1.2 Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría de Salud a través del área competente, el cual debe estar comercialmente disponible y vigente, y que está indicado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables.

III.1.3 Los medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica se puede realizar el estudio de bioequivalencia con una de las concentraciones y los resultados pueden ser extrapolables para las otras concentraciones, siempre y cuando exista proporcionalidad en la fórmula cualicuantitativa, se observa una farmacocinética lineal, los procesos de fabricación estén validados y su perfil de disolución sea similar, es decir, un producto que cuente con dos ó más presentaciones en la cantidad de principio activo, siempre que exista proporcionalidad (mismos excipientes y que se encuentren en un mismo porcentaje en la formulación) en la fórmula, es suficiente realizar el estudio de bioequivalencia con la concentración más alta en la que se presenta dicho producto, para después extrapolarlo a las demás concentraciones.⁶

III.1.4 El perfil de disolución o el estudio de bioequivalencia, según corresponda a las exigencias del medicamento de prueba, se debe realizar con un lote estándar de producción o bien con un lote escalado (para formas de dosificación orales sólidas un lote a escala es generalmente como mínimo un 10% de la producción completa)⁹, que asegure que no se modifique significativamente la reproducibilidad de los perfiles de disolución, cuando los lotes siguientes se elaboren de acuerdo con la NOM-059-1993, y que cuente con un certificado de aprobación conforme a la FEUM vigente.

III.1.5 En caso de realizarse la prueba de bioequivalencia se deben realizar perfiles de disolución, ambas pruebas deben llevarse a cabo con los mismos lotes del producto de prueba y de referencia.

III.1.6 Deben realizarse las pruebas de valoración y uniformidad de contenido, siguiendo los métodos descritos en la FEUM vigente, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos validados. El porcentaje de valoración promedio del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopéicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia. Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con los criterios de Uniformidad de Contenido descritos en el Método General de Análisis de Uniformidad de Dosis de la FEUM y cumplir con las especificaciones de 85.0% a 115.0% y un coeficiente de variación no mayor a 6.0%

III.1.7 Cuando el medicamento contenga más de un fármaco debe evaluarse el perfil de disolución o la prueba de bioequivalencia para cada uno de ellos.

III.1.8 Las conclusiones de pruebas de intercambiabilidad son válidas para todos los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo a la NOM-059-SSA1-1993, que incluyan la validación del proceso de producción. En caso de que el proceso de producción, equipo, calidad de los componentes y criterios de aceptación se

modifiquen significativamente, o bien, haya algún cambio significativo en la formulación, es necesario realizar nuevamente la prueba.

III.1.9 Llevar registros de recepción, uso, destino, y balance de los medicamentos de prueba y de referencia.

III.1.10 Los medicamentos de prueba y de referencia deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio.

III.1.11 Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse de acuerdo a la etiqueta y dos años posteriores a la conclusión del estudio, o hasta el vencimiento de la fecha de caducidad lo que ocurra primero.

III.1.12 Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para realizar tres veces el estudio.

III.1.13 Los métodos de análisis para evaluar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben ser adecuados para cumplir con el propósito del estudio y validarse de acuerdo a la Norma NOM-177-SSA1-1998 y demás disposiciones aplicables en la materia, así como estar aprobados por el responsable sanitario.

III.1.14 Utilizar sustancias de referencia trazables con patrones de reconocimiento nacional o internacional.

III.1.15 Registrar todos los acontecimientos que ocurran durante la realización de las pruebas.

III.1.16 Los registros deben resguardarse para evitar su alteración o deterioro, por lo menos durante tres años o un año después de la fecha de caducidad de cualquiera de los medicamentos, lo que ocurra más tarde.

III.1.17 Los instrumentos de medición deben estar calibrados.

III.2 MEDICAMENTOS GI. CRITERIOS POR LOS QUE SE DETERMINAN LAS PRUEBAS QUE DEBERÁN APLICARSELES.³

III.2.1 PRUEBA A

Medicamentos que NO REQUIEREN SOMETERSE A PRUEBAS DE DISOLUCIÓN O BIOEQUIVALENCIA, y que corresponde cumplir únicamente con calidad farmacéutica, son:³

- ❖ Soluciones acuosas parenterales en solución
- ❖ Soluciones orales
- ❖ Gases
- ❖ Medicamentos tópicos de uso no sistémico, cuya absorción no implique riesgo
- ❖ Medicamentos para inhalación en solución acuosa
- ❖ Medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.

III.2.2 PRUEBA B

Medicamentos sólidos orales, con excepción de los que se encuentren en alguno o más de los supuestos señalados en la siguiente fracción, deberán someterse a PRUEBAS DE PERFIL DE DISOLUCIÓN.

La prueba B será suficiente para sustentar la intercambiabilidad cuando el fármaco posea una alta solubilidad y permeabilidad, lo que llevará a una rápida disolución y/o exista una correlación in vitro- in vivo.

Disolución (respecto al producto): Una disolución rápida asegura que la disolución no es el paso limitante de la absorción.⁵

Solubilidad (respecto al fármaco): Una alta solubilidad asegura que la solubilidad no limita a la disolución.

Permeabilidad (respecto al fármaco): Una alta permeabilidad asegura que el fármaco en solución se absorbe completamente.

SOLUBILIDAD-PERMEABILIDAD⁶

Determinación de riesgo de problemas de bioequivalencia.

Clase I. Alta solubilidad y Alta permeabilidad: requiere Disolución a un punto y asegura la bioequivalencia en humanos. (ejemplo Propanolol, Metoprolol).

Clase II. Baja solubilidad y alta permeabilidad: requiere Perfil de Disolución, (ejemplo Naproxen, Piroxicam)

Clase III. Alta solubilidad y baja permeabilidad. La permeabilidad es el paso limitante, requiere Perfil de Disolución con 4 a 6 puntos a diferentes pH fisiológicos (correlación in vitro- in vivo)

Clase IV. Baja solubilidad y baja permeabilidad requiere forzosamente estudio de bioequivalencia.

