

**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS**

INVIMA

COMISIÓN REVISORA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, COSMÉTICOS Y PRODUCTOS NATURALES.

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA 51

FECHA: JUNIO 20 DE 1997

HORA: 8.00 a.m.

LUGAR: SALA DE REUNIONES DEL INVIMA

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

Asistieron los doctores GUSTAVO ISAZA MEJÍA, ROBERTO LOZANO OLIVEROS, JORGE OLARTE CARO, CAMILO URIBE GRANJA, miembros de la Comisión Revisora. El Dr. RICARDO LEAL BAQUERO, Secretario Ejecutivo de la Comisión Revisora, el Dr. CARLOS MALDONADO MUETE, Coordinador de la Comisión Revisora, la Dra. MARÍA JACQUELIN OROZCO DÍAZ Química farmacéutica y Adriana Leyva.

2. TEMAS A TRATAR

2.1 RESPUESTA A REVISION DE OFICIO

2.1.2 EPHYNAL Y REDOXON

EXPEDIENTE 45353

R.S. M- 005462R1

INDICACIONES

Osteodistrofia renal, Hipoparatiroidismo post-quirurgico permanente, Hipoparatiroidismo idiopatico, pseudohipoparatiroidismo, raquitismo y Hipofosfatemico resistente a vitamina.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Hipercalcemia, Hipervitaminosis D, embarazo. Administre con precaución en estados o situaciones que favorezcan la presentación de hipercalcemia o hiperfosfatemia, medicamentos que contengan magnesio, digitalicos, antiarritmicos, uso concomitante con otros preparados fuentes de vitamina D3, en niños.

Solicitan sea eliminada de las contraindicaciones la palabra "NIÑOS" , esto debido a que solicitan se autorice el uso del producto en niños. Anexan información clínica publicada para soportar dicha solicitud.

CONCEPTO

Se acepta.

2.4 APROBACION DE INSERTO

2.4.1 VIREX TABLETAS DE 200 mg

Cada tableta contiene:

ACYCLOVIR 200 mg

EXPEDIENTE 33815

R.S M- 010426

El peticionario allega inserto para ser evaluado y autorizado por la Comisión Revisora.

CONCEPTO

La Comisión Revisora considera que el inserto presentado no es conveniente por cuanto induce al mal uso del medicamento.

2.4.2 WONDRANYL 1% INYECTABLE

EXPEDIENTE 211532

Los interesados allegan inserto del producto para evaluación y aprobación de Comisión Revisora.

CONCEPTO

Se acepta.

2.4.3 Solicitud aprobación de Insertos de los siguientes productos:

<i>Catapresan 150 mg Comp</i>	<i>Exped. 31751</i>	<i>r.s. M-00174 R-1</i>
<i>Monis Comp. 20 mg</i>	<i>Exped. 24641-1</i>	<i>r.s INVIMA M-007806 R-1</i>
<i>Monis Gotas</i>	<i>Exped. 32527</i>	<i>r.s. M-010380</i>
<i>Tens Comp. 4 mg</i>	<i>Exped. 102633</i>	<i>r.s. INVIMA M-001292</i>

CONCEPTO

Se acepta.

2.4.4 TRIQUILAR

Cada gragea pardo clara contiene:

LEVONORGESTREL 0.050 mg
ETILNILESTRADIOL 0.030 mg

Cada gragea blanca contiene:

LEVONORGESTREL 0.075 mg
ETILNILESTRADIOL 0.040 mg

Cada gragea ocre contiene:

LEVONORGESTREL 0.125 mg
ETILNILESTRADIOL 0.030 mg

Expediente: 48543

Registro Sanitario N°. M- 005986 R1

Conceptuar sobre aprobación de inserto

CONCEPTO

Se acepta.

2.5 FARMACOVIGILANCIA

2.5.1 MIBEFRADIL

El representante legal de Laboratorios Roche allega estudio de farmacovigilancia para valorar eficacia y tolerabilidad de MIBEFRADIL (Posicor), para la respectiva aprobación por Comisión Revisora. Adicionalmente solicitan aprobación de importación del medicamento para la realización de dicho estudio.

CONCEPTO

Se acepta.

2.5.2 INVIRASE

Se presenta informe del programa de seguimiento de reacciones adversas al producto Invirase.

CONCEPTO

La Comisión Revisora acusa recibo de dicho informe y comunica que esta hará parte de la base de datos de Farmacovigilancia.

2.6 NUEVA FORMA FARMACEUTICA

2.6.1 INSTACALM 100 mg SUPOSITORIOS

Cada supositorio contiene:

KETOPROFENO 100 mg

EXPEDIENTE 58137

ANTECEDENTES

Se encuentran aceptados supositorios de 100 mg.

El interesado allega información bibliográfica referente a los estudios farmacocinéticos que sustenta la forma farmacéutica de supositorio.

Se solicita concepto sobre la forma farmacéutica y el grupo farmacológico respectivo.

CONCEPTO

Se acepta.

Las indicaciones y contraindicaciones son las mismas del principio activo dada para otras formas farmacéuticas, con la inclusión en las contraindicaciones de lo siguiente:

Debe vigilarse la posología.

2.6.2 FIX TALCO ANTIMICOTICO

Cada 100 g de polvo contiene:

KETOCONAZOL 2 g

EXPEDIENTE 4039

INDICACIONES

Todas las dermatomicosis, tanto si son producidos por dermatofitos, levaduras u hongos, en cualquiera de sus especies, sensibles al Ketoconazol.

El interesado allega documentación para sustentar la nueva forma farmacéutica.

En el mercado se encuentra en forma de crema al 2%, tabletas de 200 mg, suspensión de 100 mg/ 5 ml y champú al 1% y al 2%.

Se solicita conceptuar sobre la forma farmacéutica y las indicaciones propuestas.

