

NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-177-SSA1-1998, QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO ES INTERCAMBIABLE. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN LAS PRUEBAS

LUIS IGNACIO SOLORZANO FLORES, Director General de Insumos para la Salud, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 13 apartado A, fracción I, 96, fracciones V y VI, 101, 194, 221, 257, 258, 259, 260, fracción I, y 391 Bis de la Ley General de Salud; 3o. fracción XI, 40, fracciones III, XI y XVIII, 41, 44, 45, 46, 47 fracciones I y II, y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 72, 73, 122 y 211 del Reglamento de Insumos para la Salud; 5o. apartado A, fracción Y, 57 y 58 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 10, fracción VI, 20, fracciones II, IV y XVI, y 23, fracción IX, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas

CONSIDERANDO

Que con fecha 18 de noviembre de 1998, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Insumos para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 26 de enero de 1998, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Que las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el **Diario Oficial de la Federación**, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente: Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas

INDICE

1. Objetivo
 2. Campo de aplicación
 3. Referencias
 4. Definiciones
 5. Símbolos y abreviaturas
 6. Criterios y requisitos generales para las pruebas
 7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata
 8. Criterios y requisitos para realizar pruebas de bioequivalencia en humanos
 9. Criterios y requisitos para el análisis químico de muestras biológicas de una prueba de bioequivalencia
 10. Criterios y requisitos para los terceros autorizados que realicen las pruebas
 11. Bibliografía
 12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
 13. Observancia de la Norma
 14. Vigencia
 15. Apéndices
- 1. Objetivo**

Esta Norma Oficial Mexicana establece los criterios y requisitos que deben observarse en la realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, así como los requisitos a que se deberán sujetar los establecimientos que lleven a cabo dichas pruebas.

2. Campo de aplicación

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

3. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma, es conveniente consultar las siguientes normas oficiales mexicanas:

3.1. NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Farmacéutica, dedicados a la Fabricación de Medicamentos.

3.2. NOM-008-SCFI-1994, Sistema General de Unidades de Medida.

4. Definiciones

Para efectos de esta Norma se entiende por:

4.1. Biodisponibilidad, a la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo;

4.2. Calibración, al conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia;

4.3. Corrida analítica, al conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales;

4.4. Curva de calibración, al conjunto de concentraciones que describen el rango en el cual se cuantifica el compuesto por analizar;

4.5. Equivalentes farmacéuticos, a los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente;

4.6. Estabilidad de la muestra, a la propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis;

4.7. Exactitud, a la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia;

4.8. Linealidad, a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra;

4.9. Límite de detección, a la mínima concentración de un compuesto en una muestra el cual puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado, bajo las condiciones de operación establecidas;

4.10. Límite de cuantificación, a la concentración más baja del compuesto que puede cuantificarse cumpliendo con la precisión y exactitud establecidas en el método;

4.11. Material de referencia, al material o sustancia en el cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos, para ser utilizados para la calibración de aparatos, la evaluación de un método de medición o para asignar valores a los materiales;

4.12. Matriz biológica, al material de origen biológico en el cual se encuentra la sustancia de interés;

4.13. Medicamento de prueba, al medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993;

4.14. Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:

4.14.1. Medicamento innovador. En caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen:

4.14.1.1. Producto cuya bioequivalencia esté determinada.

4.14.1.2. Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.

4.14.1.3. Producto con una correlación *in vitro* - *in vivo* establecida.

4.15. Medicamento genérico intercambiable, a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de

administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica;

4.16. Medicamento innovador, a aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial;

4.17. Muestras control, a las muestras de concentración conocida que se cuantifican durante la corrida analítica para corroborar la validez del método;

4.18. Perfil de disolución, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica;

4.19. Placebo, a la sustancia o mezcla de sustancias que no tienen acción farmacológica;

4.20. Precisión, al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad;

4.20.1. Repetibilidad, a la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones;

4.20.2. Reproducibilidad intralaboratorio, a la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas;

4.21. Protocolo, al documento que establece los objetivos, procedimientos y métodos que se utilizarán para realizar un estudio y analizar los datos obtenidos. El protocolo debe definir la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios;

4.22. Productos bioequivalentes, a los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares;

4.23. Recuperación absoluta, a la eficiencia de un método analítico para cuantificar el o los compuestos por analizar en la muestra biológica;

4.24. Rango, al intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal;

4.25. Selectividad, a la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra;

4.26. Sustancia de referencia, a la sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evaluación;

4.27. Tolerancia, a la capacidad del método analítico para obtener resultados precisos y exactos ante variaciones pequeñas pero deliberadas, en sus parámetros y condiciones de trabajo y que proporciona una indicación de su confiabilidad durante el uso normal;

4.28. Trazabilidad, a la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar, por la cual ésta puede relacionarse con un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones, teniendo todas las incertidumbres determinadas, sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de partida;

4.29. Validación, a la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado;

4.30. Voluntario, al sujeto sano o paciente.

5. Símbolos y abreviaturas

Para efecto de esta Norma se entiende por:

±	Más, menos.
%	Por ciento.
ABC _{0-∞}	Area bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito.
ABC _{0-t}	Area bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t.
A _{et}	Excreción urinaria acumulativa desde la administración al tiempo t.
A _{e∞}	Excreción urinaria acumulativa extrapolada a infinito.