III.2.3 PRUEBA C

Los medicamentos que deberán someterse a la PRUEBA DE BIOEQUIVALENCIA son:⁸

- ❖ Medicamentos sólidos orales con fármacos que requieran para su efecto concentraciones estables y precisas, fármacos de estrecho margen terapéutico (digoxina, warfarina).
- ❖ Medicamentos con problemas de biodisponibilidad, efecto del primer paso, metabolismo hepático mayor al 70.0%, eliminación presistémica, ventana de absorción y farmacocinética no lineal.
- ❖ Medicamentos con propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otra similares.
- ❖ Medicamentos con elevada proporción de excipientes respecto al activo, ejemplo Colchicina 1 mg Tabletas, donde el peso total de la tableta es de 100 mg.
- ❖ Medicamentos tópicos para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas.
- ❖ Antibióticos en presentación sólida para administración oral.

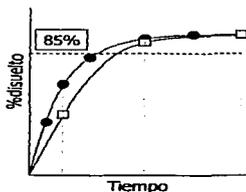
- ❖ Fármacos en combinación
- ❖ Formulaciones de liberación modificada

En el Catálogo de Medicamentos Intercambiables se encuentra señalado que prueba (A, B ó C) es necesaria para cada producto, según sus características y su aplicación.

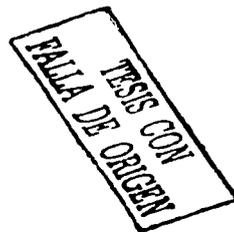
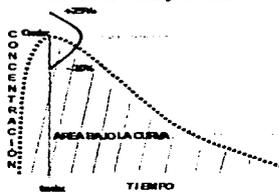


PRUEBA B PERFIL DE DISOLUCION

PERFIL DE DISOLUCION
 $f_2 \geq 50\%$

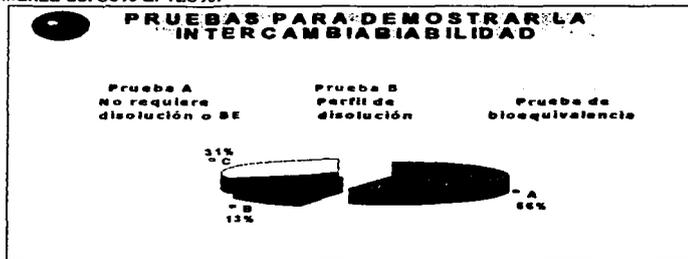


PRUEBA DE BIOEQUIVALENCIA
LC. 90% ABC y C máx



Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud (f_2), que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución entre el medicamento de prueba y el de referencia.

Un IC (intervalo de confianza) de 90.0% nos da una confiabilidad del 90.0% y un intervalo de confianza del 80% al 125%.



IV. PERFILES DE DISOLUCIÓN⁵

Los perfiles de disolución sirven como una herramienta para:

- El desarrollo u optimización de formulaciones
- Selección de formulaciones
- Control de proceso y Aseguramiento de Calidad
- Estudios de estabilidad
- Pruebas de intercambiabilidad

El perfil de disolución es una prueba in-vitro que permite caracterizar el buen desempeño de un medicamento, es una prueba simple, reproducible y discriminatoria.

Las fuentes bibliográficas pueden ser farmacopéicas y no farmacopéicas.

a) Métodos farmacopéicos

- FEUM 7^ª. Ed, Primer Suplemento, año 2000
- USP 26
- BP 2000
- Guías FDA
- Perfiles de disolución FEUM 7^ª. Ed. Pág. 1721

b) Métodos no farmacopéicos

Para diseñar la prueba de disolución deben considerarse los siguientes parámetros:

- Características fisicoquímicas del fármaco
- Solubilidad en agua y otros solventes
- Efecto del pH en la solubilidad o en la constante de ionización
- Efecto de la temperatura en la solubilidad
- Estabilidad de la solución
- Tamaño de partícula del activo
- Efecto ión común-fuerza iónica

En el diseño de la forma farmacéutica se debe considerar:

- Tableta o cápsula
- Cantidad de fármaco a liberar
- Mecanismo de disolución: inmediata, retardada o controlada
- Selección del aparato de disolución (aparato 1 ó 2)

Parámetros clave en la composición del medio de disolución:

- Composición del medio y volumen (de 500mL a 1000mL)
- Manejo de la muestra

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- Velocidad de agitación (de 50 a 100 rpm)
- Temperatura 37°C +/- 0.5°C

- Medio de disolución: HCl 0.1N a 0.001N (pH ácido)
Solución amortiguadora (pH 4 a 8)
Agua

Seleccionar las mejores condiciones para el perfil con base en:

- ❖ Máximo poder de discriminación
- ❖ Predecir comportamiento in-vivo
- ❖ Correlación in vivo-in vitro

IV.1 REQUISITOS PARA LA EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN*

a) VERIFICACIÓN Y CALIBRACIÓN DEL EQUIPO DE DISOLUCIÓN.

El equipo de disolución utilizado debe de cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el Método General de Análisis MGA 0291 de la FEUM, así como la normatividad aplicable.

Calibración física

PRUEBA	LIMITE
Vibración	Máximo 0.1 mies.
Nivelación de la base y cabezal con respecto al plano horizontal	Debe presentar una velación correcta
Circularidad de flechas y paletas	Desviación máxima de 0.125 mm
Concentricidad de las canastillas con respecto al eje de rotación	Desviación máxima de 1.0 mm
Oscilación de los ejes de agitación	Deflexión máxima de 2 mm
Equidistancia de aspas de paleta con respecto al eje de rotación	Desviación máxima 0.5 mm
Perpendicularidad de los ejes de Agitación con respecto a la base	Desviación menor a 0.76°

Calibración Química

Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación.