CONCEPTO

Se acepta.

INDICACIONES APROBADAS.

Antimicótico sensible al medicamento

2.6.3 ETOLEX 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN RETARDADA

Cada cápsula contiene:

NIMESULIDA MICROGRANULOS

(Equivalente a Nimesulida) 100 mg

EXPEDIENTE: 3446

Antecedentes:

En el mercado se encuentra tabletas de 100 mg M-011587.

Acta 84/96 2.3.1. Debe presentar estudios de biodisponibilidad que demuestren que los niveles sanguíneos alcanzados por la forma farmacéutica solicitada, sean equivalentes a las ya aceptadas.

El peticionario allega memorial en el que expone que este producto no se encuentra dentro de los grupos farmacológicos que han sido designados para exigirles estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia como son los inmunosupresores, anticonvulsivantes, según oficio No. 008444 emitido por la Dirección General del Invima.

Se solicita conceptuar al respecto y evaluar la nueva forma farmacéutica.

CONCEPTO

El interesado debe demostrar que con la concentración de 100 mg diarios de la forma retard, se obtiene la misma eficacia que la obtenida con la concentración de 100 mg de la forma farmacéutica de liberación inmediata, cuya eficacia evaluó la Comisión Revisora, cuando se presento como producto nuevo.

2.7 VARIOS

2.7.1 PRÓTESIS MAMARIAS

Con:

HIDROGEL, SOLUCIÓN SALINA, GEL DE SILICONA

-

-

EXPEDIENTE 212451

Se solicita concepto sobre la información presentada.

CONCEPTO

Se acepta.

2.8 AMPLIACIÓN DE INDICACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE CONCENTRACIÓN

2.8.1 REDOXON TABLETAS EFERVESCENTES 2 g

EXPEDIENTE 50233

R.S.P 50233

ANTECEDENTE

Acta 32/97: "Se ratifica el auto del acta 58 de 1996, No se acepta, porque no hay suficiente evidencia clínica estadísticamente significativa sobre la utilidad de la vitamina C en la disminución de la morbimortalidad en las indicaciones solicitadas".

Para esta presentación el interesado allega documentación clínica que soporta la utilidad de la Vitamina C en la disminución de la morbimortalidad en las enfermedades cardiovasculares, cataratas, cáncer y envejecimiento celular.

A su vez presenta respuesta al auto del acta 21/94 en el que no se acepta esta concentración por cuanto no existe patología que justifique este preparado farmacéutico.

CONCEPTO

Se ratifica el auto del acta 58 de 1996, No se acepta, porque no hay suficiente evidencia clínica estadísticamente significativa sobre la utilidad de la vitamina C en la disminución de la morbimortalidad en las indicaciones solicitadas.

Evaluada la documentación allegada, la Comisión Revisora acepta la concentración de 2 g.

2.9 . MODIFICACION EN CONTRAINDICACIONES

2.9.1 RHINOCORT AGUA 50 mcg/DOSIS

Cada ml contiene:

BUDESONIDA MICRONIZADA 1.0 mg

Expediente: 96319

Se solicita cambiar las contraindicaciones de las ya aprobadas: "Hipersensibilidad de los componentes, primer tratamiento de los estados asmáticos, primer trimestre del embarazo, tuberculosis pulmonar activa o quiescente por: "Hipersensibilidad a los componentes: debido a que la forma farmacéutica no es absorbida a nivel pulmonar.

CONCEPTO

Se acepta.

CONTRAINDICACIONES APROBADAS

Hipersensibilidad al producto o sus componentes-.

PRECAUCIONES APROBADAS

Primer trimestre del embarazo, el uso en el embarazo queda a criterio del médico.

2.10 ACLARACIONES

2.10.1 TYLENOL EN SUSPENSION PARA NIÑOS SABORES A CEREZA Y CHICLE

Cada 100 ml contiene:

ACETAMINOFEN USP 3.2 g

EXPEDIENTE: 51771

Acta 20/97 numeral 2.2.8: se acepta la nueva forma farmacéutica de suspensión.

Se aclara que dicho concepto incluye la aceptación de la concentración de acetaminofen 3.2 %.

2.11 PRODUCTOS NATURALES

2.11.1 FIBRA NATURAL Q.B. CÁPSULAS

Cada cápsula contiene:

<u>ALCACHOFA POLVO</u> (<i>Cynara scolymus</i>)	145 mg	.
<u>SALVADO DE TRIGO</u>	100 mg	

EXPEDIENTE 57579

ANTECEDENTES

La alcachofa según la norma farmacológica 23.1.0.0.N10

Tiene uso como colerético y colagogo y el trigo en constipación; contraindicado en pacientes con absorción intestinal deficiente.

Se solicita concepto de la asociación.

USO SOLICITADO

Gracias al contenido de fibra natural está indicado como coadyuvante en la formación del bolo fecal, colerético, colagogo.

CONCEPTO

La dosis de salvado de trigo es insuficiente para obtener una respuesta terapéutica efectiva

2.11.2 EXTRACTO DE CARDO MARIANO CÁPSULA BLANDA

Cada cápsula contiene:

EXTRACTO DE SILYBUM MARIANUM 150 mg

EXPEDIENTE 21678

ANTECEDENTES

Acta 29/96 numeral 2.2.1: “ El cardo mariano no está incluido en la lista básica de plantas medicinales oficialmente aceptada.

No presentaron la sustentación histórica que permita hacer una evaluación de las extensas indicaciones solicitadas”.

El interesado allega la información en cuanto a la bondad del producto en los tratamientos de inflamación hepática y diurético.

CONCEPTO

Se acepta. Se incluye en Norma 23.1.0.0. N10

Uso aprobado: coadyuvante en cuadros de hepatotoxicidad.