ANADEVA	Análisis de varianza.
Cmáx	Concentración plasmática máxima.
Cmín	Concentración plasmática mínima.
dAe/dt	Tasa (velocidad) de excreción urinaria, expresada como el cambio de la cantidad excretada con respecto al tiempo.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente.
mils	Unidad de vibración (centímetros de desplazamiento).
ml	Mililitros.
mm	Milímetros.
PNO	Procedimiento normalizado de operación.
r	Coefficiente de regresión.
Secretaría	Secretaría de Salud.
seg	Segundos.
t ½	Vida media de eliminación.
tmáx	Tiempo transcurrido desde la administración hasta que se produce la concentración plasmática máxima.
TMR	Tiempo medio de residencia.

6. Criterios y requisitos generales para las pruebas

6.1. Criterios generales.

6.1.1. Todos los pasos involucrados en los métodos de análisis para realizar las pruebas de intercambiabilidad deben describirse en PNO.

6.1.2. Utilizar como medicamento de referencia el indicado por la Secretaría a través del área competente, el cual debe estar comercialmente disponible y vigente.

6.1.3. Para aquellos medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica se puede realizar el estudio de bioequivalencia con una de las concentraciones y los resultados pueden ser extrapolables para las otras concentraciones, siempre y cuando exista proporcionalidad en la fórmula cualicuantitativa, se observe una farmacocinética lineal, los procesos de fabricación estén validados y su perfil de disolución sea similar

6.1.4. El perfil de disolución o el estudio de bioequivalencia del medicamento de prueba se debe realizar con un lote estándar de producción o bien con un lote escalado, que asegure que no se modifica significativamente la reproducibilidad de los perfiles de disolución, cuando lotes subsecuentes del medicamento se elaboren de acuerdo con la NOM-059-SSA1-1993, y que cuente con un certificado de aprobación conforme a la FEUM vigente. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

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

6.1.6. Además de la comparación de los perfiles de disolución o del estudio de bioequivalencia, se deben realizar las pruebas de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido.

6.1.7. Cuando el medicamento contenga más de un fármaco, se debe evaluar el perfil de disolución o la bioequivalencia para cada uno de ellos.

6.1.8. Las conclusiones de la prueba de intercambiabilidad son válidas para todos los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que se elaboren de acuerdo con la NOM-059-SSA1-1993, que incluyan la validación del proceso de producción. En caso de que el proceso de producción, equipo, calidad de los componentes y criterios de aceptación se modifiquen significativamente, o bien, haya algún cambio significativo en la formulación, es necesario realizar nuevamente la prueba.

6.1.9. Deben llevarse registros de recepción, uso, destino y balance de los medicamentos de prueba y de referencia.

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

6.1.11. Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, desde su recepción hasta dos años posteriores a la conclusión del estudio, o hasta el vencimiento de la fecha de caducidad, lo que ocurra primero.

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

6.1.13. Las pruebas de valoración y uniformidad de dosis deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o métodos validados.

6.1.14. Los métodos de análisis para evaluar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben ser adecuados para cumplir con el propósito del estudio y validarse conforme a esta Norma y demás disposiciones aplicables en la materia, así como estar aprobados por el responsable sanitario.

6.1.15. El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.

6.1.16. Los medicamentos de referencia y de prueba deben cumplir con los criterios de uniformidad de contenido descritos en el método general de análisis de uniformidad de dosis MGA 0299 de la FEUM.

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

6.1.18. Registrar todos los acontecimientos ocurridos durante la realización de las pruebas y almacenar toda la información generada durante el estudio, aun cuando pertenezca a alguna corrida analítica rechazada.

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

6.1.20. Los instrumentos de medición deben estar calibrados.

7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata

7.1. Verificación y calibración del equipo de disolución.

7.1.1. El equipo de disolución utilizado debe cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM, así como con la normatividad aplicable.

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

7.1.3. Se debe evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas, y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils (aproximadamente 0.025 mm).

7.2. Perfil de disolución.

7.2.1. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

7.2.2. El método de evaluación del perfil de disolución se debe registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo.

7.2.3. Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.