Tabletas desintegrantes (de Prednisona)

Tabletas no desintegrantes (de Ácido Salicílico)

b) El perfil de disolución se debe realizar con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

c) El método analítico de evaluación del perfil debe estar por escrito, revisado y aprobado antes de realizar el estudio y debe incluir:

- a) Medio de disolución
- b) Aparato utilizado
- c) Velocidad de agitación
- d) Método de análisis
- e) Tiempos de muestreo
- f) Fórmula de cálculo
- g) Con o sin reemplazo de volumen
- h) Filtración de la muestra, la interferencia por el filtro no debe ser mayor al 2.0%⁷

d) Si no existe información farmacopéica del método de disolución se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.^{1(7.2.3)}

e) Seleccionar al menos 5 tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar la curva: únicamente se tendrán dos puntos en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos en la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85.0% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

f) Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

g) El volumen extraído puede o no reemplazarse. Si no se reemplaza, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. Para efectos del cálculo debe considerarse el volumen de la alícuota extraída.^{1(7.2.6)}

IV.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO^{5,1}

El método analítico que se utilice para realizar el perfil de disolución debe estar debidamente validado, y cumplir al menos con los siguientes parámetros:

❖ Validación del sistema

Linealidad. Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero), por duplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

Precisión. De los datos de la linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

❖ **Validación del método**

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia. Si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar mediante el porcentaje de recuperación, si no se cuenta con los placebos, realizar la validación mediante el método de estándar adicionado, esto es agregar a cada medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

Linealidad. El método debe demostrar una linealidad con al menos cinco puntos (que incluya los puntos extremos excepto al cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3.0%.

Exactitud. El porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más del 3% en cada punto.

Precisión.

a) Repetibilidad. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

b) Reproducibilidad. Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como día, analista, equipo. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3%.

❖ **Estabilidad de la muestra.** Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

❖ **Selectividad.** Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

IV.3 EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN^{4,5}

Cálculo de por ciento disuelto respecto a la concentración nominal del fármaco

Calcular:

- % disuelto a cada tiempo de muestreo por unidad de dosis
- % disuelto promedio
- coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo

Graficar

- % disuelto promedio vs. tiempo
- % disuelto de cada unidad de dosificación contra tiempo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20,0% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsiguientes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f) definido en la siguiente ecuación:

$$f = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum (Rt - Pt)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

Rt= porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

Pt= porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares

Ejemplo:

PERFIL DE DISOLUCIÓN

PRODUCTO: Furosemida 40 mg tabletas

APARATO: 2 (paletas)

MEDIO: Buffer de fosfatos pH 5.8

VOLUMEN: 900 mL

VELOCIDAD: 50 rpm

TIEMPO: 60 minutos

PORCENTAJES DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE PRUEBA

	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
1	52.7	74.4	82.2	87.3	90.4
2	51.9	74.3	84.0	90.2	92.8
3	50.5	77.0	87.6	93.6	94.6
4	51.4	76.5	85.8	91.0	93.3
5	47.9	77.0	86.6	93.8	96.4
6	51.8	73.8	83.1	89.5	91.2
7	58.3	76.8	85.8	92.7	98.0
8	52.3	77.9	87.2	92.9	95.1
9	52.4	76.3	85.5	92.3	95.1
10	51.8	71.9	81.9	88.9	92.5
11	55.9	72.9	82.3	89.7	92.8
12	52.8	73.1	84.4	91.8	95.0
Promedio	52.48	75.16	84.70	91.14	93.7
Desv. Est.	2.58	1.98	2.01	2.04	1.89
C.V.	4.91	2.64	2.37	2.24	2.02

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PORCENTAJES DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA

	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
1	56.9	83.0	92.5	97.5	99.6
2	57.3	81.7	91.9	97.2	99.3
3	55.2	78.2	86.0	91.2	94.0
4	55.4	81.3	89.5	94.4	96.7
5	57.4	82.6	91.3	96.1	98.5
6	63.6	86.3	93.9	98.5	100.4
7	60.6	84.6	91.7	96.6	98.8
8	61.1	85.0	92.7	98.3	100.8
9	57.7	85.2	93.5	98.4	99.3
10	52.3	81.1	89.9	95.5	97.3
11	54.3	84.2	91.2	96.0	98.5
12	55.0	84.8	93.3	98.3	100.5
Promedio	57.23	83.17	91.45	96.5	98.64
Desv. Est.	3.20	2.30	2.19	2.12	1.91
C.V.	5.59	2.76	2.39	2.20	1.94

CALCULO DEL FACTOR DE SIMILITUD (f)

$$f = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum (Rt - Pt)^2]^{-0.5} + 100 \}$$

n = número de tiempos de muestreo = 5

$$1/n = 0.2$$

Rt-Pt= diferencia del % disuelto en el tiempo t del medicamento de referencia (Rt) menos el % disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba(Pt).

n	Rt-Pt	(Rt-Pt) ²
1	4.76	22.64
2	8.01	64.13
3	6.75	45.56
4	5.36	28.71
5	4.87	23.77

SUMATORIA= 184.82

$$1 + (1/n) \cdot \text{sumatoria} = 37.96$$

$$1 + 0.2 \cdot 184.82 = 37.96$$

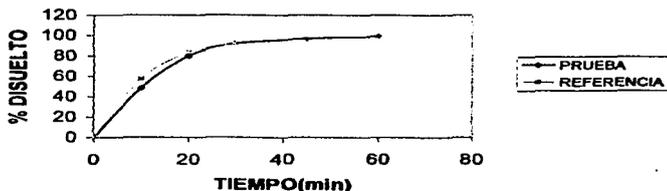
$$(37.96)^{-0.5} \cdot 100 = 16.23$$

$$50 \cdot \log 16.23 = 60.52$$

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

Perfil de Disolución

Tiempo	0	10	20	30	45	60
Prueba	0	48.27	79.75	91.90	96.63	99.12
Referencia	0	57.23	83.17	91.45	96.50	98.64



IV.4 INFORME¹⁻⁵

El informe de la comparación de los perfiles de disolución, debe incluir lo siguiente:

Descripción de los medicamentos

Denominación Común Internacional (DCI)
Denominación Genérica
Denominación Distintiva
Forma farmacéutica
Dosis
Número de lotes
Fecha de caducidad
Fabricantes

Condiciones de la prueba

Aparato
Medio de disolución
Velocidad de agitación
Temperatura del medio
Tiempos de muestreo
Volumen de la alícuota tomada, indicando si hay o no reposición del medio.