Contraindicaciones: colestasis e hipersensibilidad

No se acepta como diuretico porque no hay evidencia de la utilidad en este uso.

2.12 PROYECTO DE RESOLUCION

Evaluada la nueva versión sobre la reglamentación de Productos Naturales enviada por la Subdirección de Servicios Farmacéuticos y de Laboratorios del Ministerio de Salud, la Comisión Revisora informa que ésta no recoge las observaciones hechas oportunamente por la misma.

2.13. CONTRAINDICACIONES EN EMPAQUES

Las etiquetas y empaques de los medicamentos deben seguir apareciendo tal como esta reglamentado hasta el momento en el decreto 677/95. El interesado en incluir insertos sobre contraindicaciones y advertencias podran hacerlo sin que el contenido induzca a la auto medicación o propaganda alusiva de su producto.

Los medicamentos de uso exclusivamente intrahospitalario tales como: anestésicos, antineoplásicos, relajantes musculares, medios de diagnósticos, etc, podran incluir en su empaque el inserto con todas las especificaciones del producto sin que induzca a la automedicación y promoción del producto.

2.14 CONSULTAS

2.14.1 TEXTOS EN ENVASES

La Subdirección de Insumos para la salud y productos varios solicita concepto respecto a si son aceptados los siguientes textos en envases y empaques de los protectores solares:

- 1. Puede ayudar a prevenir el cancer de piel producido por exposición a la radiación solar.*
- 2. Ayuda en la prevención del envejecimiento de la piel por exposición al sol.*

CONCEPTO

Se acepta, pero deben aparecer en idioma español.

2.14.2 TRILAX TABLETAS

Cada tableta contiene:

<u>SENOSIDOS</u>	17 mg
<u>RUIBARBO</u>	75 mg

<u>BOLDO</u>	300 mg
<u>CASCARA SAGRADA</u>	400 mg
<u>ACEITE DE RICINO</u>	50 mg

EXPEDIENTE: 6295
REGISTRO SANITARIO INVIMA: M-005515

En el acta 15 de 1997 la Comisión Revisora acepto la indicación como laxante. Los interesados solicitan se amplíe el concepto emitido en dicha acta, en lo referente a la aprobación de venta sin fórmula médica y en la ampliación de las indicaciones a: "Laxante, colerético, purgante intestinal y hepático", basados en el acta 14/96, en la que se autorizó esta modalidad al producto Drenabyt similar al de referencia.

CONCEPTO

Se acepta. La condición de venta sin formula medica y las siguientes indicaciones coleretico y colagogo.

2.15 BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

La Oficina Jurídica del INVIMA solicita aclaración sobre la posición de la Comisión Revisora con respecto a la solicitud de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia a los productos de competencia del INVIMA.

CONCEPTO

La Comisión Revisora en virtud de las diversas interpretaciones de tipo legal que se hacen a sus conceptos aclara: que de acuerdo a sus funciones, asignadas por los diferentes actos administrativos que le dieron vida, es un ente asesor en cuyo seno esta la responsabilidad de recomendar o no la comercialización de un producto medicinal y fijar las condiciones pertinentes para su uso.

Que para este fin estudio los pros y contras de la solicitud al amparo del conocimiento científico actualizado día a día, y con el único propósito de salvaguardar la salud y bienestar de los Colombianos como lo manda la Constitución. Los aspectos legales que la Comisión Revisora observa para ello son los que le fijan sus funciones y por lo tanto lo debe exigir informaciones o pruebas de la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos. Tales informaciones son cambiantes a la luz del desarrollo científico y tecnológico, por lo que la Comisión Revisora, puede y debe estar reevaluando en forma permanente el balance riesgo/beneficio de los medicamentos. En consecuencia considera que en el cumplimiento del mandato constitucional ya consignado, en los aspectos que tienen que ver con la salvaguarda de la salud, su función esta por encima de cualquier otra consideración y no cabe para el de concepto de "los derechos adquiridos".

Por lo expuesto anteriormente la Comisión Revisora ratifica que los estudios de Biodisponibilidad son un requisito indispensable para evaluar la calidad de un medicamento.

En referencia a la bioequivalencia, este es un dato que permite evaluar la intercambiabilidad entre productos con el mismo principio activo en iguales cantidades, sin que ello pueda conducir a un fracaso terapéutico o a un accidente que pudiera ser fatal. Para ello la Comisión Revisora, definirá para que tipo de medicamentos se exigirá de acuerdo a la guías que se preparan para tal fin. De momento ratifica la necesidad de estudio de biodisponibilidad para anticonvulsivantes y de biodisponibilidad y bioequivalencia para inmunosupresores.

La Comisión Revisora presenta la Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos para la realización de dichos estudios, en próximas sesiones se dará a conocer la normatividad que regula la presentación de los mismos y las prioridades en los grupos de medicamentos.

GUÍA DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Conscientes de que estamos atravesando un momento determinante por la globalización de los mercados, a los cuales no escapa el medicamento, hemos encontrado el espacio propicio para la relación academia - sector productivo - gobierno se consolide y acreciente, en esta ocasión, mediante la estructuración de un documento que considere los aspectos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, como parte de la Garantía de Calidad del Medicamento.

El presente documento al cual se le ha dado el nombre de GUÍA DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS, no pretende ser más que eso, habiendo sido estructurado considerando no solo la relación fundamental que guardan estos términos con el aseguramiento de la calidad del producto, sino también los recursos disponibles y los avances científicos y tecnológicos que ha alcanzado el país. En consecuencia, el grupo responsable de su elaboración recomienda que esta GUÍA sea un documento dinámico, el cual se revise periódicamente, para darle la actualización correspondiente a los avances que en el campo científico, tecnológico y legislativo, se den en el país.