7.2.4. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

7.2.5. Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación (7.2.2) con una variación que no afecte los resultados de la prueba. Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

7.2.6. El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

7.3. Validación del método analítico.

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

7.3.1.1. Parámetros de validación del sistema.

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

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

7.3.1.2. Parámetros de validación del método.

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

7.3.1.2.1. Linealidad.

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

7.3.1.2.2. Exactitud.

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

7.3.1.2.3. Precisión.

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

7.3.1.2.3.2. Reproducibilidad. Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

7.3.1.2.4. Estabilidad de la muestra.

Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

7.3.1.2.5. Selectividad.

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

7.4. Evaluación de perfiles de disolución.

7.4.1. El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

7.4.2. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

7.4.3. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

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

$$f = 50 \text{ Log} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{0.5} \right\} \times 100$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

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

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

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

7.4.5. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que el establecido en el numeral 7.4.4., utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.

7.5. Informe.

Elaborar un informe de la comparación de perfiles de disolución, que incluya lo siguiente:

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

7.5.2. Condiciones de prueba: aparato utilizado, medio de disolución, velocidad de agitación, temperatura del medio, tiempos de muestreo, volumen de la alícuota tomada, indicando si hubo o no reposición del medio de disolución.

7.5.3. Breve descripción del método analítico para la disolución.

7.5.4. Resumen de los métodos para la valoración y uniformidad de contenido.

7.5.5. Resumen de la validación del método analítico.

7.5.6. Resultados analíticos como se describe en los numerales 6.1.14., 6.1.15. y 7.4.

7.5.7. Dictamen.

8. Criterios y requisitos para realizar pruebas de bioequivalencia en humanos

8.1. Los estudios deben realizarse con base en lo dispuesto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las Buenas Prácticas Clínicas y demás disposiciones aplicables.

8.2. Protocolo para las Pruebas de Bioequivalencia.

8.2.1. Cada protocolo de un estudio clínico, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

8.2.2. Cada protocolo debe ser revisado y aprobado por el coordinador general o investigador principal, ser sometido a los comités de ética y de investigación de la institución responsable del estudio.

8.2.3. El protocolo debe tener el formato descrito en el apéndice A.

8.3. Selección de voluntarios.

8.3.1. Los sujetos deben ser personas clínicamente sanas y que no presenten sensibilidad al fármaco bajo estudio. Cuando esté bien documentada la existencia de diferencias farmacocinéticas entre sexos, debe incluirse a voluntarios de un solo sexo.

8.3.2. Los voluntarios deben tener edades entre 18 y 55 años, con un peso \pm 10% del ideal, deben ser sanos, lo que se determina por medio de la historia clínica y pruebas de laboratorio y gabinete. Las pruebas que la sustenten deben ser determinadas en el protocolo correspondiente de acuerdo con el perfil del producto en estudio y deben ser como mínimo: examen general de orina, química sanguínea, biometría hemática, transaminasas hepáticas, prueba de la hepatitis B, VIH, radiografía de tórax y electrocardiograma.

8.3.3. Estas pruebas deben realizarse en laboratorios clínicos y de gabinete autorizados y que cumplan con Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico. En caso de requerir pruebas especiales para demostrar el estado de salud, éstas deben estar claramente justificadas en el protocolo.

8.3.4. Los sujetos no deben tener antecedentes de drogadicción o de abuso de alcohol, café, tabaco o bebidas de cola, ni estar bajo la administración de medicamentos concomitantes.

8.3.5. Cuando el carácter tóxico de la sustancia activa estudiada así lo determine, el estudio debe realizarse en pacientes voluntarios, lo que debe justificarse en el protocolo.

8.3.6. En caso de existir una relación de subordinación entre los voluntarios y los investigadores, se debe atender a lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y demás disposiciones aplicables.

8.3.7. Los voluntarios deben firmar una carta de aceptación para participar en el estudio, carta de consentimiento informado y demás requisitos que establezca el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

8.3.8. En todos los casos es necesario contar con una descripción detallada de las características de los voluntarios; éstas se deben indicar en los procedimientos normalizados de operación.

8.3.9. Los voluntarios deben ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio.

8.4. Diseño experimental.

8.4.1. El diseño básico debe responder la pregunta de si existe bioequivalencia entre dos medicamentos.

8.4.2. El estudio debe realizarse mediante un diseño cruzado. Cuando esto no sea posible, pueden elegirse otros diseños, cuyo empleo debe justificarse en el protocolo.

8.4.3. La asignación de voluntarios deberá hacerse de acuerdo con una tabla de aleatorización.

8.4.4. En un estudio de dosis única las administraciones de los medicamentos deben estar separadas por periodos suficientemente largos (periodo de lavado) para eliminar la dosis anterior antes de administrar la siguiente. El periodo de lavado debe ser por lo menos de siete vidas medias del compuesto bajo estudio.

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

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

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

8.5. Tamaño de la muestra.

8.5.1. El tamaño de la muestra se debe basar en consideraciones estadísticas y debe ser capaz de proveer un indicador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes ($C_{m\acute{a}x}$, ABC y Ae_{∞}) y su variación. El tamaño de la muestra debe satisfacer los requerimientos respecto del error de tipo I (α), error tipo II (β) y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia (δ).

