

REPUBLICA DE COLOMBIA



**MINISTERIO DE SALUD**

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

**(Agosto 24)**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

**LA MINISTRA DE SALUD,**

en ejercicio de sus atribuciones legales, especialmente, el Decreto-ley 1152 de 1999 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995,

**CONSIDERANDO**

Que el inciso primero del artículo 245 de la Ley 100 de 1993, dispuso la creación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima, cuyo objeto es la ejecución de las políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de productos en los que se incluyen los medicamentos;

Que el literal ñ) del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 exige a los interesados dentro del trámite de registros sanitarios de medicamentos la presentación de los resultados de los estudios de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia;

Que es necesario establecer criterios, requisitos y procedimientos para la obtención de estos resultados; así mismo, adoptar la guía práctica puesta a consideración de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora y recomendada a la Dirección General del Invima para su adopción con el fin de facilitar a la industria farmacéutica su cumplimiento;

Que en mérito a lo expuesto,

**RESUELVE:**

Artículo 1°. *Ambito de aplicación.* Las disposiciones contenidas en la presente resolución se aplicarán a partir de la fecha de entrada en vigencia de la misma a todos los interesados en obtener el Registro Sanitario para los medicamentos que se produzcan en el país o se importen y durante el proceso de solicitud de renovación de los respectivos registros.

Artículo 2°. Adoptar oficialmente la Guía de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia recomendada por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, en su sesión de fecha marzo 30 de 2001, contenida en el Acta 09 de esa misma fecha y año, Anexo que hace parte integral de la presente resolución.

Artículo 3°. *Estudios de Biodisponibilidad absoluta.* Se exigirá la presentación de los estudios de Biodisponibilidad absoluta para los medicamentos que pertenezcan a los grupos farmacológicos aquí relacionados, además de los contemplados en la Guía de Biodisponibilidad acogida mediante la presente resolución así:

## RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

- a) Antineoplásicos;
- b) Anticoagulantes;
- c) Antiarrítmicos;
- d) Anticonvulsivantes;
- e) Antiparkinsonianos;
- f) Digitálicos;
- g) Inmunosupresores;
- h) Teofilina y sus sales;
- i) Antirretrovirales;
- l) Medicamentos definidos por el Invima cuando lo considere pertinente por sus características de alto riesgo, tales como, toxicidad, margen terapéutico estrecho y comportamiento farmacocinético, previo concepto y sustentación científica de la Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos.

Artículo 4°. *Estudios de Bioequivalencia.* Se exigirán estudios de Bioequivalencia para los medicamentos que se comercializan en Colombia bajo denominación genérica o de marca, cuando el productor interesado solicite la certificación de intercambiabilidad con el innovador en el mercado.

Artículo 5°. *Grupos farmacológicos que deben presentar estudios de Bioequivalencia.* Además de los medicamentos contemplados en el artículo anterior, se exigirá Bioequivalencia "in vivo" a los siguientes grupos farmacológicos:

- a) Anticonvulsivantes;
- b) Inmunosupresores;
- c) Medicamentos definidos por el Invima cuando lo considere pertinente por sus características de alto riesgo, tales como, toxicidad, margen terapéutico estrecho y comportamiento farmacocinético, previo concepto y sustentación científica de la Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos.

Artículo 6°. *De los estudios clínicos.* La Dirección General del Invima, previo concepto de la Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos podrá solicitar estudios clínicos en aquellos casos en que se considere pertinente, en especial cuando no existan técnicas estandarizadas para la realización de los estudios que normatiza la presente resolución, o en aquellos casos en que se solicite intercambiabilidad, para productos a los cuales no se les exigirá Biodisponibilidad ni Bioequivalencia, ni otros estudios incluidos en la guía acogida por la presente resolución.

Artículo 7°. *Tarifas.* Los interesados en la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia o Estudios Clínicos, cancelarán la correspondiente tarifa que para tal efecto se fije.

Artículo 8°. *De la acreditación.* El Invima, facultado en el numeral 9 del artículo 4° del Decreto-ley 1290 de 1994, podrá acreditar instituciones para que realicen los estudios de Bioequivalencia o de Biodisponibilidad o Estudios Clínicos, sin perjuicio que el Invima pueda reasumir estas funciones.

Los requisitos técnicos y el procedimiento para la acreditación serán establecidos por el Invima.

Artículo 9°. *Actualización.* El Invima actualizará cada dos (2) años el listado de medicamentos que requieren estudios de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia o Estudios Clínicos, previo concepto de la Comisión Revisora • Sala Especializada de Medicamentos.

Artículo 10. *Transitorio.* A partir de la publicación de la presente resolución y mientras entran en vigencia las disposiciones aquí señaladas, se adoptará el concepto emitido por la Comisión Revisora del Invima en Acta número 57 de fecha 15 de agosto de 1997, numeral 2.9.

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**  
por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto  
677 de 1995.

Artículo 11. *Vigencia.* La presente resolución rige seis (6) meses después de la fecha de su publicación en el **Diario Oficial** y deroga todas las disposiciones que le sean contrarias.

Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 24 de agosto de 2001.

La Ministra de Salud,  
Sara Ordóñez Noriega.

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

**1. INTRODUCCION**

Desde la década de 1960 hasta la fecha, se han efectuado numerosas investigaciones que demuestran cómo las diferencias en formulación y método de manufactura de un Medicamento, inciden en la variabilidad de la respuesta alcanzada con el mismo, medida esta variabilidad en términos del inicio, la duración y la intensidad de la respuesta obtenida.

Al presente se ha establecido que la Equivalencia Química y la Equivalencia Farmacéutica de Medicamentos, no garantizan la Bioequivalencia (Equivalencia Biológica) de los mismos. Por esta razón el propósito de un estudio de Biodisponibilidad Comparativa, es evaluar cómo una formulación determinada se comporta en una muestra poblacional representativa, lo cual se logra mediante la obtención y análisis del perfil de concentración sanguínea (u otro fluido biológico apropiado) en función del tiempo, para lo cual se desarrollan estudios de investigación adecuados al caso.

Es importante aclarar que así como los estudios clínicos son útiles para determinar la **SEGURIDAD** y **EFICACIA TERAPEUTICAS**, los estudios de **BIODISPONIBILIDAD** son útiles para definir en términos del medicamento cómo su formulación y manufactura afecta la farmacocinética del principio activo, mientras que los estudios de **BIOEQUIVALENCIA** son indispensables en la comparación de Biodisponibilidad de un fármaco en diferentes medicamentos.

Por esta razón, en la actualidad existe suficiente evidencia que demuestra el que los estudios de Biodisponibilidad y, en extensión, los de Bioequivalencia sólo deben ser exigidos y aceptados por las autoridades sanitarias como criterio de calidad, y para el propósito de la presente guía, cuando son realizados en muestras de lotes de productos fabricados en conformidad con las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes (BPMV). Está plenamente aceptado a nivel mundial que el cumplimiento de las BPMV, es aquella parte de la Garantía de Calidad, que permite asegurar, más allá de toda duda razonable, la uniformidad de calidad entre las unidades de un lote y entre las unidades de lotes diferentes. Por lo anterior debe tenerse en cuenta, que la validez de un estudio de Biodisponibilidad y por ende de Bioequivalencia, en el sentido de poder ser extrapoladas sus conclusiones a lotes futuros, depende de esta condición de uniformidad de calidad.

**2. PROPOSITO DE LA GUIA**

La presente guía está dirigida al Diseño y la evaluación de los estudios de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de medicamentos que contienen fármacos de acción sistémica, o sea aquellos que requieren de un proceso de absorción y cuya respuesta terapéutica, está íntimamente relacionada con los niveles sanguíneos del mismo.

La información generada por estos estudios es fundamental para el manejo racional del Medicamento en relación con:

- a) El establecimiento de la Biodisponibilidad de Medicamentos;
- b) El establecimiento de la Bioequivalencia de Medicamentos;
- c) El establecimiento de la Equivalencia terapéutica en Medicamentos;
- d) El diseño de la terapia aprobada a un paciente en particular.