Por esta razón, el Comité Científico recomienda que la primera etapa que debe ser desarrollada para garantizar la seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos que se comercializan en el país, es la presentación de los estudios de BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA, o de BIODISPONIBILIDAD FISIOLÓGICA, según aplique, a todos los medicamentos que porten fármacos de acción sistémica, dejando los estudios de BIOEQUIVALENCIA para una etapa posterior.

Es fundamental que la Comisión Revisora de acuerdo con los criterios señalados en la GUÍA, se encargue de elaborar el listado de fármacos y sus prioridades para ser exigidos estos estudios en Colombia a los productos que corresponda.

La Comisión Revisora consultara a expertos en el área de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, cuando lo considere procedente.

2.16 GUÍA DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS

VER ANEXO

INDICE

2.1 RESPUESTA A REVISION DE OFICIO-----	1
2.1.2 EPHYNAL Y REDOXON-----	1
2.2 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA-----	2
2.2.1 TYLENOL EXTENDED RELIEF-----	2
2.3 MODIFICACIÓN EN CONTRAINDICACIONES-----	2
2.3.1 CALCITRIOL-----	3
2.4 APROBACION DE INSERTO-----	3
2.4.1 VIREX TABLETAS DE 200 mg-----	3
2.4.2 WONDRANYL 1% INYECTABLE-----	4
2.4.3 Solicitud aprobación de Insertos-----	4
2.4.4 TRIQUILAR-----	4
2.5 FARMACOVIGILANCIA-----	5
2.5.1 MIBEFRADIL-----	5
2.5.2 INVIRASE-----	5
2.6 NUEVA FORMA FARMACEUTICA-----	6
2.6.1 INSTACALM 100 mg SUPOSITORIOS-----	6
2.6.2 FIX TALCO ANTIMICOTICO-----	6
2.6.3 ETOLEX 100 mg CÁPSULAS DE LIBERACIÓN RETARDADA-----	7
2.7 VARIOS-----	8
2.7.1 PRÓTESIS MAMARIAS-----	8
2.8 AMPLIACIÓN DE INDICACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE CONCENTRACIÓN-----	8
2.8.1 REDOXON TABLETAS EFERVESCENTES 2 g-----	8
2.9 . MODIFICACION EN CONTRAINDICACIONES-----	9
2.9.1 RHINOCORT AGUA 50 mcg/DOSIS-----	9
2.10 ACLARACIONES-----	10
2.10.1 TYLENOL EN SUSPENSION PARA NIÑOS SABORES A CEREZA Y CHICLE-----	10
2.11 PRODUCTOS NATURALES-----	10
2.11.1 FIBRA NATURAL Q.B. CÁPSULAS-----	10
2.11.2 EXTRACTO DE CÁRDO MARIANO CÁPSULA BLANDA-----	11
2.12 PROYECTO DE RESOLUCION-----	12
2.13. CONTRAINDICACIONES EN EMPAQUES-----	12

<i>2.14 CONSULTAS</i> -----	12
<i>2.14.1 TEXTOS EN ENVASES</i> -----	12
<i>2.14.2 TRILAX TABLETAS</i> -----	13
<i>2.15 BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA</i> -----	13
<i>2.16 GUIA DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS</i> -----	15

ANEXO:

**GUIA DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
DE MEDICAMENTOS**

COMITE DECISORIO

El Comité Decisorio, coordinado por el profesor Miguel Feoli Bonilla, Director del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, fue el responsable de evaluar y aprobar la propuesta de la Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos, presentada por el Comité Científico.

INTEGRANTES:

Representante **AFIDRO**
Representante **ASINFAR**
Representante **ANDI**
Representante **UNIVERSIDAD NAL. DE COLOMBIA**
Representante **UNIVERSIDAD DE ANTIOQUÍA**
Representante **UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**
Representante **UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO**
Representante **MINISTERIO DE SALUD**
Representante **INVIMA**
Representante **ASOC. NAL. QUIM. FCTOS**
Representante **E.P.S.**
Representante **O.P.S.**

Dr. Vicente Giordanelli
Dr. Alberto Bravo
Dra. Margarita Villate
Dr. Miguel Feolli
Dra. Piedad Restrepo
Dra. Myriam Betancur
Dr. Ricardo Camargo
Dra. Nelly Marin
Dra. Clemencia Laserna
Dra. A Rocio Castillo
Dra. María Cristina Latorre
Dr. Francisco Rossi

**GUIA DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
DE MEDICAMENTOS**

COMITE CIENTIFICO

El Comité Científico, coordinado por el profesor Miguel Feoli Bonilla, Director del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, fue el encargado por el Comité Decisorio de estructurar esta propuesta de Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos.

INTEGRANTES:

**UNIVERSIDAD NAL. DE COLOMBIA
UNIVERSIDAD NAL. DE COLOMBIA
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
ASOC .NAL. QUIM. FCTOS**