8.5.2. El número de voluntarios debe calcularse por métodos estadísticos adecuados.

8.6. Administración del medicamento.

8.6.1. Los medicamentos se deben administrar por vía oral con 250 ml de agua. En caso de requerirse un volumen diferente, debe justificarse científicamente y ser homogéneo para medicamentos con el mismo fármaco.

8.6.2. Para estudios con formas farmacéuticas de liberación rápida, los voluntarios deben encontrarse en ayunas por lo menos 10 horas antes de la administración del medicamento y por dos horas como mínimo después de la administración. Para formas farmacéuticas de liberación especial debe seguirse un diseño congruente con la liberación.

8.7. Toma de muestras.

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

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

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

8.7.4. Se deben obtener muestras de sangre por lo menos en once diferentes tiempos de muestreo, que incluyan el tiempo 0, 3-4 puntos antes del $C_{m\acute{a}x}$, 3-5 puntos alrededor del $C_{m\acute{a}x}$ y 4-6 puntos durante la fase de eliminación.

8.8. Estudios de excreción urinaria.

8.8.1. El fármaco se debe eliminar por vía renal en proporción de cuando menos 50% en forma intacta.

8.8.2. Se debe administrar una cantidad suficiente de agua para provocar diuresis y poder obtener un número suficiente de muestras de orina durante las primeras horas y de esta manera poder determinar adecuadamente las fases de absorción y distribución. Se recomienda una administración de 400 ml de agua en ayuno una hora antes de iniciar el estudio y 200 ml de agua con el medicamento, seguido de 200 ml cada hora durante las siguientes cuatro horas.

8.8.3. Hay que vaciar la vejiga antes de la administración del medicamento y guardar una muestra de orina que servirá como blanco para el análisis.

8.8.4. Es necesario un vaciado completo de la vejiga en cada muestra. Si esto no ocurre, la cantidad remanente del fármaco será adicionada a la siguiente muestra lo que ocasionará datos farmacocinéticos incorrectos.

8.8.5. Para cada muestra es necesario anotar el lapso a partir del vaciado anterior y la cantidad total de orina eliminada.

8.8.6. Si la orina no se analiza inmediatamente, hay que estabilizar una muestra (25-50 ml) de manera apropiada. Asegurar que el conservador no interfiera con el método analítico.

8.8.7. Se deben coleccionar y analizar todas las muestras de orina. Si una muestra se pierde, el experimento se invalida.

8.8.8. La orina debe colectarse por un periodo de tiempo tal que se asegure que todo el fármaco intacto haya sido excretado ($7 t_{1/2} \neq 99.2\%$, $10 t_{1/2} \neq 99.9\%$).

8.8.9. Si se requiere conocer la farmacocinética de los metabolitos eliminados por vía renal, se debe cumplir con todos los requisitos anteriores en relación a los metabolitos para obtener datos adecuados y confiables.

8.9. Manejo de muestras.

Las muestras deben manejarse de acuerdo a un PNO establecido previamente.

8.10. Realización del estudio.

8.10.1. Los estudios deben ser realizados de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y con apego a las Buenas Prácticas Clínicas.

8.10.2. En todos los estudios debe registrarse la presencia de eventos adversos asociados al uso del medicamento, así como el tipo y la magnitud de los mismos. El registro debe hacerse en las formas especiales previstas para este caso por la Secretaría.

8.10.3. Durante la realización del estudio debe haber vigilancia médica de acuerdo con lo que se establezca en el protocolo y con las características del medicamento en estudio.

8.10.4. La empresa o institución que solicita el estudio es responsable de cerciorarse de la conformidad del investigador para realizar el estudio clínico, según se describe en el protocolo y conforme a las Buenas Prácticas Clínicas.

8.10.5. Los establecimientos que realicen la parte clínica de los estudios de bioequivalencia deben contar con los PNO y la instrumentación necesaria para realizar el protocolo.

8.11. Medicamentos de referencia y de prueba.

Los medicamentos de prueba y de referencia deben reunir las características citadas en los numerales 4.13. y 4.14. de esta Norma.

8.12. Parámetros a determinar.

8.12.1. La biodisponibilidad debe calcularse a partir de las concentraciones plasmáticas ABCo-t, ABCo- ∞ y C $_{\max}$ o a partir de cantidades eliminadas de orina A $_{et}$, A $_{e\infty}$, dA $_{e}/dt$, según sea el caso. El uso de cualquier otro parámetro deberá justificarse científicamente.

8.12.2. Se debe especificar el método de cálculo de los parámetros farmacocinéticos utilizados. Para el cálculo de ABCo-t, utilizar la regla de los trapecoides.

8.12.3. Durante los estudios en estado estacionario debe calcularse los parámetros farmacocinéticos en un intervalo de dosificación.

8.12.4. En los casos científicamente justificados en los que se emplee como parámetro de bioequivalencia la magnitud de los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal suficientemente detallada y los valores basales deben ser similares.