Esta información hace parte integral del aseguramiento de calidad de este tipo de medicamentos y es básica para establecer un criterio de intercambiabilidad (equivalencia terapéutica), en un proceso de substitución de productos farmacéuticos (substitución farmacéutica).

**3. DEFINICION DE TERMINOS**

**Absorción:** Llámase así al proceso de transferencia que sufre el fármaco contenido en un medicamento, desde el sitio de administración al torrente sanguíneo.

**Alternativas farmacéuticas:** Medicamentos que contienen la misma sustancia o principio terapéuticamente activo, pero en forma de diferente derivado (sal, éster o

## RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

complejos) o diferentes formas de dosificación y potencias dentro de una línea de producto de un mismo fabricante, son alternativas farmacéuticas.

**Alternativas terapéuticas:** Medicamentos que contienen diferentes principios activos que son indicados para el mismo objetivo terapéutico o clínico. En las alternativas terapéuticas, los componentes o principios activos o fármacos pertenecen a la misma clase farmacológica, comparten la misma indicación y se espera que tengan el mismo efecto terapéutico cuando se administran a los pacientes en la condición indicada para su empleo.

**Biodisponibilidad:** Es la medida de velocidad y de la cantidad que del ingrediente terapéuticamente activo o fármaco contenido en un medicamento, alcanza la circulación general.

**Biodisponibilidad absoluta:** (disponibilidad sistémica). Cociente entre el ABC (0 a Infinito) de un Medicamento administrado por una vía extravascular y el ABC (0 a infinito) de la misma dosis de fármaco administrada por la vía intravascular. Es un caso particular de Biodisponibilidad comparativa o relativa, en donde el estándar de comparación es una solución por vía intravascular que contiene una dosis definida del fármaco.

**Biodisponibilidad relativa:** (Biodisponibilidad comparativa). Cociente entre el ABC (0 a Infinito) de un medicamento administrado por una vía extravascular y el ABC (0 a infinito) de la misma dosis de fármaco administrada en un medicamento que se considerará estándar de referencia y que se administra por una vía diferente a la vía intravascular.

**Bioequivalencia:** Dos productos farmacéuticos son equivalentes si ellos son farmacéuticamente equivalentes y su Biodisponibilidad (velocidad y grado de disponibilidad) luego de su administración en la misma dosis molar son similares en tal grado que puede esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Los estudios de Bioequivalencia son estudios de Biodisponibilidad comparativa entre dos o más medicamentos, del mismo fármaco y evaluados bajo el mismo diseño experimental.

**Equivalencia:** Relación entre diferentes medicamentos, establecida en términos de Biodisponibilidad, respuesta terapéutica, o un conjunto de estándares farmacéuticos.

**Equivalentes Farmacéuticos:** Medicamentos que contienen el mismo principio activo o fármaco en la misma sal, éster o derivado químico y son idénticos en potencia o concentración, forma de dosificación y vía de administración. Los medicamentos equivalentes químicos son equivalentes farmacéuticos y como aquellos, pueden diferir en su excipiente pero deben cumplir los mismos estándares de potencia, calidad, pureza e identidad, también pueden diferir en características como color, sabor, forma, marcas de configuración, preservantes, empaque, tiempo de vida útil y, dentro de ciertos límites, en el etiquetado.

**Equivalentes Químicos:** Medicamentos que contienen el mismo principio activo o fármaco en la misma sal, éster o derivado químico y son idénticos en potencia o concentración y forma de dosificación.

**Equivalentes terapéuticos:** Son medicamentos que contienen el mismo fármaco terapéuticamente activo, producen el mismo efecto terapéutico y presentan la misma potencialidad de efectos adversos. Los medicamentos equivalentes terapéuticos pueden diferir en ciertas características tales como color, marcado, sabor, configuración, agentes de preservación, empaque y fecha de expiración.

Los medicamentos Equivalentes terapéuticos deben ser productos (1) Seguros y Efectivos, (2) Bioequivalentes, (3) adecuadamente etiquetados y (4) manufacturados en cumplimiento con las buenas Prácticas de Manufactura Vigentes.

**Fármaco:** Principio Activo de un producto farmacéutico.

**Medicamento:** Forma de dosificación farmacéutica terminada (cápsula, tableta, elixir, etc.) que contiene el principio activo o fármaco y por lo general, pero no necesariamente, asociado con auxiliares de formulación.

**Medicamentos bioequivalentes:** Son productos farmacéuticos que tiene Biodisponibilidad similar, es decir que no existe una diferencia estadísticamente significativa en relación con la cantidad y velocidad de absorción, cuando se administra en la misma dosis y se evalúan bajo condiciones experimentales similares.

Algunos medicamentos pueden considerarse Bioequivalentes cuando presentan la misma cantidad del fármaco absorbida pero no la misma velocidad de absorción; esto es posible

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

si la diferencia en velocidad de absorción se considera clínicamente no significativa, no es esencial para alcanzar la concentración efectiva del fármaco en el organismo cuando se administra en forma crónica y esto se refleja en las indicaciones dadas para el producto en la etiqueta.

**Medicamento Competidor:** Es el producto farmacéutico que contiene un principio activo que ya ha sido aceptado en las "Normas Farmacológicas Colombianas" y no es aquel producto con el cual se ha desarrollado la investigación completa de su desarrollo desde su síntesis química hasta su utilización clínica.

**Medicamento innovador:** Es el producto farmacéuticamente registrado por una casa farmacéutica, reconocida internacionalmente como promotora de la investigación completa de su desarrollo desde su síntesis química hasta su utilización clínica.

**Nombre o denominación genérica:** Nombre abreviado o común no registrado de aceptación universal, establecido para un fármaco. Nombre que corresponde al adoptado por la legislación de un país y que usualmente coincide con la Denominación Común Internacional, propuesta por la OMS.

**Nombre o Registro de Marca:** Nombre registrado de un producto. Este nombre es propiedad privada del fabricante o titular de Registro Sanitario y se utiliza para distinguir un medicamento entre los componentes del mercado.

**Nombre químico:** Denominación empleada en las ciencias Químicas para indicar la estructura del fármaco, siguiendo las reglas de la nomenclatura de la IUPAC.

**Requerimiento de Bioequivalencia:** Es una solicitud del Invima o quien haga sus veces para efectuar una evaluación "in vivo" de tipo comparativo, de algunos medicamentos especificados.

**Sustitución farmacéutica:** Es el procedimiento de dispensar una alternativa farmacéutica para un medicamento prescrito. Esta generalmente requiere de la autorización del Médico Prescriptor.

**Sustitución Genérica:** En Colombia se denomina así al procedimiento de dispensar un medicamento que se comercializa bajo denominación genérica en lugar del medicamento de marca.

**Sustitución Terapéutica:** Es el procedimiento de dispensar una alternativa terapéutica en lugar del medicamento originalmente prescrito. Esto requiere la autorización del Médico Prescriptor.

**Producto de Referencia:** Es el producto farmacéutico innovador que se emplea como patrón de comparación en estudios de Bioequivalencia.

**Producto Farmacéutico Intercambiable:** Aquel que es farmacológica y terapéuticamente equivalente al producto de referencia.

**Producto Genérico:** Se entiende por producto o Medicamento Genérico aquel que utiliza para su prescripción o expendio la denominación Común Internacional. (Acuerdo 83 Ministerio de Salud).

#### 4. PRUEBAS DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS

Con el propósito de asegurar la calidad de los medicamentos que lleven principios activos de acción sistémica y que se comercializan en el país, además de las pruebas de control de calidad establecidas en los estándares de referencia se recomienda realizar estudios que garanticen la Biodisponibilidad del fármaco y en consecuencia la respuesta esperada del mismo.

Los ensayos que se han venido desarrollando para lograr este objetivo se pueden clasificar como pruebas "in vivo" e "in vitro".

Dentro de los ensayos "in vivo" se cuenta con:

- Estudios de Bioequivalencia.
- Biodisponibilidad comparativa.
- Biodisponibilidad absoluta.