TESTES CON
PALLA DE ORIGEN

Breve descripción del método analítico para la disolución

Resumen de los métodos para valoración y uniformidad de contenido

Resumen de la validación del método analítico

Resultados analíticos

Dictamen.

V. REQUISITOS PARA REALIZAR PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA EN HUMANOS.^{1,4}

Los estudios deben realizarse con base en:

- ❖ Ley General de Salud vigente
- ❖ Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud
- ❖ Buena Prácticas Clínicas

V.1 PROTOCOLOS PARA LAS PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA deben cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud y en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud. El protocolo debe ser revisado y aprobado por el coordinador general o investigador principal, ser sometido a los comités de ética y de investigación de la institución responsable del estudio.

V.1.1 SELECCIÓN DE VOLUNTARIOS

Características:

1. Personas clínicamente sanas, lo que se determina mediante la historia clínica y pruebas de laboratorio y gabinete.
2. Sin sensibilidad al fármaco en estudio
3. En caso de existir diferencias farmacocinéticas entre sexos, debe incluirse a voluntarios de un solo sexo.
4. Edad entre 18 y 55 años, con un peso +/- 10% del ideal
5. Los voluntarios no deben tener antecedentes de drogadicción o de abuso de alcohol, café, tabaco o bebidas de cola, ni estar bajo la administración de medicamentos concomitantes.
6. Si la sustancia activa posee carácter tóxico, el estudio debe realizarse en pacientes voluntarios, lo que debe justificarse en el protocolo.
7. Los voluntarios e investigadores deberán acatar lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
8. Los voluntarios deben ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio.

V.1.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

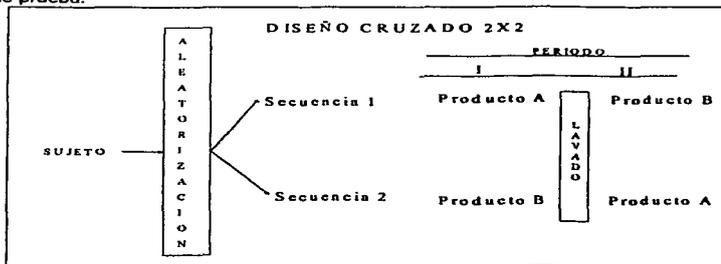
- Estudio clínico bien controlado
- Diseño cruzado 2 x 2, 2 tratamientos, 2 secuencias
- 24 sujetos sanos voluntarios
- Administración de dosis única en condiciones de ayuno
- Obtención de muestras sanguíneas que caractericen por lo menos 4 t½ (vida media de eliminación)
- Período de lavado de por lo menos 7 t½
- Parámetros farmacocinéticos: ABC y C_{máx}
- Criterio estadístico: IC (90%), ANADEV A , Prueba t¹ doble unilateral.
- Determinación estadística que permita evaluar que la biodisponibilidad entre ambos productos es semejante.

En general es suficiente llevar a cabo estudios en dosis única. En las siguientes situaciones es necesario llevar a cabo estudios con dosis múltiples, en los que se alcance y mantenga un nivel estacionario del fármaco:

- Si existen problemas de sensibilidad del método analítico
- Si la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos es estadísticamente significativa
- En caso de que la farmacocinética sea dosis o tiempo dependiente
- En el caso de medicamentos de liberación modificado

La dieta de los voluntarios deberá ser homogénea y congruente con el diseño del mismo.

El diseño cruzado 2 X 2, es porque cada sujeto recibe tanto el producto de referencia como el de prueba.



**FALLA DE ORIGEN
TESIS COM**

El tamaño de la muestra se debe basar en consideraciones estadísticas y debe ser un indicador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes ($C_{m\acute{a}x}$, ABC) y su variación.

- Tamaño de muestra suficiente para asegurar la validez estadística del estudio.
- Variabilidad biológica importante > 12 sujetos
- Se recomienda un mínimo de 24 sujetos

(NOM-177-SSA1-1998, 8.5.1, Apéndice B)

V.1.3 TOMA DE MUESTRAS ^{5.1}

El sistema de recolección de muestras y las precauciones que deben tomarse durante el proceso deben establecerse en el protocolo.

El muestreo debe realizarse por un periodo que permita cubrir por lo menos el 80% del área bajo la curva de concentración plasmática (mínimo 4 vidas medias, en el caso de sangre o 7 vidas medias en el caso de orina).

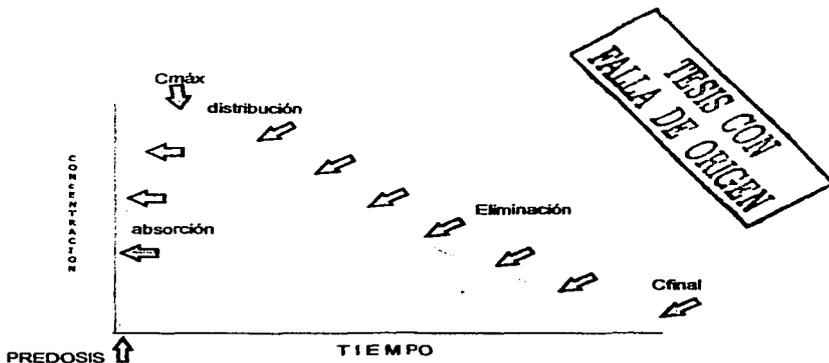
V.1.4 TIEMPOS DE MUESTREO.