8.12.5. Sólo son aplicables los métodos farmacodinámicos, que demuestren especificidad, precisión y reproducibilidad en las determinaciones.

8.13. Análisis de datos y estadística.

8.13.1. El método utilizado debe evitar la posibilidad de aceptar erróneamente una bioequivalencia que no existe y limitar el riesgo de negar una equivalencia real.

8.13.2. Por lo que se refiere a los aspectos técnicos de la estadística sobre bioequivalencia, consultar el apéndice B.

8.14. Informes.

8.14.1. Debe elaborarse un informe detallado del estudio. El informe debe contener:

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

8.14.1.2. La documentación completa del protocolo.

8.14.1.3. Todos los datos individuales.

8.14.1.4. Gráficas y tablas con interpretación.

8.14.1.5. Observaciones procedentes sobre la realización del estudio.

8.14.1.6. La evaluación del estudio de bioequivalencia.

8.14.1.7. Conclusiones del estudio.

8.14.1.8. La firma autógrafa del responsable del estudio.

8.14.2. Debe incluirse la firma del responsable del estudio. Si en el estudio ha intervenido más de una institución, los investigadores responsables deben firmar la parte del informe que les corresponda.

8.14.3. Se deben indicar los nombres y demás datos de los investigadores responsables, el lugar en que se ha efectuado el estudio, y el periodo en el que se llevó a cabo.

8.14.4. Todos los resultados se deben presentar en forma clara especificando el sistema de cálculo de las características empleadas (por ejemplo, ABC por regla de trapezoides) a partir de los datos reales obtenidos.

8.14.5. Debe justificarse la falta de cualquier dato.

8.14.6. Si los resultados se calculan mediante modelos farmacocinéticos, se debe justificar el modelo y el procedimiento de cálculo.

8.14.7. Las curvas de concentración contra tiempo se deben trazar a escala semilogarítmica y en escala aritmética. Las curvas a trazar son $\log c$ contra t y c contra t . Se debe especificar si son individuales (comparativas medicamento de referencia y medicamento de prueba para cada voluntario) o promedio (comparativa para el promedio de los voluntarios para cada medicamento).

8.14.8. El informe debe contener todos los datos y resultados, incluidos los voluntarios que se hayan retirado prematuramente del estudio o que hayan sido retirados, siempre con una breve descripción del motivo.

8.14.9. Se deben incluir los cromatogramas de la validación del método y presentar el informe de validación analítica.

8.14.10. El informe final debe presentarse ante las autoridades sanitarias, cuando éstas lo requieran.

9. Criterios y requisitos para el análisis químico de muestras biológicas de una prueba de bioequivalencia

9.1. Validación de métodos analíticos.

9.1.1. Realizar la validación del método analítico con el mismo tipo de matriz biológica que aquella de las muestras biológicas.

9.1.2. Antes de la validación, establecer los criterios para aceptar o rechazar los experimentos de validación; sustentar científicamente estos criterios y documentar las medidas correctivas.

9.1.3. Llevar a cabo la validación una vez establecidas las condiciones analíticas, e incluir como mínimo los parámetros que se describen a continuación:

9.1.3.1. Rango: establecer el intervalo en función de las concentraciones esperadas del compuesto por analizar. Se puede caracterizar por uno o más intervalos constituidos al menos por cinco concentraciones distintas cada uno sin incluir las muestras blanco, siempre y cuando contengan puntos intermedios en común e incluyan el límite de cuantificación y concentración máxima del rango.

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

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

9.1.4. Precisión.

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

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

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

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

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

9.1.6.2. Ciclos de congelación-descongelación: evaluar la estabilidad del o los compuestos por analizar al congelar y descongelar a temperatura ambiente muestras de concentración conocida del o los compuestos en la matriz biológica; esto constituye un ciclo de congelación-descongelación. Se deben evaluar al menos dos ciclos de congelación-descongelación antes de analizar las muestras.

9.1.6.3. Otros: evaluar otros factores a los cuales pueden estar sometidas las muestras hasta su análisis.

9.1.7. Para que el o los compuestos de interés se consideren estables en las diferentes condiciones evaluadas, los resultados obtenidos deben cumplir los criterios de exactitud y repetibilidad expresados en los numerales 9.1.4. y 9.1.5.

9.1.8. Límite de cuantificación: analizar por quintuplicado la concentración más baja del rango de trabajo. Se considera que el punto tiene validez como límite de cuantificación, si su valor promedio cae dentro del $\pm 20\%$ del valor nominal con un coeficiente de variación no mayor que 20%. Para métodos RIA debe considerarse $\pm 25\%$. Otros criterios distintos a éste, deben ser justificados.

9.1.9. Límite de detección: determinar la concentración a la cual la señal del compuesto por analizar en la matriz biológica puede distinguirse de los niveles de ruido o de una muestra libre del compuesto de interés. Se debe sustentar científicamente el criterio empleado para establecerlo.