Dentro de los ensayos "in vitro" se cuenta con:

- Pruebas de disolución sencillas de un solo punto de muestreo.
- Pruebas de Liberación sencillas con varios puntos de muestreo (perfiles de disolución).

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

– Ensayos múltiples con una batería de pruebas de disolución, o sea perfiles desarrollados en diferentes medios y condiciones.

A continuación se efectúa una precisión acerca de los criterios para exigir o no estas pruebas, el cómo deben efectuarse y que justifica el establecimiento de alternativas “in vitro” para ensayos que en principio se deberían realizar “in vivo”.

**5. BASES BIOFARMACEUTICAS PARA DETERMINAR LA BIODISPO-NIBILIDAD**

De acuerdo con las reglamentaciones internacionales vigentes, las bases para determinar la Biodisponibilidad incluyen lo siguiente:

**A.** La Biodisponibilidad de un medicamento se demuestra cuando la velocidad y la cantidad absorbida del fármaco que contiene (evaluada por comparación de los parámetros adecuados medidos), no son significativamente diferentes de aquellas del material de referencia, de acuerdo con el estudio estadístico apropiado.

**B.** Los procedimientos estadísticos utilizados deben ser lo suficientemente sensibles para detectar diferencias significativas en la velocidad y la cantidad absorbida, que no sean atribuibles a la variabilidad entre y dentro de los sujetos.

**C.** Un medicamento cuyo principio activo difiera del principio activo del producto de referencia en su velocidad de absorción, pero no en su cantidad de absorción, puede ser considerado biodisponible si la diferencia en la velocidad de absorción es “intencional” y se declara apropiadamente en la etiqueta y la velocidad de la absorción no afecta la seguridad ni la eficacia del medicamento.

**6. CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS PARA EXIGIR LA EVALUACION DE BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA.**

Los siguientes son los criterios acordados para exigir la presentación de los estudios de Biodisponibilidad Absoluta para los medicamentos que contienen fármacos de acción sistémica.

**A.** Para los medicamentos cuyo principio o principios activos no estén incluidos en Normas Farmacológicas y que busquen un efecto sistémico, salvo que estén contemplados en el numeral 7 de la presente guía.

**B.** Para los medicamentos que llevan un principio activo ya incluido en Normas Farmacológicas, pero para los cuales se solicita una nueva indicación, en dosis diferente a la autorizada y no se ha establecido una relación lineal dosis respuesta.

**C.** Para los medicamentos que llevan un principio activo ya incluido en Normas Farmacológicas, para los cuales se solicita una nueva forma de presentación farmacéutica, salvo que estén contemplados en el numeral 7 de la presente guía.

**7. CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS PARA NO EXIGIR LA EVALUACION DE BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA.**

Teniendo en cuenta lo planteado por la FDA, por la USP-NF, lo establecido en la *Guideline for Bioequivalence studies of Generic products* y en otras publicaciones de reconocido prestigio internacional, se pueden recomendar varias estrategias para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos. Para ciertos medicamentos la Biodisponibilidad puede ser evidente por sí misma o no ser importante para alcanzar el propósito del producto y en esos casos no se requiere desarrollar un estudio de Biodisponibilidad cuando se cumple con alguno de los siguientes criterios:

**A.** Cuando el medicamento es una solución verdadera de administración endovenosa.

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

**B.** Cuando el medicamento es para la aplicación tópica, como en el caso de una crema o un ungüento o un gel desarrollados para un efecto terapéutico local, o está disponible en forma de aerosol o solución para nebulizar y ha sido diseñado buscando un efecto local.

**C.** Cuando el medicamento es de administración oral y no se ha diseñado para ser absorbido o tener un efecto terapéutico sistémico, como por ejemplo un antiácido, un medio de contraste, o un antihelmíntico de acción luminal, etc.

**D.** Cuando el medicamento cumple simultáneamente las siguientes condiciones:

- a) Va a ser administrado por inhalación como gas o vapor, como por ejemplo un anestésico por inhalación;
- b) Cuando contiene el mismo ingrediente o parte activa en la misma forma de dosificación que ya fue aprobada para la finalidad propuesta.

**E.** Cuando el medicamento reúne simultáneamente las siguientes condiciones:

- a) Cuando es una solución u otra forma farmacéutica líquida de administración oral;
- b) Cuando contiene un principio activo o parte terapéuticamente activa en la misma concentración que un producto ya sometido a un estudio de Biodisponibilidad y aprobado para el fin propuesto;
- c) Cuando no contiene un ingrediente inactivo (auxiliar de formulación) que se conozca afecta significativamente tanto la velocidad como la cantidad absorbida del principio o parte terapéuticamente activa.

#### **8. CONSIDERACIONES PARA ACEPTAR PRUEBAS DE DISOLUCION EN VEZ DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD, EN PRODUCTOS DE LIBERACION CONVENCIONAL**

Como una alternativa a los estudios de Biodisponibilidad, se pueden aceptar ensayos de disolución o liberación para los productos que cumplan los siguientes requisitos:

- a) No se encuentra consignado el fármaco en la lista de la FDA para exigir estudios de Bioequivalencia o registrado en la lista de moléculas de alto riesgo que establece la Comisión Revisora de Normas Farmacológicas;
- b) Hay evidencia disponible de que productos similares del mercado, no han presentado problemas de eficacia o seguridad y no se encuentre incluido en el numeral 6 de la presente guía.

Para sustituir un ensayo de Biodisponibilidad, las pruebas de disolución aceptables son las siguientes:

a) Las pruebas indicadas en la Guideline for bioequivalence studies for generic products. Estas pruebas se escogen de acuerdo con lo estipulado en esta guía con relación al comportamiento fisicoquímico del fármaco así:

- i. Si el fármaco es de naturaleza acídica lo indicado en el numeral 1;
- ii. Si el fármaco es de naturaleza básica o neutra (no ionizable) o es un producto recubierto, lo indicado en el numeral 2;
- iii. Si el fármaco se considera que tiene baja solubilidad, lo indicado en el numeral 3. Para establecer si corresponde a este caso, seguir lo indicado en ese mismo numeral;
- iv. Para productos con recubrimiento entérico, lo indicado en el numeral 4;

b) Cuando el producto es farmacopéico, la prueba específica indicada en la monografía de la Farmacopea correspondiente, junto con un perfil de disolución de por lo menos 4 puntos, establecido por el fabricante en las condiciones estandarizadas en el ensayo de disolución de la mencionada Farmacopea;



**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

c) Cuando el producto no es farmacopéico, un perfil de disolución de por lo menos 4 puntos, establecido por el fabricante en las condiciones generales estandarizadas en la prueba del PRIMER CASO de la USP.

### **9. CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS PARA EXIGIR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DENTRO DE LAS ACTIVIDADES DE COMERCIALIZACION Y ADQUISICION DE MEDICAMENTOS**

Se requieren estudios de Bioequivalencia para los medicamentos que se comercializan en Colombia bajo denominación genérica o de marca, cuando el productor interesado solicita la certificación de intercambiabilidad con el estándar del mercado (esta lista de estándares de referencia la establecerá el INVIMA o quien haga sus veces). Se podrán aceptar estudios de Bioequivalencia "in vivo" e "in vitro".

Se aceptarán estudios de Bioequivalencia "in vitro", cuando el principio activo del medicamento en cuestión, no se encuentre referenciado dentro de la lista de moléculas de alto riesgo, establecida por la Comisión Revisora de Normas Farmacológicas.

Se exigirán estudios de Bioequivalencia "in vivo", cuando el principio activo del medicamento en cuestión, se encuentre referenciado dentro de las lista de moléculas de alto riesgo, establecida por la Comisión Revisora de Normas Farmacológicas, o sea cuando presente algunas de las siguientes características:

**A.** Son formas farmacéuticas de liberación modificada, controlada, sostenida, programada, etc., implantes o formas transdérmicas que buscan efecto sistémico.

**B.** Son sistemas terapéuticos.

**C.** Son formas farmacéuticas de liberación convencional que contienen uno o varios principios activos y que reúnen una o más de las siguientes características:

– Propiedades fisicoquímicas desfavorables del fármaco:

- Escasa solubilidad en agua (menor a 0.1%).
- Variaciones cristalográficas metaestables, como polimorfismo, solvatos, hidratos.
- Baja humectabilidad.