Seleccionar los tiempos de muestreo que caractericen adecuadamente las fases de:

- Absorción
- Fase de distribución – eliminación
- 4 t½ plasma, 7 t½ orina

El horario de la obtención de muestras debe diseñarse de tal manera que se puedan caracterizar los parámetros farmacocinéticos, particularmente ABC y $C_{m\acute{a}x}$, definiendo el tiempo de tolerancia.

Se deben de obtener muestras de sangre por los menos en once diferentes tiempos de muestreo, que incluyan el tiempo cero, 3-4 puntos antes del $C_{m\acute{a}x}$, 3-5 puntos alrededor del $C_{m\acute{a}x}$ y 4-6 puntos durante la fase de eliminación.



V.2 ESTUDIOS DE EXCRECIÓN URINARIA^{4,1}

La eliminación del fármaco por vía renal debe ser de por lo menos el 50% en forma intacta.

La cantidad de agua administrada debe ser la suficiente para provocar diuresis y así obtener un número suficiente de muestras de orina durante las primeras horas y así determinar en forma adecuada las fases de absorción y distribución, las tomas de agua recomendadas son 400 mL en ayuno una hora antes de iniciar el estudio y 200 mL de agua con el medicamento, posteriormente 200 mL cada hora durante las cuatro horas siguientes.

Antes de la administración del fármaco es necesario tomar una muestra de orina que servirá como blanco.

En cada muestreo es necesario el vaciado completo de la vejiga, de lo contrario, la cantidad restante de fármaco será adicionada a la siguiente muestra lo que provocará datos farmacocinéticos erróneos.

En cada toma de muestra es necesario anotar el lapso a partir del vaciado anterior y la cantidad de orina eliminada.

Si el análisis de la orina no es efectuado de inmediato, es necesario estabilizar una muestra (25-50mL), asegurando que el conservador no tiene interferencia.

Es necesario recolectar y analizar todas las muestra de orina, en caso contrario, el experimento se invalida.

La orina debe colectarse en tiempos tales que se aseguren que todo el fármaco intacto ha sido excretado ($7\text{ t}_{1/2}=99.2\%$, $10\text{ t}_{1/2}=99.9\%$)

Manejo de muestras

El manejo de las muestras debe efectuarse conforme a lo establecido en el PNO correspondiente.

V.2.1 REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

La realización de los estudio debe llevarse a cabo conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación así como a las Buenas Prácticas Clínicas.

Todos los eventos adversos causados por el medicamento deben registrarse en formatos especiales previstas para este caso por la Secretaría.

La vigilancia médica debe ser conforme al protocolo y dependiendo de las características del medicamento en estudio.

La empresa solicitante del estudio debe corroborar que el investigador cumple con los requisitos para realizar el estudio clínico de acuerdo al protocolo y a las Buenas Prácticas Clínicas así como también con PNO'S y la instrumentación necesario para llevar a cabo lo indicado en el protocolo.

Parámetros a determinar.

Biodisponibilidad.

Se calcula a partir de las concentraciones plasmáticas $ABC_{0,t1}$, $ABC_{0,\infty}$ y C_{max} o a partir de cantidades eliminadas de orina $A_{ex,t1}$, $A_{ex,\infty}$, dAe/dt , según sea el caso.

Se debe indicar el método del cálculo de los parámetros farmacocinéticos utilizados, en el cálculo de $ABC_{0,t1}$, utilizar la regla de los trapecoides.

V.2.2 ANÁLISIS DE DATOS Y ESTADÍSTICA¹

La consideración de que un medicamento es intercambiable respecto al producto de referencia, está basada en la evaluación de la bioequivalencia comparando la velocidad de fármaco absorbido y la cantidad de éste que existe entre el medicamento de referencia y el de prueba, este estudio se realiza en sujetos sanos, empleando un diseño denominado estudio cruzado 2X2.

Los sujetos sometidos al estudio se asignan de forma aleatoria en dos grupos o secuencias de administración, en el primer periodo el producto de prueba es administrado a un primer grupo, al mismo tiempo al segundo grupo le es administrado el fármaco de referencia; posteriormente se efectúa un periodo de lavado para después realizar el segundo periodo de administración, en el que al primer grupo se le administra el producto de referencia, y al mismo tiempo, al segundo grupo le es administrado el producto de prueba, lo que da por resultado que a ambos grupos se les administra los dos productos, con una secuencia diferente, en dos periodos de administración, por lo que se dice que en este diseño los sujetos están cruzados con los productos.

De cada periodo de administración, son obtenidas muestras de fluido biológico (sangre, plasma u orina) de cada sujeto en diferentes tiempos, dichas muestra son analizadas para determinar la concentración del fármaco y/o metabolitos y de esta manera obtener para cada uno de los sujetos y de los productos, los parámetros farmacocinéticos (ABC, C_{max} o los parámetros representativos) que resultan de los perfiles concentración-tiempo. Los parámetros farmacocinéticos son analizados por medio de métodos estadísticos para determinar si ambos productos, prueba y referencia, generan resultados estadísticamente equivalentes.

El método estadístico empleado considera el cálculo del intervalo de confianza para el cociente (o diferencia) de los promedios de las variables farmacocinéticas entre los productos de prueba y de referencia. Los límites del intervalo de confianza para las medias poblacionales, así como el nivel de confianza, se establecen para determinar la bioequivalencia.