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

9.1.11. Tolerancia: evaluar la tolerancia del método analítico a pequeñas, pero deliberadas modificaciones (p. ej. pH, disolventes, fase móvil, longitud de onda, temperatura, tiempo de incubación), al analizar muestras adicionadas de concentración conocida en la matriz biológica. Las modificaciones que se consideren, deben ser las que cumplan con los criterios de exactitud y precisión expresados en los numerales 9.1.4. y 9.1.5.

9.2. Informe de la validación del método analítico.

Elaborar un informe de la validación del método analítico que incluya lo indicado en el numeral 9.1. y que esté aprobado por el responsable sanitario antes de su aplicación.

9.3. Muestras biológicas.

9.3.1. Bioseguridad: todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse potencialmente peligrosas o infecciosas y manejarse de conformidad con la normatividad aplicable.

9.3.2. Transporte de muestras biológicas: el transporte de las muestras biológicas debe llevarse a cabo de acuerdo con un PNO que considere tipo de contenedor, registros de condiciones de transporte (temperatura, humedad y tiempo), y correcta identificación.

9.3.3. Recepción de muestras biológicas en el laboratorio analítico: la recepción de muestras biológicas debe hacerse de acuerdo con un PNO, donde se indiquen los aspectos que se deben revisar como: número, integridad de contenedores, identificación, estado físico de la muestra (p. ej. congelada, descongelada, hemolizada). Se debe verificar que las muestras cumplan con las condiciones acordadas conjuntamente con la unidad clínica.

9.3.4. Almacenamiento de muestras biológicas.

9.3.4.1. Se debe contar con equipo para el almacenamiento de las muestras biológicas, que sea apropiado para la cantidad de muestras y condiciones de almacenamiento.

9.3.4.2. Se debe contar con mecanismos para el registro y control de la temperatura durante el periodo de almacenamiento de las muestras.

9.3.4.3. Las muestras se deben almacenar en condiciones que aseguren su identidad e integridad, durante su periodo de estabilidad.

9.3.4.4. En caso de mantenimiento o contingencias (p. ej. fallas eléctricas, servicios de limpieza), debe existir un PNO que considere las acciones a seguir para el manejo y almacenamiento de las muestras biológicas.

9.4. Análisis químico de muestras biológicas.

9.4.1. Las muestras biológicas recibidas de la unidad clínica, deben estar identificadas con un código que evite al analista relacionarlas con la identidad de los productos en estudio.

9.4.2. Realizar antes del análisis químico de muestras biológicas un plan de trabajo donde se indique: el responsable del análisis, las actividades asignadas a cada persona, el orden de análisis de las muestras, los criterios de aceptación, rechazo y reanálisis.

9.4.3. Realizar el análisis químico del estudio en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.

9.4.4. Se debe asegurar que no existan interferencias en la matriz biológica usada como blanco de referencia.

9.4.5. Se debe investigar que no exista interferencia con la cuantificación del compuesto por analizar en las muestras predosis, para cada periodo del estudio.

9.4.6. Preparar y conservar muestras control en la misma matriz biológica, por lo menos a tres concentraciones: alta, media y baja, dentro del rango y por duplicado, que se distribuirán y analizarán a lo largo de cada corrida analítica.

9.4.7. Analizar las muestras control bajo el mismo procedimiento y al mismo tiempo que las muestras problema. Las muestras control deben cumplir con los criterios de precisión y exactitud establecidos durante la validación del método.

9.4.8. Las muestras control sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica: 2 de 6 muestras control, que no sean de la misma concentración, pueden estar fuera de $\pm 20\%$ de la concentración nominal respectiva. En caso de utilizar un mayor número de muestras control, se debe aplicar un estudio estadístico para determinar que el criterio propuesto es equivalente al criterio antes mencionado.

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

9.4.10. Las muestras biológicas provenientes de un sujeto en sus diferentes periodos, deben analizarse bajo la misma curva patrón, en la misma corrida analítica y en el mismo instrumento. Cuando esto no sea posible, se sustentará científicamente.

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

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

9.4.13. Registrar las condiciones instrumentales empleadas durante el análisis químico de las muestras biológicas.

9.4.14. Verificar el buen funcionamiento del sistema analítico, confirmando antes del análisis de muestras de cada día de trabajo, que los diferentes equipos trabajan correctamente (p. ej. eficiencia de la columna, volumen de entrega de bombas cromatográficas, precisión del inyector); cualquier otra evaluación que asegure la adecuación de todo el sistema analítico para cuantificar confiablemente las muestras biológicas.

9.5. Seguimiento del método durante el análisis de muestras biológicas.

9.5.1. Demostrar la consistencia de las curvas de calibración con respecto a pendiente, ordenada y coeficiente de regresión en cada día de análisis. Las muestras control deben cumplir los criterios de precisión y exactitud determinados durante la validación del método, en los diferentes días de análisis del total de las muestras biológicas de un estudio.