– Características Farmacocinéticas de riesgo:

- Farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico (de orden cero. no proporcional o dosis dependiente).
- Escasa absorción (menor de 30% de una dosis).
- Elevado metabolismo de primer paso hepático (mayor de 70%).
- Estrecha ventana terapéutica: definiéndose la misma como:
- El cociente entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima eficaz es menor de 2.0.

– El uso eficaz y seguro de los medicamentos que contienen el fármaco en cuestión, requiere de una cuidadosa dosificación (valoración sanguínea) y seguimiento del paciente (monitorización clínica).

– El principio activo o su porción terapéutica es inestable en un sector específico del tracto digestivo y requiere de un recubrimiento especial o formulación, por ejemplo la inclusión de reguladores de PH, desarrollo de cubiertas entéricas y recubrimiento con películas para asegurar una adecuada absorción.

– Características Farmacodinámicas:

- Curva dosis-respuesta "muy pendiente" (es decir pequeñas modificaciones en las dosis determinan importantes variaciones en la respuesta).
- Estrecho margen de seguridad (el cociente entre la dosis letal media (d150) y la dosis eficaz media (de 50) es menor de 2.0).

– Características Clínicas:

- Se dispone de evidencia clínica de problemas relacionados con la Biodisponibilidad para lo cual la Comisión Revisora las incluirá en el listado de moléculas de alto riesgo.

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

**D.** Hay evidencia por estudios clínicos controlados u observaciones controladas en pacientes que los diferentes medicamentos, que contienen el mismo fármaco en la cantidad, no proporcionan efectos terapéuticos comparables.

**E.** Cuando después de haber realizado estudios de Bioequivalencia bien controlados, efectuados localmente o no, se haya encontrado que los productos evaluados no se pueden considerar medicamentos bioequivalentes (para esta finalidad se pueden tomar como referencia, los listados de fármacos con problemas de bioinequivalencia establecidos en algunos países donde se realizan este tipo de estudios).

**F.** Cuando exista a juicio de la Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos una evaluación médica sustentada por la cual se determina que la carencia de Bioequivalencia puede causar fallas terapéuticas o serios efectos adversos.

#### **10. CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS PARA NO EXIGIR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS informe de 1996 se consideran exentos de estudios de Bioequivalencia a:

**A.** Los productos destinados a ser administrados parenteralmente (por ejemplo: vía intravenosa, intramuscular o intratecal) en solución acuosa que contengan el o los mismos fármacos en la misma concentración.

**B.** Soluciones para administración por vía oral que contengan el o los mismos fármacos en la misma concentración y no contengan un excipiente que se conozca o se sospeche afecta el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo.

**C.** Medicamentos presentados como gases o vapores.

**D.** Polvos y/o granulados para reconstitución como solución, cuando cumpla con lo anotado en **A y B**.

**E.** Productos otológicos u oftalmológicos que contengan el o los mismos fármacos en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes.

**F.** Productos para empleo tópico, líquidos, que contengan el o los mismos fármacos y esencialmente los mismos excipientes.

**G.** Formas farmacéuticas de aplicación tópica (crema, pomada, gel, loción, etc.), de uso externo, sólidas, que contengan el o los mismos fármacos y esencialmente los mismos excipientes.

**H.** Productos destinados a ser utilizados por inhalación o aerosoles nasales que sean administrados con o sin esencialmente el mismo dispositivo, sean preparados como soluciones acuosas y que contengan el o los mismos fármacos y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.

**I.** Productos que contienen principios activos de administración oral que no deban absorberse.

**NOTA:** Se considera “esencialmente los mismos excipientes” a excipientes del mismo tipo en cuanto a que posean la misma función en la formulación (dispersante, aglomerante, espesante, etc.), aunque no se trate de la misma molécula.

#### **11. REQUIEREN SOLAMENTE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA “IN VITRO”**

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

1. Las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata o convencional, salvo que estén contempladas en el listado de moléculas de alto riesgo.

2. Las diferentes concentraciones de un medicamento cuando:

- La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma.
- La relación principio activo/excipientes, para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma o para las concentraciones bajas la relación entre los excipientes es la misma.
- Se ha realizado un estudio apropiado de equivalencia para al menos una de las concentraciones de la formulación (usualmente la concentración mayor, a menos que se haya elegido la concentración menor por razones de seguridad).
- En el caso de que la disponibilidad sistémica, haya demostrado una farmacocinética lineal dentro del rango terapéutico.

3. Se dispone de la evidencia de que los productos similares del mercado no están presentado problemas de eficacia o seguridad.

De acuerdo con algunas Normas de la Unión Europea, serán excepción a los estudios “in vivo” cuando se haya demostrado una aceptable correlación entre la velocidad de disolución “in vivo” e “in vitro” y la velocidad de la disolución “in vitro” del nuevo medicamento sea equivalente a la del medicamento ya autorizado, en las mismas condiciones de prueba utilizadas para establecer la correlación. Los ensayos “in vitro” deberán corresponder a perfiles de desolución de varios puntos, por lo menos de más de cuatro.

Las pruebas de disolución aceptables como sustituto a un estudio de Bioequivalencia son las siguientes:

- a) Para los fármacos que no se encuentran en las Farmacopeas Oficiales o aquellos medicamentos cuya forma farmacéutica no es oficial y por lo tanto no hay un estándar de referencia, se aplicarán las pruebas indicadas en la Guideline for bioequivalence studies of generic products, ejecutadas en forma simultánea al producto en cuestión y al producto de referencia. Se debe aplicar un diseño experimental apropiado que controle las fuentes de variabilidad, distintas de las diferencias existentes entre los productos en ensayo;
- b) Para los medicamentos que se encuentran en las farmacopeas oficiales, se determinará en forma simultánea un perfil de disolución de por lo menos 6 puntos en las condiciones establecidas en las pruebas de disolución indicadas en la monografía de la Farmacopea. Es fundamental que el perfil de disolución sea establecido en forma simultánea al medicamento en cuestión con el producto de referencia, mediante un diseño estadístico que controle los factores diferentes a aquellos que causan la no similitud en comportamiento.

## **12. PAUTAS PARA LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA (BD/BE)**

En este numeral se describen las pautas generales a tener en cuenta para la realización de proyectos con los que se busque evaluar la BD/BE de medicamentos, o para evaluar los estudios terminados, así como el análisis y evaluación de resultados.

### **12.1 CONTENIDO DE UN PROTOCOLO DE ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA**

El protocolo de un estudio de Biodisponibilidad y/o Bioequivalencia debe ser presentado ante el Comité de Revisión Institucional que evaluará los aspectos éticos y técnico-científicos de la investigación para dar su aprobación, previa al desarrollo del estudio.

El protocolo debe contener los siguientes elementos:

I. Título

A. Investigador principal (director del estudio).

B. Número del proyecto o protocolo y fecha.

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

- II. Objetivo del estudio.
- III. Diseño del estudio
  - A. Diseño experimental.
  - B. Medicamentos.
    - 1. Productos de prueba.
    - 2. Productos de referencia.
  - C. Régimen de Dosificación.
  - D. Tipo de muestra y cronograma de recolección.
  - E. Condiciones para el alojamiento y mantenimiento de los voluntarios o grado de confinamiento.
  - F. Programa de ayuno y comidas.
  - G. Metodología analítica: Manipulación y almacenamiento de las muestras, preparación de la muestra y técnica analítica.
- IV. Población de estudio
  - A. Sujetos.
  - B. Selección de los sujetos.
    - 1. Historia clínica (anamnesis+examen físico).
    - 2. Pruebas de laboratorio
  - C. Criterios de inclusión y exclusión.
    - 1. Criterios de Inclusión.
    - 2. Criterios de Exclusión.
  - D. Restricciones y prohibiciones.
  - V. Procedimientos Clínicos.
    - A. Condiciones de la dosificación y administración del producto.
    - B. Cronograma del muestreo biológico y procedimiento de manipulación.
    - C. Actividad de sujetos.
  - VI. Consideraciones éticas.
    - A. Principios básicos.
    - B. Integrantes del comité de Revisión Institucional.
    - C. Modelo del Consentimiento Informado (CI).
    - D. Indicaciones para el retiro de los sujetos.
    - E. Reacciones adversas y procedimientos de urgencia.
  - VII. Instalaciones físicas.
  - VIII. Análisis de los datos.
    - A. Procedimiento de validación analítica.
    - B. Análisis farmacocinético.
    - C. Tratamiento y análisis estadísticos de los datos.
  - IX. Personal responsable:
    - A. Aspectos clínicos.
    - B. Aspectos técnico-científicos.
  - X. Apéndice o anexos.