**Dra. Luisa Fernanda Ponce D' León Q.
Dr. Carlos Bustamante R.
Dra. Piedad Restrepo de R.
Dra. A. Rocio Castillo P.**

INDICE

1. Introducción.....	2
2. Propósito de la Guía.....	3
3. Definición de términos.....	3
4. Bases Biofarmacéuticas para determinar la Biodisponibilidad.....	6
5. Criterios Biofarmacéuticos para exigir la evaluación de Biodisponibilidad Absoluta.....	6
6. Criterios Biofarmacéuticos para no exigir la evaluación de Biodisponibilidad Absoluta.....	7
7. Criterios Biofarmacéuticos para exigir pruebas de absorción o de Disponibilidad Fisiológica.....	8
8. Criterios Biofarmacéuticos para exigir estudios de Bioequivalencia dentro de las actividades de comercialización y adquisición de medicamentos.....	10
9. Pautas para los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (BD/BE).....	11
9.1 Contenido de un Protocolo de Estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.....	11
9.2 Aspectos Éticos.....	13
9.3 Selección y Caracterización de los Sujetos.....	13
9.4 Tamaño de la Muestra.....	14
9.5 Diseño del Estudio.....	14
A. Restricciones.....	15
B. Diseño Experimental.....	15
C. Postura y Actividad Física.....	15
D. Intervalo entre las Dosis (Tratamientos).....	15
E. Tiempos de Muestreo.....	16
F. Tipo de Muestra Biológica.....	16
G. Manejo de las Muestras.....	16
H. Identificación de Reacciones Adversas.....	16
9.6 Medicamentos de Prueba y de Referencia.....	17
9.7 Metodología Analítica.....	17
9.8 Presentación de los Datos.....	17
9.9 Análisis Farmacocinéticos.....	18
9.10 Análisis Estadístico.....	18
9.11 Acreditación de Entidades.....	18
10. Pautas para tener en cuenta en los Estudios de Disponibilidad Fisiológica (DF).....	19
11. Aplicación de los Estudios de Biodisponibilidad Absoluta.....	19
11.1 Información General.....	19

11.2 Correlaciones “In Vitro” - “In Vivo”.....	20
11.3 Niveles de Correlación.....	20
12. Consideraciones Generales sobre las Formas de Dosificación de Liberación Modificada o Programada.....	22
13. Pruebas de Disolución en lugar de Estudios de Biodisponibilidad.....	23
14. Bibliografía.....	24

2.

1. INTRODUCCION

Desde la década de 1960 hasta la fecha, se han efectuado numerosas investigaciones que demuestran como 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 de 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 de los mismos. Es por esta razón que el propósito de un estudio de Biodisponibilidad Comparativa es evaluar como 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 de 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 TERAPÉUTICAS, los estudios de BIODISPONIBILIDAD son útiles para definir en términos del medicamento como su formulación y manufactura afecta la farmacocinética del principio activo, mientras que los estudios de BIOEQUIVALENCIA son indispensables en la comparación de la Biodisponibilidad de un fármaco en diferentes medicamentos. A su vez, los perfiles de Concentración plasmática versus tiempo (C_p vs t) son una clara evidencia de la absorción y disponibilidad fisiológica del principio activo contenido en un medicamento.

Por esta razón, en la actualidad existe suficiente evidencia que demuestra el que los estudios de Biodisponibilidad y, en extensión, los de bioequivalencia solo 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 a 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, esta 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 de Medicamentos*
- d. El diseño de la terapia apropiada a un paciente 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. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

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

4.

Biodisponibilidad: *Es la medida de la velocidad y de la cantidad que del ingrediente terapéuticamente activo o Fármaco contenido en un medicamento, alcanza la circulación general. La biodisponibilidad se expresa en relación a la administración intravenosa del principio activo*

(Biodisponibilidad Absoluta) o a la administración por la misma vía (diferente a la intravenosa) de un producto de referencia (Biodisponibilidad relativa o comparativa).

Bioequivalencia: *Es la propiedad que muestran algunos medicamentos de presentar un alto grado de similaridad en su Biodisponibilidad, cuando son sometidos a un estudio comparativo.*

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 farmacéuticos, 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, configuración, agentes de conservación, empaque, tiempo de vida útil y, dentro de ciertos límites, en el etiquetado. En consecuencia pueden mostrar diferente biodisponibilidad.*

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. Los equivalentes químicos se consideran equivalentes farmacéuticos.*

Equivalentes Terapéuticos: *Son medicamentos que contienen el mismo compuesto 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.

5.

Fármaco: *Compuesto químico obtenido por extracción y purificación, o por síntesis o semisíntesis, capaz de ejercer un efecto farmacológico y susceptible de ser presentado en forma de medicamento.*

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 contienen Biodisponibilidad similar o sea no existe una diferencia estadísticamente significativa en relación con la cantidad y velocidad de absorción, cuando se administran en la misma dosis y se evalúan bajo condiciones experimentales similares.*

Algunos medicamentos pueden considerarse Bioequivalentes cuando presentan la misma cantidad de fármaco absorbida pero no la misma

velocidad de absorción; esto es posible 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 y del cual ya existe un medicamento innovador en el mercado mundial.

Medicamento Innovador: Es el producto farmacéutico registrado por una casa farmacéutica, reconocida internacionalmente como propietaria de la investigación.

Nombre o Denominación Genérica: Nombre abreviado o común no registrado, de aceptación universal, establecido para un fármaco.

Nombre de Marca: Nombre registrado de un producto. Este nombre es propiedad privada del fabricante o del distribuidor y se utiliza para distinguir un medicamento entre los competidores del mercado.

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

Requerimiento de Bioequivalencia: Es una solicitud del Ministerio para efectuar una evaluación "in vivo" de algunos medicamentos especificados.

Selección de Medicamento: Es el proceso de escogencia de un medicamento o de un fármaco en una forma de dosificación determinada.

6.

Substitución Farmacéutica: Es el procedimiento de dispensar una alternativa farmacéutica para un medicamento prescrito. Esta generalmente requiere de la autorización del médico prescriptor.

Substitución Genérica: En Colombia se denomina así a el procedimiento de dispensar un medicamento que se comercializa bajo denominación genérica en lugar del medicamento de marca prescrito.

4. BASES BIOFARMACEUTICAS PARA DETERMINAR LA BIODISPONIBILIDAD

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 cantidad absorbida, que no sean atribuibles a la variabilidad entre y dentro de los sujetos.

C. *Un medicamento que difiere del principio activo 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/o la velocidad de absorción no afecta la seguridad ni la eficacia del medicamento.*

5. CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS PARA EXIGIR LA EVALUACIÓN 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 innovadores en el país, que soliciten Registro Sanitario*

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

7.