9.6. Informe y evaluación del análisis químico de las muestras biológicas.

9.6.1. Elaborar un informe del análisis de muestras, que incluya lo siguiente:

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

9.6.1.2. Descripción de la muestra biológica que considere: fluido, volumen de fluido por muestra, condiciones de almacenamiento y número de muestras;

9.6.1.3. Breve descripción del método analítico para cuantificar las muestras;

9.6.1.4. Resumen de la validación del método analítico;

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

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

9.6.1.7. Resultados de concentración del o los compuestos analizados en la matriz biológica de todos los sujetos, identificando con claridad número de sujeto, periodos analizados, clave de las muestras y unidades de concentración y fecha de análisis;

9.6.1.8. Por lo menos un juego completo de registros gráficos de la cuantificación (p. ej. cromatogramas, espectrogramas) de un sujeto para el intervalo total de muestras (del tiempo 0 a t).

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

9.6.1.10. Dictamen.

10. Criterios y requisitos para los terceros autorizados que realicen las pruebas

10.1 Disposiciones generales.

Las unidades clínicas y laboratorios de prueba autorizados como terceros para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben cumplir los requisitos que se establezcan en la presente Norma y demás disposiciones aplicables.

10.1.1 Los terceros autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos deben cumplir con lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

10.1.2 Las unidades clínicas y laboratorios de prueba deben cumplir con lo siguiente:

10.1.2.1 Tener personalidad jurídica propia. En caso de que se encuentren en algún hospital u otro establecimiento, además de comprobar dicha personalidad, deben acreditar que han sido designados para funcionar como tercero autorizado dentro de sus instalaciones.

10.1.2.2 Contar con la estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información generados durante el curso de los estudios.

10.1.2.3 La estructura organizacional debe permitir que cada persona esté enterada, tanto de la extensión como de las limitaciones del área de sus funciones.

10.1.2.4 Debe existir la descripción actualizada de puestos, así como la evidencia documentada de la preparación y capacitación, conocimientos técnicos y experiencia para desempeñar satisfactoriamente las funciones asignadas.

10.1.2.5 El personal debe estar sujeto a programas continuos de capacitación y entrenamiento, de los cuales se deben conservar las constancias respectivas.

10.1.2.6 El personal de nuevo ingreso debe ser capacitado para el desempeño de sus funciones y no debe ejecutar ninguna actividad para la que no fue previamente capacitado.

10.1.2.7 Debe existir el número suficiente de personal para realizar apropiadamente cada prueba o análisis, así como personal competente que pueda sustituirlo en caso necesario.

10.1.2.8 El personal debe guardar confidencialidad sobre toda la información obtenida en el desempeño de sus tareas, sin perjuicio de las facultades de las autoridades competentes para solicitar información. Para ello, se deben establecer las medidas de seguridad necesarias para proteger los derechos intelectuales y de marca, así como la confidencialidad de la información.

10.1.2.9 Contar con un responsable sanitario, un coordinador del estudio y un responsable del aseguramiento de la calidad.

10.1.2.10 Disponer de áreas para almacenar las muestras biológicas cuyo acceso esté restringido a personal autorizado y que garanticen la estabilidad de la muestra.

10.1.2.11 Contar con una fuente de energía eléctrica de emergencia.

10.1.2.12 Tener el equipo, materiales y procedimientos apropiados para prevenir la contaminación del personal durante el manejo, transporte y desecho de muestras biológicas.

10.1.2.13 Contar con los PNO que aseguren, de manera clara y precisa, la correcta ejecución de sus actividades generales.

10.1.2.14 Contar con los PNO necesarios para asegurar la calidad e integridad de los datos generados durante la ejecución de las pruebas y análisis. Cualquier desviación de la ejecución de las actividades establecidas en los procedimientos debe ser autorizada por el coordinador del estudio y por el responsable sanitario. Todas las desviaciones deben justificarse y documentarse.

10.1.2.15 Poseer un sistema que permita asegurar la correcta emisión, revisión, aprobación, difusión y actualización de los PNO.

10.1.2.16 Contar con un sistema para el registro de datos que asegure la confiabilidad, integridad, seguridad, conservación, manejo y rastreabilidad, e impedir su alteración y falsificación. Todo cambio debe estar justificado y autorizado.

10.1.2.17 Facilitar la supervisión de las autoridades sanitarias, así como del personal del establecimiento solicitante del estudio.

10.1.2.18 Informar a la SSA de los dictámenes que expida a petición del interesado.

10.1.2.19 Contar con un sistema de seguridad que garantice la protección del personal, instalaciones, equipo, documentos y pruebas que se lleven a cabo, de acuerdo con las disposiciones aplicables.

10.1.2.20 Todo el personal involucrado en el manejo de muestras debe conocer las propiedades de los materiales bajo estudio para que se manejen, almacenen y desechen apropiadamente.

10.1.2.21 Las muestras biológicas deben manejarse de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo referente a la bioseguridad de las investigaciones.