**12.2 ASPECTOS ETICOS**

Los estudios de BD/BE bien sea que se desarrollen en voluntarios sanos o en pacientes deben cumplir con los siguientes aspectos éticos:

- a) El estudio debe cumplir con lo establecido en el ámbito internacional en la Declaración de Helsinki (anexo 1) y en el ámbito nacional con la Resolución número 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, ya que “en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar”;
- b) El Comité de Revisión Institucional (anexo 2), debe aprobar el protocolo de estudio antes de iniciar el trabajo de investigación;
- c) Los sujetos seleccionados deben firmar el Consentimiento Informado (CI) de participación voluntaria en el estudio;
- d) La identidad de los sujetos debe ser tratada como información confidencial, salvo autorización de los mismos;

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

e) Los estudios con voluntarios sanos no se aplican para fármacos antineoplásicos, inmunosupresores, anti HIV y otros que a juicio del Comité de Revisión Institucional puedan producir severos efectos adversos en los voluntarios.

**12.3 SELECCION Y CARACTERISTICAS DE LOS SUJETOS**

Los sujetos constituyen el elemento más importante de un estudio BD/BE y el que puede aportar mayor variabilidad a los resultados, razón por la cual en este aparte se describen los criterios para la selección de los sujetos que se incluirán en este tipo de estudios, con lo que se pretende minimizar la influencia de sus características en los resultados del mismo.

Los estudios de BD/BE deben realizarse en humanos **voluntarios sanos**, seleccionados a través de la evaluación de su respectiva historia clínica (anamnesis y examen físico) y complementada con los ensayos de laboratorio en sangre, orina y algunas pruebas especiales de acuerdo al fármaco con que se trabaja.

Aunque el sexo es una variable importante a considerar y que puede afectar los resultados, los estudios se pueden realizar en sujetos de cualquier sexo. Cuando se incluyan mujeres, éstas deberán ser informadas de la exigencia que implica su participación en cuanto a no estar embarazadas ni quedar en embarazo o durante el transcurso del estudio.

Los sujetos deben ser escogidos dentro de un grupo homogéneo de individuos, con edad comprendida entre los 18 y 55 años. La muestra seleccionada tendrá una edad homogénea y una relación peso/alta con un coeficiente de variación no mayor de 15%.

Se deben establecer criterios de exclusión precisos, teniendo en cuenta aspectos como: presencia concomitante de otras medicaciones, conocimiento de procesos alérgicos o desarrollo durante el estudio, no incluir sujetos fumadores, consumidores crónicos de alcohol ni farmacodependientes, así como aquellos con resultados positivos en las pruebas HIV y hepatitis B.

**12.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Los criterios de precisión y el alto costo de estos estudios de investigación, sugieren que el tamaño de la muestra deba ser considerado cuidadosamente, antes de iniciar el estudio.

El número de sujetos que conforman el tamaño de la muestra debe ser compatible con el análisis estadístico, calculado por métodos apropiados y se debe incluir un número mínimo de 12 sujetos.

Si se dispone de un estudio previo, puede calcularse el número de individuos con la variabilidad residual esperada, que sea necesaria para lograr una potencia cercana al 80%, a partir de la ecuación de potencia de la Anava. Se recomienda que el número de sujetos deba ser suficiente para permitir posibles pérdidas o exclusiones durante el estudio.

**12.5 DISEÑO DEL ESTUDIO**

El diseño del estudio de BD/BE debe minimizar toda variación que no sea del medicamento y eliminar estas influencias tanto como sea posible mediante un diseño experimental apropiado, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

**A. Restricciones**

Los sujetos para el estudio deben respetar las siguientes restricciones: no consumir bebidas alcohólicas, alimentos o bebidas que contengan xantinas (café, chocolate, té, infusión de hierba mate, bebidas cola como la coca-cola, la pepsi-cola etc.), desde 48 horas antes de iniciar el estudio y hasta después de la última toma de fluido de muestreo. Igualmente, no tomarán ningún medicamento incluidos los anticonceptivos orales, desde dos semanas antes de la primera administración y hasta que el estudio haya concluido.

Los sujetos deben permanecer en ayunas por un periodo de 10 a 12 horas antes de recibir el medicamento y mantenerlo al menos hasta dos a cuatro horas después de la administración de la dosis, de acuerdo al fármaco que esté estudiando. Durante el estudio las comidas deben ser estandarizadas y se suministrarán en las mismas

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

condiciones durante todas las fases de su desarrollo. Se puede permitir la ingesta de agua, excepto desde una hora antes y hasta una hora después de la administración del medicamento. Cuando sea necesario, el medicamento será administrado con un volumen de agua estandarizado y perfectamente identificado en el protocolo; algunos estudios recomiendan alrededor de 250 ml.

**B. Diseño Experimental**

El diseño experimental tiene por objeto establecer un esquema de administración que permita eliminar las variables propias del estudio y de los sujetos (voluntarios sanos), de modo que se recopilen los datos apropiados para que luego puedan ser analizados por métodos estadísticos.

Para el caso de los estudios de Bioequivalencia, debe utilizar un diseño Cruzado completo al Azar, donde cada sujeto reciba el producto de prueba y el producto de referencia, en dos períodos con dos secuencias asignadas aleatoriamente. Se aceptarán otros diseños experimentales previamente justificados desde el punto de vista estadístico.

En los casos en los cuales el protocolo de estudio de Bioequivalencia se encuentre descrito en la Farmacopea Americana, se podrán seguir sus delineamientos.

**C. Régimen de dosificación.**

Por lo general los estudios de Bioequivalencia pueden ser desarrollados en dos modalidades:

- a) Estudios cruzados de dosis única;
- b) Estudios cruzados de dosis múltiple en estado estacionario.

Los estudios de Biodisponibilidad se desarrollan bajo el esquema de dosis única.

**D. Postura y Actividad Física**

El protocolo de estudio debe contener las restricciones de postura y actividad física de los sujetos durante todas las fases del estudio.

**E. Intervalo entre las Dosis (Tratamientos)**

El intervalo o periodo de lavado (no tratamiento) entre las fases del estudio, debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación total de la dosis administrada. Dicho intervalo debe ser el mismo para todos los sujetos y en razón de la variabilidad en la velocidad de eliminación entre los sujetos, debe ser al menos 10 veces el tiempo de vida media del fármaco. En los casos en que el tiempo de vida media lo permita, el intervalo entre los días de estudio no debe exceder tres o cuatro semanas. Más aun, las dosis del medicamento debe ser administrada a la misma hora en cada fase del estudio y en lo posible, el mismo día de la semana.

**F. Tiempos de Muestreo**

La planificación de los tiempos de muestreo en un estudio debe ser lo suficientemente prolongada, como para determinar al menos el 80% del ABC que se podría determinar; este período es usualmente al menos tres veces el tiempo de vida media biológica del fármaco. Para permitir un cálculo apropiado de los parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos relevantes, deben registrarse los tiempos exactos a los cuales las muestras sean tomadas y se debe recolectar un número apropiado de muestras por sujeto y por dosis (se considera un número apropiado de muestras por los menos tres en la fase de absorción y cuatro en la fase de eliminación).

**G. Tipo de Muestra Biológica**

El tipo de muestra biológica que usualmente se utiliza para determinar las concentraciones del fármaco en la sangre; en muchos casos el fármaco puede ser medido en suero o plasma. Se pueden utilizar otros fluidos biológicos según el criterio del investigador y previa aprobación del Comité de Revisión Institucional.