C. *Para los medicamentos que llevan un principio activo ya incluido en Normas Farmacológicas, para el cual se solicita una nueva forma de presentación farmacéutica.*

D. *Para los medicamentos en que se hayan efectuado reformulaciones, reprocesamientos, u otras alteraciones que con base en las Buenas Prácticas de Manufactura pueden incidir significativamente en la calidad del producto. Esta exigencia es válida si no dispone de un nivel A de correlación “in vitro” / “in vivo”. (ver niveles de correlación en el numeral 10.3)*

6. CRITERIOS BIFARMACEUTICOS PARA NO EXIGIR LA EVALUACIÓN DE BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA

Para ciertos medicamentos la biodisponibilidad puede ser evidente por si 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 algunos de los siguientes criterios:

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

B. *Cuando el medicamento es para 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 los medicamentos cumplen las siguientes condiciones simultáneamente:*

a. Va a ser administrado por inhalación como gas 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 u a solución oral, un elixir, un jarabe, una tintura u otra forma similar soluble.

8.

b. Cuando contiene un principio activo o parte terapéuticamente activa en la misma concentración que el producto que ya fue 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.

7. CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS PARA EXIGIR PRUEBAS DE ABSORCION O DE DIPONIBILIDAD FISIOLÓGICA (DF).

Se requiere de mostrar la existencia de absorción mediante la presentación de un perfil de concentración sanguínea versus tiempo, en aquellos medicamentos que llevan fármacos que presentan alguna de las siguientes condiciones:

A. El principio activo, porción terapéutica o su precursor se absorbe en mayor parte en un segmento particular del tracto gastrointestinal o es absorbido a partir de un sitio localizado.

B. El grado de absorción del principio activo, porción terapéutica o su precursor es pobre (por ejemplo menor del 50%, cuando se le compara corrientemente con la vía intravenosa) aún en los casos en que es administrado en forma directamente disponible como unas solución.

C. Existe una rápida biotransformación de la porción terapéutica del fármaco en la pared intestinal o en el hígado durante el proceso de absorción (efecto de primer paso), de modo que la velocidad de absorción es inusualmente importante en el efecto terapéutico y/o toxicidad del medicamento.

D. La porción terapéutica del fármaco es rápidamente biotransformada o excretada de modo que se requiere de una rápida disolución y absorción para su efectividad.

E. El principio activo o su porción terapéutica es inestable en un sector específico del tracto gastrointestinal y requiere de un recubrimiento

especial o formulación (por ejemplo inclusión de reguladores de pH, desarrollo de cubiertas entéricas y recubrimiento con películas), para asegurar una adecuada absorción.

9.

F. El medicamento está sujeto a una cinética dosis-dependiente en o cerca al margen terapéutico, y la velocidad y cantidad de la absorción del fármaco es importante para los efectos farmacológicos.

G. Cuando el principio activo o su fracción terapéutica se presenta en un diseño farmacéutico de liberación programada (extendida, repetida, sostenida, retardada, etc.)

H. Cuando el principio activo o su fracción terapéutica se presenta en un diseño farmacéutico que corresponde a un implante o una forma transdérmica de acción sistémica.

I. Cuando se trata de un medicamento competidor por el cual no se han exigido estudios de bioequivalencia.

J. Cuando hay evidencia que los medicamentos exhiben un Margen de Seguridad o Índice Terapéutico estrecho y una concentración mínima efectiva crítica en sangre, y el empleo seguro y efectivo del medicamento requiere de una cuidadosa dosificación (valoración sanguínea) y seguimiento del paciente (monitorización clínica).

K. Cuando existe una evaluación médica competente por la cual se determina que la carencia de biodisponibilidad puede causar serios efectos adversos en el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones serias.

L. Cuando existe una evidencia fisicoquímica de las siguientes situaciones:

a. El principio activo tiene una baja solubilidad en agua menor de 5mg/mL, no se encuentra en solución y además se cumple lo establecido en el literal J.

b. Cuando la velocidad de disolución de uno más de tales medicamentos es lenta o sea cuando la disolución del principio activo es menor del 50% en 30 minutos, de acuerdo con el ensayo oficialmente aprobado.

c. Cuando el tamaño de partícula y/o el área superficial del fármaco es un determinante crítico de la Biodisponibilidad de ese principio activo.

d. Cuando ciertas formas estructurales del fármaco (formas polimórficas, confórmers, solvatos, complejos y modificaciones cristalinas) se disuelven muy poco, afectando por consiguiente su absorción.

e. *En aquellos medicamentos distintos a las soluciones, en los que exista una alta relación entre el excipiente y el o los principio activos, es decir, el excipiente está en una proporción por lo menos 5 veces mayor que el principio activo.*

f. *En aquellas formulaciones especiales en las cuales se pretende por medio de algunos componentes modificar la absorción del principio o parte terapéuticamente activa o cuando el excipiente puede interferir con tal absorción (Como puede ser el caso de excipientes hidrofílicos o hidrofóbicos o algunos lubricantes).*

Nota: Las exigencias J, K, y L no aplican cuando se dispone de estudios de Bioequivalencia.

8. CRITERIOS BIOFARMACEUTICOS PARA EXIGIR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DENTRO DE LAS ACTIVIDADES DE COMERCIALIZACIÓN Y ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS.