El análisis estadístico de los datos del diseño cruzado 2X2, es realizado de la siguiente manera:

V.2.2.1 DISEÑO Y CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS PARA EL TAMAÑO DE MUESTRA.¹

En el caso de que ambas secuencias cuenten con el mismo número de sujetos, tanto al inicio, como al término del estudio, se trata de un diseño balanceado, los cuales tienen ventajas importantes en relación con la equivalencia de los productos.

El tamaño de muestra, debe ser, mínimo de 24 sujetos considerando las dos secuencias, o debe satisfacer el requisito en relación con una diferencia por detectar de un +/- 20% respecto a la media del producto de referencia, asociado a un error de tipo I (α) de 0.05 y una potencia mínima de $(1-\beta)$ 0.8 para este tipo de diseño. Si el tamaño de muestra fuera menor a 24 sujetos debe justificarse científicamente.

V.2.2.2 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.¹

La concentración del fármaco del producto de prueba y el producto de referencia en el fluido biológico en cada uno de los sujetos así como los parámetros farmacocinéticos obtenidos deben ser reportados en escala aritmética. La media aritmética, la desviación estándar y el coeficiente de

variación de cada variable farmacocinética (en particular ABC y C_{max}), deben calcularse y tabularse para cada producto en el reporte final, así como para la transformación logarítmica de las variables.

Una forma de facilitar las comparaciones de equivalencia entre los parámetros farmacocinéticos de cada sujeto, es reportar en paralelo, el valor calculado tanto del producto de prueba como del de referencia, así como su secuencia de administración.

- Particularmente para ABC y C_{max} se debe tabular la secuencia de cada sujeto, y:
- La diferencia del producto de prueba menos el de referencia
- El cociente del producto de prueba respecto al de referencia
- Log (logaritmo base 10) del cociente del producto de prueba respecto al de referencia o log natural de dicho cociente.

Estos valores obtenidos pueden plasmarse en histogramas, para apreciar visualmente la evidencia de la equivalencia.

El logaritmo que se utilice y el tipo de transformación deben ser consistentes en todo el reporte.

El reporte debe incluir gráficos del perfil concentración en el fluido biológico-tiempo de muestreo y log concentración en fluido biológico-tiempo de muestreo para ambos productos en cada sujeto.

Para fines de comparación, en el reporte se deben incluir gráficos del perfil concentración promedio en el fluido biológico +/- error estándar-tiempo de muestreo y log concentración promedio en el fluido biológico +/- error estándar-tiempo de muestreo para ambos productos.

V.2.2.3 MODELO ESTADISTICO¹

El modelo estadístico lineal que representa el diseño experimental debe considerar de manera adicional las siguientes fuentes de variación:

- Secuencia o grupo de administración
- Sujetos (variabilidad inter sujeto o residual inter sujeto)
- Periodo o fase de administración
- Tratamiento (producto o formulación)
- Error experimental, denominado variabilidad intrasujeto o residual intrasujeto.

En los estudios de bioequivalencia existen las siguientes consideraciones estadísticas y pueden interpretarse de la siguiente manera:

Aleatorización: los sujetos involucrados en el estudio son asignados de manera aleatoria a las secuencias del estudio.

Homogeneidad de varianzas: las varianzas asociadas con los dos tratamientos, así como la de los dos grupos de administración deben ser iguales o mínimo comparables.

Aditividad (linealidad) del modelo estadístico: los factores de variación: secuencia, sujetos, periodo y tratamiento deben ser aditivos; por lo tanto no deben existir interacciones entre estos factores, como sería la interacción periodo-tratamiento. Esta interacción se puede detectar cuando el producto de referencia presenta un grado de absorción mayor en el segundo periodo y el comportamiento del producto de prueba es contrario (un grado de absorción en el segundo periodo).

V.3 INFORME¹

El informe debe contener:

- a) Descripción de los medicamentos:
 - denominación común internacional (DCI)
 - denominación genérica
 - denominación distintiva
 - forma farmacéutica
 - dosis
 - número de lotes
 - fechas de caducidad
 - fabricantes
- b) Documentación completa del protocolo
- c) Todos los datos individuales
- d) Gráficas y tablas con interpretación
- e) Observaciones surgidas en el estudio
- f) Evaluación del estudio de bioequivalencia
- g) Conclusiones del estudio
- h) Firma del responsable (o responsables) del estudio
- i) Lugar donde se realizó el estudio y periodo en el cual se llevo a cabo
- j) Resultados en forma clara, indicando el método empleado para calcularlos
- k) Justificar la ausencia de cualquier dato
- l) Los resultados calculados empleando modelos farmacocinéticos, deberán justificar el modelo y el método de cálculo
- m) Las curvas de concentración contra tiempo deben estar trazadas en escala semilogarítmica y en escala aritmética. Las curvas a trazar son $\log c$ contra t y c contra t . Se debe especificar si son individuales (comparativas medicamento de referencia y medicamento de prueba para cada voluntario) o promedio (comparativa para el promedio de los voluntarios para cada medicamento).
- n) Incluir todos los datos y resultados, incluso de los voluntarios que se hayan retirado tempranamente del estudio
- o) Incluir cromatogramas de la validación del método y presentar el método analítico validado.
- p) El informe deberá presentarse ante las autoridades sanitarias, cuando éstas así lo requieran

VI. CRITERIOS Y REQUISITOS PARA EL ANÁLISIS QUÍMICO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA UNA PRUEBA DE BIOEQUIVALENCIA.

VI.1 Validación de los métodos analíticos.