**H. Manejo de las Muestras**

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

Las muestras deben ser procesadas y almacenadas bajo condiciones que previamente han demostrado que no causan degradación significativa de los analitos. Si se va a analizar en plasma o suero, se debe separar rápidamente esta fracción de la sangre total y mantenerla en las condiciones apropiadas hasta el momento de su valoración.

**I. Identificación de Reacciones Adversas**

La incidencia, severidad y duración de las reacciones adversas y efectos colaterales observados durante el estudio, deben ser reportadas en el informe final, utilizando el mismo criterio de observación y el mismo formato para expresar y registrar la información sobre reacciones adversas en todos los sujetos. Una copia de este reporte será enviada al Invima para su conocimiento en el formato oficial establecido.

**12.6 MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y DE REFERENCIA**

El mejor producto de referencia para un estudio de Biodisponibilidad es la solución administrada por vía endovenosa. Si la administración endovenosa no es posible por problemas de toxicidad o baja solubilidad en agua, se puede utilizar como producto de referencia una solución de concentración conocida del fármaco administrada por vía oral. Sin embargo, no siempre es posible obtener el fármaco en solución para administrarlo por vía intravenosa y oral. Las posibles causas pueden ser la solubilidad limitada en agua, inestabilidad en solución acuosa o sabor demasiado desagradable. Si el fármaco es escasamente soluble en agua, se pueden utilizar los solventes orgánicos miscibles con agua como el alcohol y glicoles aceptados por esta vía, para incrementar la solubilidad. Cuando se empleen solventes orgánicos para incrementar la solubilidad se debe garantizar que éstos no tienen una influencia específica sobre la Biodisponibilidad. En caso de que se presente una situación como la descrita, se puede utilizar como producto de referencia una suspensión de partículas muy finas del fármaco administrada por vía intramuscular u oral.

El producto o productos de referencia para un estudio de Bioequivalencia se seleccionará con base en el propósito buscado en este estudio (con cuál o cuáles de los medicamentos comercializados se quiere efectuar la intercambialidad).

**12.7 METODOLOGIA ANALÍTICA**

La técnica de análisis debe ser lo suficientemente sensible como para poder cuantificar niveles, aun en los tiempos de menor concentración, como es al inicio de la absorción y al final de la eliminación.

El procedimiento analítico al cual va a ser sometida la muestra debe ser previamente estandarizado con el fin de realizar los ajustes a las condiciones del laboratorio de análisis y de la muestra a analizar. Posteriormente, debe ser variado con respecto a los atributos: especificidad, linealidad, exactitud, precisión (tanto entre-días, como dentro del día), porcentaje de recuperación, límites de detección y de cuantificación, incluidos los metabolitos de ser necesario. Además se debe desarrollar un estudio de la estabilidad del principio activo y/o de sus productos de biotransformación, en la muestra experimental.

**12.8 PRESENTACION DE LOS DATOS**

La presentación de los datos de concentración del fármaco en el fluido biológico y los tiempos de muestreo, debe ser debidamente tabulada para cada sujeto y por cada formulación evaluada.

Seguidamente se deben elaborar los respectivos gráficos para cada sujeto y para los valores medios de todos los sujetos en función de las formulaciones evaluadas.

**12.9 ANALISIS FARMACOCINETICO**

El perfil de niveles de fármaco en el organismo (datos primarios) obtenido a partir de un ensayo de Biodisponibilidad, es el resultado de la interacción entre el medicamento y el individuo que recibió la especialidad farmacéutica.

Estos datos pueden ser procesados farmacocinéticamente asumiendo modelos, o bien pueden ser manejados estrictamente de manera experimental.

Independientemente del procedimiento seguido, los cuales no son excluyentes, los parámetros de interés en la evaluación de Biodisponibilidad son: área bajo la curva de los

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

niveles en el organismo (ABC), concentración máxima en el organismo (C<sub>máx</sub>), tiempo para alcanzar la máxima concentración (T<sub>máx</sub>) y la constante de velocidad de eliminación (K<sub>e</sub>). Dichos resultados deben ser tabulados para cada combinación sujeto-formulación.

**12.10 ANALISIS ESTADISTICO**

En este punto sólo cabe agregar que el resultado de análisis depende totalmente de la forma en que se ejecutó el estudio y de la calidad de los datos primarios (concentración-tiempo) y de los datos secundarios (parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos).

Serán aceptados aquellos procedimientos estadísticos que no excedan el nivel de vigilancia del 5% y entre ellos, aquellos con el menor riesgo de rechazar erróneamente equivalencia. Podrán ser utilizados métodos paramétricos o no paramétricos según corresponda.

Cuando se aplique el análisis de varianza (Anava), deben incluirse en la documentación del estudio las tablas del análisis para cada parámetro.

- a) Mediana y coeficiente de variación (entre sujetos) para cada producto;
- b) El Anava, debe contener fuente, grados de libertad, suma de cuadrados, cuadrado medio, valores F y p. Además se deben reportar los CV derivados dentro y entre los sujetos;
- c) Relaciones entre las ABC (0-t) y entre las C<sub>máx</sub> para los productos de prueba y referencia.

**12.11 CRITERIOS PARA DECLARAR BIOEQUIVALENCIA**

Con la finalidad de poder declarar equivalencia o no, entre dos o más productos que se comparan contra uno de referencia, es necesario efectuar el siguiente análisis:

- a) Calcular:  $ABC(\text{del producto de prueba})/ABC(\text{del producto de referencia})$  para cada sujeto del ensayo. La media y el intervalo de confianza del 90% de este cociente, deberá estar contenido dentro de un rango de Bioequivalencia del 0.80 al 1.25 o lo que corresponde en porcentaje del 80% al 125% (para los datos transformados logarítmicamente). Cuando los datos son analizados sin transformación, el rango de equivalencia está comprendido entre el 0.80 y el 1.20 (80% a 120%);
- b) Calcular:  $C_{max}(\text{del producto de prueba})/C_{max}(\text{del producto de referencia})$  para cada sujeto del ensayo. La media y el intervalo de confianza del 90% de este cociente, deberá estar contenido dentro de un rango de Bioequivalencia del 0.80 al 1.25 o lo que corresponde en porcentaje del 80% al 125% (para los datos transformados logarítmicamente). Cuando los datos son analizados sin transformación, el rango de equivalencia está comprendido entre el 0.80 y el 1.20 (80% a 120%);
- c) El cálculo de cualquier otra variable utilizada para declarar dos productos bioequivalentes deberá ser plenamente justificado.

**13. CONSIDERACIONES PARA LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y DE ABSORCIÓN "IN VIVO" PARA LOS MEDICAMENTOS DE LIBERACION PROGRAMADA O MODIFICADA**

Cuando se trate de un fármaco cuya Biodisponibilidad ya fue evaluada en una forma farmacéutica de liberación inmediata por la misma vía de administración y además exista correlación entre los niveles sanguíneos y la respuesta clínica, será suficiente la presentación de la curva de niveles sanguíneos.

Para el desarrollo de dicho estudio se puede utilizar el régimen de dosis única o de dosis múltiples en el estado estacionario, según lo considere o justifique el grupo de investigación.

Los estudios de Bioequivalencia sólo serán exigibles a los medicamentos de liberación programada, cuando el productor o comercializador solicite se le apruebe la publicidad en el sentido de poder substituir a otro del mercado en un régimen de tratamiento establecido.

**14. APLICACIONES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD EN EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS****14.1 INFORMACION GENERAL**



**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

La velocidad a la cual un fármaco se disuelve desde una forma farmacéutica sólida en el tracto gastrointestinal o en el sitio de la inyección parenteral no intravenosa, por lo general controla la velocidad a la cual el fármaco aparece en la sangre y la velocidad de excreción urinaria del mismo.

De ahí la importancia de obtener correlaciones entre los ensayos de disolución "in vitro" y los estudios de absorción "in vivo"<sup>2</sup>, especialmente en seres humanos.