Se requieren estudios de Bioequivalencia para los medicamentos que se comercializan en Colombia bajo denominación genérica o de marca, cuando:

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

B. *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.*

C. *Cuando hay evidencia que los medicamentos exhiben un Margen de Seguridad o Índice Terapéutico estrecho y una concentración mínima efectiva crítica en sangre, y el empleo seguro y efectivo del medicamento requiere de una cuidadosa dosificación (valoración sanguínea) y seguimiento del paciente (monitorización clínica).*

D. *Cuando existe una evaluación médica competente por la cual se determine que la carencia de bioequivalencia puede causar serios efectos adversos en el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones serias.*

E. *Cuando existe una evidencia fisicoquímica de las siguientes situaciones:*

a. *El principio activo tiene una baja solubilidad en agua menor de 5 mg/mL, no se encuentra en solución y además se cumple lo establecido en el numeral 3.*

b. Cuando la velocidad de disolución de uno o más de tales medicamentos es lenta o sea cuando la disolución del principio activo es menor del 50% en 30 minutos, de acuerdo con el ensayo oficialmente aprobado.

c. Cuando el tamaño de partícula y/o el área superficial del fármaco es un determinante crítico de la Biodisponibilidad de ese principio activo.

d. Cuando ciertas formas estructurales del fármaco (formas polimórficas, conformeros, solvatos, complejos y modificaciones cristalinas) se disuelven muy poco, afectando por consiguiente su absorción.

e. En aquellos medicamentos distintos a las soluciones, en los que exista una alta relación entre el excipiente y el o los principios activos, es decir, el excipiente está en una proporción por lo menos 5 veces mayor que el principio activo.

f. En aquellas formulaciones especiales en las cuales se pretende por medio de algunos componentes modificar la absorción del principio o parte terapéuticamente activa o cuando el excipiente puede interferir con tal absorción (Como puede ser el caso de excipientes hidrofílicos o hidrofóbicos o algunos lubricantes).

9. PAUTAS PARA LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y 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.

9.1 CONTENIDO DE UN PROTOCOLO D ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.

El protocolo de un estudio de Biodisponibilidad el cual debe ser presentado ante el Comité Técnico - Científico para su aprobación, previo al desarrollo del estudio, debe contener los siguientes elementos:

I. Título

A. Investigador Principal (director del estudio)

B. Número del Proyecto o Protocolo y fecha

II. Objetivo del Estudio

III. Diseño del Estudio

A. Diseño

B. Medicamentos

1. Productos de Prueba

2. Producto de Referencia

C. Régimen de Dosificación

D. Cronograma de Recolección de la Muestras

E. Condiciones para el alojamiento y mantenimiento de los voluntarios o grado de confinamiento.

F. Programa de Ayuno y Comidas

G. Métodos Analíticos

IV. Población del Estudio

A. Sujetos

B. Selección de los Sujetos

1. Historia Clínica

2. Examen Físico

3. 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. Dosificación y Administración del Producto

B. Cronograma del Muestreo Biológico y Procedimiento de Manipulación

C. Actividad de los Sujetos

VI. Consideraciones Éticas

A. Principios Básicos

B. Junta o Comité de revisión institucional

C. Informe de Consentimiento

D. Indicaciones para el Retiro de los Sujetos

E. Reacciones Adversas y Procedimientos de Urgencia

VII. Instalaciones Físicas

VII. Análisis de los Datos

A. Procedimiento de Validación Analítica
B. Tratamiento Estadístico de los Datos

IX. Responsable de los Medicamentos.

X. Apéndices o Anexos

9.2 ASPECTOS ÉTICOS

Los estudios de BD/DE en voluntarios sanos deben cumplir con los siguientes aspectos éticos:

- a. El estudio debe cumplir con lo establecido a nivel internacional en la Declaración de Helsinki y a nivel nacional con la Resolución # 008430/93 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. Un comité de ética con carácter técnico-científico, debe aprobar el protocolo de estudio antes de iniciar el trabajo de investigación.
- c. Los sujetos seleccionados deben firmar el consentimiento voluntario de participación en el estudio.
- d. La identidad de los sujetos debe ser tratada como información confidencial, salvo autorización de los mismos.
- e. Los estudios con voluntarios sanos no se aplican para fármacos antineoplásicos, inmunosupresores, anti-HIV y otros que a juicio del comité de ética puedan producir severos efectos adversos en los voluntarios.

9.3 SELECCION Y CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS.

Los sujetos constituyen el elemento más importante de un estudio de BD/BE y el que pueda 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 **voluntarios sanos**, seleccionados a través de la evaluación de su respectiva historia clínica (anamnesis y examen físico) y

14.

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 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, relación peso/talla con un coeficiente de variación no mayor del 15 %.

Se deben establecer precisos criterios de exclusión 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 de HIV y Hepatitis B.

9.4 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 deben 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 necesario 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.

9.5 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño de un 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:

15.

A. Restricciones.

Los sujetos para el estudio deben respetar las siguientes restricciones: no consumir bebida alcohólicas, alimentos o bebidas que contengan xantinas, desde 48 horas antes de iniciar el estudio y hasta después de la última toma de muestra de sangre. Igualmente, no tomaran 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 período de 10 a 12 horas antes de iniciar el estudio y mantenerlo al menos hasta dos a cuatro horas después de la administración de la dosis, de acuerdo al fármaco que se esté estudiando. Durante el estudio las comidas deben estar estandarizadas, y se suministrarán en las mismas 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 los

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 utilizarse un diseño Cruzado Completo al Azar, donde cada sujeto recibe 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 deliameamientos.

C. 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.

D. Intervalo entre las Dosis (Tratamientos)

El intervalo o período 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

16.

velocidad de eliminación entre los sujetos, debe ser al menos 10 veces el tiempo de vida media del fármaco. En los casos el que el tiempo de vida media lo permita, el intervalo entre los días de estudio no debe exceder tres ó cuatro semanas. Más aún, la 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.

E. Tiempos de Muestreo.

La planificación de los tiempos de muestreo en un estudio debe ser suficiente 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 biológico 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 lo menos 3 en la fase de absorción y cuatro en la fase de eliminación)

F. Tipo de Muestra Biológica.

El tipo de muestra biológica que usualmente se utiliza para determinar las concentraciones del fármaco, es la sangre, y en muchos casos el fármaco puede ser medido en suero ó plasma. Se pueden utilizar otros fluidos biológicos según el criterio del investigador y previa aprobación del comité de ética técnico-científico.