Previo a la validación se deben establecer los criterios para aceptar o rechazar los experimentos de validación; sustentar científicamente estos criterios y documentar las medidas correctivas, establecer las condiciones analíticas e incluir como mínimo los parámetros que a continuación se mencionan:

a) Rango: se establece el intervalo en función de las concentraciones esperadas del compuesto por analizar. Pueden estar formados por uno o más intervalos constituidos al menos por cinco concentraciones distintas de cada uno, sin incluir las muestras blanco, siempre que contengan puntos intermedios en común e incluyan el límite de cuantificación y concentración máxima del rango.

b) Recuperación absoluta: analizar al menos, por triplicado un mínimo de 3 concentraciones conocidas: baja, media y alta del compuesto por analizar en la matriz biológica, dentro del rango. Comparar estos resultados con las respuestas de soluciones del mismo compuesto en las mismas concentraciones y en los mismos disolventes. El porcentaje de esta razón no necesariamente es del 100% pero debe ser reproducible en cada nivel de concentración dentro del rango.

c) Linealidad: definir un modelo que describa la relación matemática entre concentración y respuesta. Esta relación debe ser continua y reproducible a lo largo del rango.

d) Precisión

e) Repetibilidad: analizar en un mismo día por quintuplicado, un mínimo de tres concentraciones: baja, media y alta del compuesto por analizar en la matriz biológica. Estas concentraciones deben ser diferentes a las de la curva de calibración, pero deben incluirse en el rango. El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 15%, en los métodos por radioinmunoanálisis (RIA) no debe ser mayor que el 20%.

f) Reproducibilidad intralaboratorio: analizar por duplicado durante tres días, un mínimo de tres concentraciones: baja, media y alta del compuesto por analizar en la matriz biológica. Estas concentraciones deben ser diferentes a las de la curva de calibración, pero deben incluirse en el rango. El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 15%, en los métodos por radioinmunoanálisis (RIA) no debe ser mayor que el 20%.

g) Exactitud: el valor promedio de las determinaciones en cada nivel de concentración de los datos de repetibilidad y reproducibilidad deben estar dentro del $\pm 15\%$ del valor nominal de concentración, excepto los métodos por RIA que deben estar dentro del 20%.

h) Estabilidad: determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable en la matriz biológica, durante su manejo, almacenamiento y procesamiento, al evaluarla respuesta de la concentración del compuesto por analizar en la matriz biológica, en muestras preparadas al menos por duplicado, a tres niveles de concentración dentro del rango, considerando al menos lo siguiente:

i) Condiciones de almacenamiento: evaluar la estabilidad del o de los compuestos en la matriz biológica, bajo las condiciones de almacenamiento en las que se mantendrán las muestras, por un período por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

j) Ciclos de congelación-descongelación: evaluar la estabilidad del o de los compuestos en la matriz biológica; esto constituye un ciclo de congelación-descongelación. Se deben evaluar al menos dos ciclos de congelación-descongelación antes de analizar las muestras.

k) Otros: evaluar otros factores a los que pudieran estar sometidas las muestras hasta su análisis.

l) Límite de cuantificación: analizar por quintuplicado la concentración más baja del rango de trabajo. Se considera que el punto tiene validez como límite de cuantificación, si su valor promedio cae dentro del +/- 20% del valor nominal con un coeficiente de variación no mayor de 20%. Para métodos RIA debe considerarse +/- 25%.

m) Límite de detección: determinar la concentración a la cual la señal del compuesto por analizar en la matriz biológica puede distinguirse de los niveles de ruido o de una muestra libre del compuesto de interés.

n) Selectividad: establecer la selectividad del método al analizar muestras blanco de la matriz biológica proveniente de por lo menos seis voluntarios. Evaluar el método contra posibles interferencias, por ejemplo: metabolitos, productos de degradación y cualquier otro fármaco administrado de manera concomitante. No deben existir interferencias en la cuantificación del compuesto por analizar.

o) Tolerancia: evaluar la tolerancia del método analítico a pequeñas pero deliberadas modificaciones (por ejemplo: pH, disolventes, fase móvil, longitud de onda, temperatura, tiempo de incubación), al analizar muestras adicionadas de concentración conocida en la matriz biológica. Las modificaciones que se consideren, deben ser las que cumplan con los criterios de repetibilidad y exactitud indicados en los puntos e y f.

VI.2 Informe de la validación del método analítico.

Elaborar un informe de la validación del método analítico que incluya los puntos anteriores y que este aprobado por el Responsable Sanitario antes de su aplicación.

VI.3 Muestras biológicas.

Su manejo, su transporte y condiciones, su identificación, su recepción, su almacenamiento y condiciones, todos estos puntos deben realizarse bajo los PNO's correspondientes que aseguren la integridad de las muestras.

VI.4 Análisis químico de muestras biológicas.

a) Antes de realizar el análisis químico se debe contar con un plan de trabajo donde se indique el responsable del análisis, las actividades asignadas a cada persona, el orden de análisis de las muestras, los criterios de aceptación, rechazo y reanálisis.

b) El análisis químico debe realizarse en las mismas condiciones que las establecidas en la validación del método analítico.

c) La matriz biológica utilizada como blanco de referencia no debe causar interferencias.

d) Investigar que no exista interferencia con la cuantificación del compuesto por analizar en las muestras predoxis, para cada periodo del estudio

e) Preparar y conservar muestras control en la misma matriz biológica, por lo menos a tres concentraciones: alta, media y baja, dentro del rango y por duplicado, que se distribuirán y analizarán a lo largo de la corrida analítica. Las muestras control y de prueba deben analizarse bajo el mismo procedimiento y al mismo tiempo.

f) Las muestras control sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica: 2 de 6 muestras control que no sean de la misma concentración, pueden estar fuera de +/- 20% de la concentración nominal respectiva.

g) Para cada día de análisis se debe procesar la curva de calibración de igual manera a lo establecido en la validación y cumplir con los criterios establecidos en la validación.

h) Cuando se obtengan concentraciones por debajo del límite de cuantificación, estas concentraciones no deben incluirse en los cálculos.

i) Cuando se obtengan concentraciones por encima del rango la muestra puede diluirse con el mismo tipo de matriz biológica.

j) Registrar las condiciones instrumentales bajo las cuales se llevo a cabo el análisis.

k) Verificar el correcto funcionamiento de todos los equipos involucrados en el estudio.

l) Se debe demostrar la consistencia de las curvas de calibración con respecto a pendiente, ordenada y coeficiente de regresión en cada día de análisis. Las muestras control deben cumplir los criterios de precisión y exactitud determinados durante la validación del método, en los diferentes días de análisis.