La principal aplicación de los estudios de Biodisponibilidad en el control de calidad de los medicamentos, es el control y la predicción lote a lote del comportamiento "in vivo", por medio de las correlaciones "in vitro"- "in vivo", para las formas farmacéuticas sólidas. Por lo tanto, las curvas de correlación permiten observar cuando se altera la variable "in vivo" al variar los parámetros "in vitro", por medio de las ecuaciones matemáticas que las relacionan.

**14.2 CORRELACIONES "IN VITRO"- "IN VIVO"**

El término correlación "in vitro"- "in vivo" apareció por primera vez en la literatura farmacéutica como resultado del conocimiento y aceptación de los conceptos de Biodisponibilidad y las determinaciones de la velocidad de disolución "in vitro". El término correlación "in vitro"- "in vivo" se refiere al establecimiento de una relación racional entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma de dosificación y una propiedad fisicoquímica o característica de la misma forma de dosificación.

Las propiedades biológicas más comúnmente utilizadas son uno o más de los parámetros biofarmacéuticos tales como C max o ABC, obtenidos después de la administración de una forma de dosificación. La propiedad fisicoquímica más comúnmente utilizada, es el comportamiento de dilución "in vitro" de la forma de dosificación (ej. Porcentaje de fármaco liberado bajo un conjunto de condiciones dadas). La relación entre las dos propiedades, biológica y fisicoquímica, se expresa cuantitativamente.

Con la proliferación de los productos de liberación modificada o programada, es necesario examinar con mayor profundidad el concepto de correlación "in vitro"- "in vivo". Comparados con las formas de liberación inmediata, los productos de liberación modificada no pueden ser caracterizados utilizando un ensayo de disolución de un solo punto de tiempo. Además, con los productos de liberación modificada o programada (administrados por vía oral), un paciente debe experimentar una curva de nivel plasmático específico que cubre un período de tiempo finito, por lo general de 12 a 24 horas. Debe existir algún medio "in vitro" de asegurar que cada lote del mismo producto se comportará de la misma manera "in vivo". Al principio se pensó que el establecimiento de una correlación significativa "in vitro"- "in vivo" para formas de dosificación de liberación inmediata sería un trabajo más simple que para los productos de liberación modificada. Sin embargo por la naturaleza de los principios sobre los cuales cada tipo de forma farmacéutica se fundamenta, se consideró que una correlación "in vitro"- "in vivo" se define más rápida y fácilmente para las formas de dosificación de liberación modificada.

**14.3 NIVELES DE CORRELACION**

Se han definido tres niveles de correlación y categorizado en orden descendente de utilidad. El concepto de nivel de correlación se basa en la capacidad de la correlación para reflejar la totalidad de la curva de concentración plasmática del fármaco versus tiempo que resultará a partir de la administración de la respectiva forma de dosificación. La relación de la totalidad de la curva de disolución "in vitro" con la totalidad de la curva de nivel plasmático "in vivo", define esta correlación.

**NIVEL A:** Este nivel es la categoría más alta de correlación. Representa una relación punto a punto entre la disolución "in vitro" y la velocidad de entrada o disposición "in vivo" del fármaco a partir de la forma de dosificación. Este último factor algunas veces se reporta como disolución "in vivo". En este nivel de correlación, las curvas de velocidad de disolución "in vitro" y de velocidad de entrada o disposición "in vivo" son directamente superponibles o se puede hacer que sean superponibles mediante el empleo de un valor constante de compensación. La descripción matemática para ambas curvas es la misma. Tal procedimiento es más aplicable a los sistemas de liberación modificada, que

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

demuestran una velocidad de liberación “in vitro” fundamentalmente independiente del medio de disolución típico usualmente empleado. Sin embargo, este no es un requisito para una correlación del nivel A. Con este procedimiento de correlación, la curva de disolución “in vitro” de un producto es comparada con la curva de disposición “in vivo” (por ejemplo la curva producida por deconvolución de los datos de nivel plasmático). Esto puede ser hecho mediante el empleo de técnicas de balance de masa dependientes del modelo, como el procedimiento de Wagner-Nelson o el método de Loo-Riegelman, mediante la deconvolución matemática independiente del modelo.

Las ventajas de un Nivel de Correlación A son:

“Se desarrolla una correlación punto a punto. Esto no se encuentra con ninguno de los otros niveles de correlación. Se desarrolla utilizando todos los niveles plasmáticos y puntos de disolución que han sido generados. Por lo tanto, refleja la curva completa de niveles plasmáticos. Como resultado, en el caso de una correlación de nivel A, una curva de disolución “in vitro” puede servir como un sustituto del comportamiento “in vivo”. Por consiguiente, un cambio en las condiciones del sitio de manufactura, en el método de producción, en los proveedores de materias primas y en los atributos de calidad de las mismas, modificaciones menores en la formulación, y en la misma potencia del producto (concentración del principio activo) utilizando la misma formulación, puede ser justificada con el ensayo “in vitro” sin necesidad de un estudio adicional en humanos.

“Permite definir para la forma de dosificación un procedimiento de control de calidad realmente significativo (un indicador de comportamiento “in vivo”), el cual predice el comportamiento “in vivo” de una forma de dosificación, y está definido por el mismo producto.

“Los extremos (máximo y mínimo) de los estándares de control de calidad “in vitro” pueden ser justificados por un procedimiento de convolución o deconvolución.

**NIVEL B:** Utiliza los principios de análisis de los momentos estadísticos. El tiempo medio de disolución “in vitro” se compara con el tiempo medio de residencia o el tiempo medio de disolución “in vivo”. Al igual que la correlación de nivel A, el nivel B utiliza todos los datos “in vitro” e “in vivo” pero no se considera como una correlación punto a punto porque no refleja la curva real de niveles plasmáticos “in vivo”, puesto que con otras curvas diferentes “in vivo” se pueden producir valores de tiempos medios de residencia similares. Por esta razón, a diferencia de la correlación de Nivel A, no se puede confiar y utilizar una correlación del nivel B solamente para justificar modificaciones en una formulación, alteraciones del sitio de manufactura, cambio del proveedor de un excipiente, etc. En resumen, los datos “in vitro” de este tipo de correlación no pueden ser utilizados para justificar los extremos de los estándares de control de calidad.

**NIVEL C:** Esta categoría relaciona un punto de tiempo de disolución ( $t_{50\%}$ ,  $t_{90\%}$ , etc.) con un parámetro farmacocinético tal como ABC, C max o T max. Representa una correlación de un solo punto. No refleja la forma completa de la curva de niveles plasmáticos, lo cual es el factor crítico que define el comportamiento o desempeño de los productos de liberación modificada.

Como este tipo de correlación no es predictivo del comportamiento real del producto “in vivo”, generalmente sólo se utiliza como una guía en el desarrollo de una formulación o como un procedimiento de control de calidad en proceso. Por sus limitaciones obvias, una correlación de nivel C tiene una limitada utilidad en la predicción del comportamiento de un fármaco “in vivo” y está sujeto a las mismas advertencias de la correlación de nivel B en su capacidad para respaldar modificaciones en un producto y los cambios en el sitio y condiciones de manufactura, así como la justificación de los extremos de los estándares de control de calidad.

#### **14.4 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LAS CORRELACIONES “IN VITRO”-“IN VIVO” PARA LAS FORMAS DE DOSIFICACION DE LIBERACION MODIFICADA**

Los ensayos iniciales en el desarrollo de una correlación “in vitro”-“in vivo” de los productos de liberación modificada utilizaron los mismos conceptos que se empleaban con las formas de liberación inmediata. Es así como se han hecho numerosos ensayos

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

para correlacionar uno o más parámetros farmacocinéticos, obtenidos a partir de un estudio "in vivo" de un producto, con la cantidad liberada que se alcanza a un determinado tiempo en la prueba de disolución "in vitro".

Estas fueron esencialmente correlaciones de un solo punto. Tales relaciones podrían indicar que un incremento o decrecimiento en la velocidad de disolución "in vitro" de la forma de dosificación de liberación modificada resultaría en un cambio directamente proporcional en el comportamiento del producto "in vivo". Sin embargo, ellos revelaron poco acerca de la curva completa de niveles plasmáticos, lo cual es primordial para evaluar el comportamiento del fármaco en el paciente.