G. Manejo de las Muestras.

Las muestras deben ser procesadas y almacenadas bajo condiciones que previamente han demostrado que no causan degradación significativa de los analitos (1). Si se va a analizar en plasma o suero, se debe separar rápidamente de la sangre total, y mantenerlas en las condiciones apropiadas hasta el momento de su valoración.

H. Identificación de Reacciones Adversas.

La incidencia, severidad y duración, de las reacciones adversas y efectos colaterales observadas durante el estudio deben ser reportadas, utilizando el mismo criterio de observación y el mismo formato para expresar y registrar la información sobre reacciones adversas en todos los sujetos.

17.

9.6 MEDICAMENTOS DE PRUEBA Y REFERENCIA

El producto de referencia para un estudio de biodisponibilidad debe ser la solución administrada por vía endovenosa, siempre que sea posible.

Para los productos de administración oral también se puede utilizar como producto de referencia una solución del fármaco de concentración conocida, administrada por la misma vía.

El producto o productos de referencia para un estudio de bioequivalencia se seleccionará con base en el propósito buscado con este estudio (con cual o cuales de los medicamentos comercializados se requiere efectuar intercambiabilidad).

9.7 METODOLOGÍA ANALÍTICA

La técnica de análisis debe ser suficientemente sensible como para poder cuantificar niveles durante tiempo suficiente.

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. Posteriormente, debe ser validado con respecto a los atributos: especificidad, linealidad, recuperación, exactitud y precisión, (tanto inter - días como intra - días), y límite de cuantificación.

9.8 PRESENTACIÓN 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.

18.

9.9. ANALISIS FARMACOCINETICO

El perfil de niveles de fármaco en el organismo (datos primarios) obtenidos 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 niveles en el organismo (ABC), concentración máxima en el organismo ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo para alcanzar la máxima concentración ($T_{m\acute{a}x}$) y la constante de velocidad de eliminación (k_e). Dichos resultados deben ser tabulados para combinación sujeto - formulación.

9.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este punto sólo cabe agregar que el resultado del 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 farmacocinéticos).

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

- a. *Mediana y coeficiente de variación (entre sujetos) para cada producto.*
- b. *El ANAVA, conteniendo fuente, grado de libertad, suma de cuadrados, cuadrado medio, valores F y P; y los CV derivados intra e inter - sujetos.*
- c. *Relaciones ABC (0 - t) y relaciones $C_{m\acute{a}x}$ para los productos de prueba y referencia.*

9.11 ACREDITACION DE ENTIDADES

*Los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia podrán ser realizados por entidades oficiales, mixtas, particulares, nacionales o internacionales que acrediten su idoneidad ante el **INVIMA**.*

19.

10. PAUTAS PARA TENER EN CUENTA EN LOS ESTUDIOS DE DISPONIBILIDAD FISIOLÓGIA (DF).

Para estos estudios se tendrán en cuenta todos los aspectos considerados en el numeral 9, exceptuando lo siguiente:

- A. El literal d del numeral 9.5, puesto que como se efectúa el estudio en una sola fase experimental, no se requiere dejar un período de lavado.
- B. El numeral 9.6, puesto que en este tipo de estudio no se requiere de un producto de referencia.

11. APLICACIONES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA EN EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.

11.1 INFORMACIÓN GENERAL

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”, 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 de l 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.

20.

11.2 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 producida por una forma de dosificación.

Las propiedades biológicas más comúnmente utilizadas son uno o más de los parámetros farmacocinéticos 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 disolución “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, es necesario examinar con mayor profundidad el concepto de correlación “in vitro” - “in vivo”. Comparando 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 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 sencillo 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.

11.3 NIVELES DE CORRELACIÓN

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 correlación para reflejar la totalidad de la curva de concentración plasmática de l 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.

21.

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 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 de 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 del 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.

22.

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 de 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.

12. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LAS FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN 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 para correlaciones 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

23.

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 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.

13. PRUEBAS DE DISOLUCIÓN EN LUGAR DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD.

Mucho se ha discutido sobre cuando una prueba de disolución puede substituir a un estudio de Biodisponibilidad. De acuerdo con la USP XXII "...no se conoce un problema de bioinequivalencia significativo desde el punto de vista médico con productos donde el 75% del fármaco se disuelve en agua a 37°C en 45 minutos, utilizando cualquiera de los aparatos oficiales a su velocidad usual".

Para algunos medicamentos, hay una estrecha correlación entre la disolución del fármaco y su biodisponibilidad. Si estos fármacos no tienen problemas de biodisponibilidad conocidos, son bien absorbidos sistémicamente, se correlacionan bien con la disolución "in vitro" y presentan un amplio margen de seguridad, se puede considerar que son válidos los argumentos par no efectuar un estudio de biodisponibilidad. Sin embargo, para las formas de dosificación sólidas de administración oral, se requiere por lo menos de un estudio de Bioequivalencia para soportar una de las dosis del producto..

24.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdou, H. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania, Mack, 1989. p 297, 477.
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 implicancias*. SAFYBI, Vol. 34 No. 91, Octubre 1994. p 20.
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 # 008430 de 1993. Bogotá.
10. *Minister of Mational Health and Welfare*. *Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. Canadá, 1992.

11. Shargel, L. and Yu, A. *“Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics”*. New Jersey, Hall Internacional, 1993.
12. USP XXIII. *“in vitro” - “in vivo” and “in vivo” bioequivalence Studies*. Canadá, 1992.
13. USP XXIII. *Correlaciones “in vitro” - “in vivo” and “in vivo” bioequivalence guidances*. p. 1927, 1931.
14. Welling, P. et al. *“Pharmaceutical Bioequivalence”*. Marcel Dekker. New York, 1993.