VI.5 Informe y evaluación del análisis químico de las muestras biológicas

a) El informe debe contener:

b) Descripción de los medicamentos: denominación común internacional (DCI), denominación genérica, denominación distintiva, forma farmacéutica, dosis, número de lote, fecha de caducidad, fabricante.

c) Descripción de la muestra biológica: fluido, volumen de fluido por muestra, condiciones de almacenamiento y número de muestras

d) Breve descripción del método analítico.

e) Resumen de la validación del método analítico.

f) Descripción del análisis de muestras que incluya: sujetos analizados por corrida analítica, orden de inyección, reanálisis, criterios de aceptación o rechazo de la corrida.

g) Resultados del seguimiento del método: curvas de calibración (pendiente, ordenada, coeficiente de regresión) de cada uno de los días de análisis y los resultados de las muestras control de cada análisis.

h) Resultados de concentración del o los compuestos analizados en la matriz biológica de todos los sujetos, identificado número de sujeto, periodos analizados, clave de las muestras y unidades de concentración y fecha de análisis.

i) Por lo menos un juego completo de registros gráficos de la cuantificación de un sujeto para el intervalo total de muestras (del tiempo 0 a t).

j) Ejemplo de una hoja de cálculo de concentraciones de las muestras analizadas, a partir de los datos crudos.

k) Dictamen.

VII. CONCLUSIONES

Del presente trabajo podemos concluir que se considera que dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos (es decir, contienen la misma cantidad del mismo activo en la misma forma de dosificación) y si su biodisponibilidad (en magnitud y velocidad) después de su administración a dosis iguales son similares en tal forma que sus efectos, en términos de eficacia y seguridad, se supone serán esencialmente los mismos. Se asume, por tanto, que cumpliendo estos requisitos, los dos medicamentos son intercambiables entre sí.

También se concluye que los requisitos para las pruebas con las que deben de cumplir los medicamentos candidatos a GI, dependen de su forma farmacéutica, de su aplicación y de su control, ya que puede ser fácil cuando se trata de una solución, que se incluye dentro de la Prueba A, lo que no implica una inversión tan costosa o puede tratarse de un medicamento sólido oral que debido a su alta solubilidad y permeabilidad, supone una rápida disolución, que es lo indicado para el grupo B, por último se encuentra el grupo C, en el cual los medicamentos se deben someter a un estudio de bioequivalencia, como son los medicamentos que para su efectividad, requieren concentraciones estables y precisas, motivo por el cual es necesario demostrar su biodisponibilidad; para tal efecto se requiere un estudio largo y costoso, ya que es necesario someter a un grupo de sujetos a la administración, tanto del medicamento de prueba, como el de referencia, para posteriormente comparar su velocidad de absorción.

En todos los grupos A, B y C se debe cumplir con los demás requisitos indicados en la NOM-177-SSA1-1998.

Una vez que el laboratorio ha logrado obtener, para su medicamento de interés, la categoría de GI, debe mantener el mismo proceso de producción, mismos proveedores, etc., y trabajar siempre bajo las Buenas Prácticas de Manufactura, según los establece la NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Farmacéutica, dedicados a la Fabricación de Medicamentos, para seguir conservando la categoría GI.

La trascendencia de los GI para la industria farmacéutica es que da origen a nuevas pautas para el mercado de medicamentos en México, abriendo nuevos campos de acción a la industria farmacéutica; y para el consumidor es que pone a su alcance medicamentos de calidad a un costo más accesible que el medicamento innovador.

VIII. GLOSARIO

- a) **Biodisponibilidad:** proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y tiempo que requiere para hacerlo.
- b) **Calibración:** conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.
- c) **Equivalentes farmacéuticos:** medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en esta no se encuentre la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- d) **Medicamento de prueba:** medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o un tamaño menor siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple los estándares de calidad oficiales y se fabrica conforme a la NOM-059-SSA1-1993.
- e) **Medicamento de referencia:** medicamento indicado por la Secretaría de Salud, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente, y se selecciona de acuerdo a los siguientes criterios:
 - Medicamento innovador si no existe, cualquiera de los siguientes en el orden que aparecen:
 - Producto cuya bioequivalencia este determinada
 - Producto con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad
 - Producto con una correlación *in vivo-in vitro* establecida
- f) **Medicamento genérico intercambiable:** especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparable, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias establecidas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.
- g) **Medicamento innovador:** aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial
- h) **Perfil de disolución:** a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

i) Bioequivalencia: Se conoce como productos bioequivalentes, a los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida de fármaco, cuando son administrados en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
2. Genéricos intercambiables, Medicamentos con Crecimiento Mundial. Informacéutico 45, Lic. Rafael Mijares, Directos del Programa de Genéricos Intercambiables.
3. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, Base de datos de Medicamentos Genéricos Intercambiables.
<http://cenids.insp.mx/genericos.htm>.
4. "Medicamentos Genéricos. Realidad y Perspectivas". Cáp. 2: Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Magi Farré y Pere N. Roset.
www.webgenericos.com.
5. Evaluación de Medicamentos Genéricos 2002
UNAM, Asociación de Egresados AEFESZ, QFB
Centro AF de Estudios Tecnológicos.
6. Curso de Disolución vs. Bioequivalencia. Dra. Helgi Jung. Facultad de Química UNAM
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. Edición 2000 páginas 1721-1737.
8. Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables 2001
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requieriments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
Stability Testing of New Drug Substances and Products.