El reconocimiento y utilización de las técnicas de deconvolución así como los cálculos de momentos estadísticos representan un mayor avance respecto a las aproximaciones de un solo punto, puesto que estas dos metodologías utilizan todos los datos disponibles de disolución y de niveles plasmáticos para desarrollar las correlaciones. Por lo tanto, hay al menos tres técnicas de correlación (deconvolución, momento estadístico y un solo punto), disponibles para el científico farmacéutico. Hay diferencias marcadas en la calidad de la correlación obtenida con cada procedimiento. Así, estos métodos han sido clasificados y se analizan en términos de las ventajas de cada uno junto con la utilidad potencial de los resultados como herramienta predictiva para el científico farmacéutico.

**15. PRUEBAS DE DISOLUCION EN LUGAR DE ESTUDIOS DE BIODIS-PONIBILIDAD**

Mucho se ha discutido sobre cuando una prueba de disolución puede sustituir a un estudio de Biodisponibilidad y para darnos una idea clara al respecto analizaremos en primera instancia a lo establecido al respecto por la Farmacopea Americana.

**15.1 ANALISIS DE LA POSICION DE LA FARMACOPEA AMERICANA**

Aunque se dispone de los criterios anteriormente mencionados con base en los cuales la FDA exige o no el desarrollo de estudios de Bioequivalencia, se considera importante efectuar un análisis de la posición adoptada por la USP en sus últimas ediciones con relación a la Disolución y a la Biodisponibilidad.

"Tabletas y cápsulas de liberación inmediata. En respuesta a la preocupación creciente sobre Biodisponibilidad, la Farmacopea desde 1970 ha comenzado a establecer requerimientos de disolución en las correspondientes monografías de los medicamentos presentados como cápsulas o tabletas de liberación inmediata.

Muy significativo ha sido el hecho del gran valor que se le ha dado a las pruebas de disolución como instrumento para el control de calidad de esos medicamentos.

En consecuencia, la preocupación fundamental con relación a Biodisponibilidad y control de calidad durante los últimos ciclos de revisión, ha sido el establecimiento de una equivalencia en el comportamiento de disolución. En 1976 se adoptó la política de favorecer el establecimiento de un ensayo de disolución para esencialmente todas las tabletas y cápsulas oficiales, cuando el ensayo estuviese depurado desde el punto de vista tecnológico. En 1981 se adoptó una política más efectiva basada en una presunción o ensayo por defecto, llamado Primer Caso de disolución aceptable, al cual especímenes de productos de disolución lenta tienen que responder. Esta situación rápidamente repercutió en el establecimiento de pruebas de disolución para unas 400 monografías en 1990. La USP23 contiene requerimientos de disolución o liberación del fármaco en 532 monografías y en la USP24 para 592 monografías.

Se ha demostrado que un ensayo de disolución puede discriminar entre medicamentos supuestamente idénticos, que sin embargo, desde el punto de vista médico han presentado una diferencia significativa en Biodisponibilidad.

Puesto que la USP promulga los atributos para la aceptabilidad de un producto, un ensayo que presente tal grado de discriminación es satisfactorio, porque el estándar de disolución puede excluir definitivamente cualquier producto inaceptable. En consecuencia no ha sido necesario establecer exigencias de ensayos de Biodisponibilidad "in vivo" para el estándar público. En la práctica el problema ha sido el contrario. Los ensayos de disolución son tan discriminantes de los factores de formulación, factores que sólo en algunos casos llegan a afectar la Biodisponibilidad de los productos de liberación inmediata, que no es de extrañar que un producto o clínicamente aceptable, se llegue a desempeñar deficientemente en un ensayo típico de disolución. En esos casos el Comité

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

de Revisión de la Farmacopea ha procurado incluir para el establecimiento de la prueba de disolución, tantos productos aceptables como sea posible, sin promulgar especificaciones tan generosas como para incrementar la preocupación científica razonable de bioequivalencia.

Los casos de bioequivalencia con significado médico se fundamentan principalmente en cuatro factores causales: tamaño de partícula inapropiado del ingrediente activo; estearato de magnesio en exceso como lubricante deslizante; recubrimientos especialmente por goma laca; y desintegrante inadecuado. Sin embargo, cada uno de estos factores responde a los ensayos de disolución. No hay un problema de bioequivalencia con significancia médica conocida entre productos, donde el 75% del principio activo se disuelve en agua o ácido a 37° C en 45 minutos en el equipo oficial de canastillo o paleta, operado a la velocidad usual, lo que se conoce como **PRIMER CASO** de la USP. La mayoría de las monografías se ajustan a estos requerimientos. En los Estados Unidos se reconoce como un objetivo confiable y prudente de formulación, el cumplimiento del ensayo del PRIMER CASO USP, el cual se impone poco a poco en el ámbito mundial en el desarrollo de productos para los cuales todavía no se dispone de los ensayos de Biodisponibilidad "in vivo". De acuerdo con la USP24 esto evitaría bioestudios innecesarios.

Tabletas y Cápsulas de liberación modificada o programada

La USP 23 contiene monografías para productos de liberación retardada y liberación prolongada. Existen productos de liberación prolongada para los cuales cabe la posibilidad de disponer de un gran número de formulaciones exitosas, cada una basada en un método diferente para lograr la modificación en la liberación (como un ejemplo de producto que cumple el **CASO TRES** tenemos las cápsulas de teofilina de liberación prolongada). En cada caso se puede hacer una selección a la medida del aparato requerido para el ensayo, el medio de disolución, el procedimiento y los tiempos de muestreo, de modo que la información anotada en la etiqueta del producto sea clara y consistente con el estándar de la formulación específica que aplica a este producto. El principio farmacopéico fundamental es que las especificaciones de la USP-NF junto con el etiquetado del producto, es todo lo que se requiere para determinar los estándares aplicables."

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Abdou, h. Dissolution, Bioavailability and bioequivalence. Pennsylvania, Mack, 1989. P. 297, 247.
2. Cid, Edison. "Control de Calidad biofarmacéutico de Medicamentos". Santiago, 1992, p. 261.
3. Declaración de Helsinki. Crónica de la OMS, 30: 393-395 (1976).
4. De Nigrinis, S. El método de análisis para los estudios de estabilidad y de Biodisponibilidad de medicamentos. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. No. 22, 1994. No. 23, 1995.
5. Directivas para la realización de estudios de Bioequivalencia . Cuba, 1996.
6. Fagiolino, P. La Bioequivalencia y sus Simplicancias. SAFYBI, Vol 34 No. 91, octubre 1994.
7. Helman, J. Introducción a la Farmacotecnia: Teórica y Práctica. México, Continental, 1981. Tomo VIII. P. 2485.
8. Marzo et al. Bioequivalence. Drugs made in Germany 38, No. 1 (1995). P. 6.
9. Ministerio de Salud. Resolución No. 008430 de 1993. Bogotá.
10. Minister of National Health and Welfare. Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Canada, 1992.
11. Sharge, L. And Yu, A "Applied biopharmaceutics and Pharmacokinetics". New Jersey, Hall International, 1993.
12. USP 23. Correlaciones "in vitro"- "in vivo" and "in vivo<sup>2</sup>" bioequivalence guidances. P 1927, 1931.
13. Ibid. "in vivo" bioequivalences guidances Suplemento No. 3.
14. Ibid. Dissolution and Bioavailability, P. Iv.
15. USP 24. Diosolution and Bioavability, p. Ixvi.
16. Welling, P. et al. "Pharmaceutical Bioequivalence". Marcel Dekker, New York, 1993.

**RESOLUCION NUMERO 1400 DE 2001**

por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

17. Guideline for Bioequivalence studies of Generic Products, FDA Americana.
18. Rubio M.C. "Biodisponibilidad" Anexo: Disposición ANMAT 3185/90.
19. "Quality assurance of pharmaceuticals" A compendium of guidelines and related materials, volumen 1; World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863).