10.1.2.22 En caso de manejar fuentes radiactivas durante las pruebas y análisis, se debe implantar y vigilar el cumplimiento de las medidas de seguridad radiológica y física establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y demás disposiciones aplicables en la materia.

10.2 Unidad clínica.

Debe constituirse de acuerdo con las disposiciones aplicables y ser autorizada por la Secretaría de Salud, conforme a la Ley General de Salud.

10.2.1 Responsable sanitario.

Debe cubrir los requisitos y cumplir con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud, además de verificar que se cumplan las Buenas Prácticas Clínicas.

10.2.2 Coordinador del estudio.

10.2.2.1 Debe ser un médico con la capacitación o experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas y análisis. Es el responsable del estudio.

10.2.2.2 Deben contar con un responsable sanitario, el cual debe cumplir con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud, además de verificar que se cumplan las Buenas Prácticas Clínicas.

10.2.2.3 Es el responsable de elaborar o en su caso revisar el protocolo del estudio y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible.

10.2.2.4 Debe sancionar el programa de actividades y el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas que incluya al menos las siguientes acciones:

- a. Asegurarse que el protocolo esté autorizado por las autoridades competentes.
- b. Verificar la obtención de la Carta de Consentimiento Informado de cada sujeto que participe en el estudio
- c. Verificar que el personal que tome parte en el estudio se apegue a lo establecido en el protocolo.
- d. Definir las actividades concretas y responsabilidades del personal que realiza el estudio.
- e. Verificar que se registren y reporten los eventos adversos de acuerdo con lo que establece la Ley, sus reglamentos y demás disposiciones aplicables.
- f. Informar de inmediato al Responsable Sanitario, al Centro Nacional de Farmacovigilancia y, en su caso, a la empresa o institución que solicite el estudio, de cualquier evento adverso no esperado o cualquier suceso que ponga en riesgo la salud y bienestar de los sujetos.
- g. Verificar el registro completo y oportuno de las actividades y mediciones durante la realización del estudio.
- h. Verificar el registro oportuno y la fidelidad de la transcripción de los datos en los Reportes de Caso.
- i. Verificar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y que no estén comprometidos en algún criterio de exclusión.
- j. Vigilar el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.
- k. Elaborar un informe final y justificar las desviaciones que se hayan hecho al protocolo.

10.2.3 Responsable de aseguramiento de calidad.

10.2.3.1 El responsable del aseguramiento de la calidad debe ser independiente del coordinador del estudio y de la realización de las pruebas y análisis.

10.2.3.2 El responsable del aseguramiento de la calidad debe tener las siguientes características:

- a. Ser un profesional del área de la salud.
- b. Tener conocimientos en el área de regulación sanitaria.

c. Contar con el entrenamiento o experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades.

10.2.3.3 El responsable del aseguramiento de la calidad tiene las siguientes funciones:

10.2.3.3.1 Realizar una evaluación previa al estudio para verificar que la unidad clínica dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requeridas para éste.

10.2.3.3.2 Observar y vigilar la realización del estudio.

10.2.3.3.3 Efectuar el seguimiento del estudio y verificar:

- a.** Que la selección de los sujetos se realizó de acuerdo con el protocolo,
- b.** Que se obtuvo la carta de consentimiento informado de los sujetos que participen en el estudio,
- c.** Que el coordinador realice el estudio de acuerdo con el protocolo y que documente las modificaciones si las hay,
- d.** Que cumple con las Buenas Prácticas Clínicas,
- e.** Que los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes,
- f.** Que la administración de los medicamentos de prueba y referencia, toma de muestra y evaluación de los sujetos, se lleva a cabo en los tiempos establecidos en el protocolo, y en caso de existir desviaciones éstas se documenten,
- g.** Que los datos se registren oportunamente en los formatos de los reportes de caso o, en su caso, que correspondan a los documentos fuente,
- h.** Que los eventos adversos se documenten en los formatos de los reportes de caso y que se informen oportunamente, y
- i.** Que el manejo y almacenamiento de muestras se realice de acuerdo con los procedimientos establecidos.

10.2.3.3.4 Asegurar que los documentos que se generen durante el estudio incluyan la fecha, el nombre del estudio, el número de la página y, en su caso, las desviaciones al mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema.

10.2.3.3.5 Asegurar que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.

10.2.3.3.6 Informar de inmediato al coordinador del estudio y al responsable sanitario cualquier anomalía que comprometa la confiabilidad o la veracidad de los resultados del estudio.

10.2.3.3.7 Elaborar un informe final de aseguramiento de calidad del estudio.

10.2.4 Instalaciones.

10.2.4.1 Las áreas de trabajo de las unidades clínicas deben tener el número de camas necesario de acuerdo a los voluntarios participantes en el estudio, un lugar para recreación, comedor, baños, consultorios, área de enfermería, de toma de muestras, de almacenamiento de muestras, instalaciones para el médico de guardia, un área de archivo y un área para urgencias médicas, a menos que exista alguna cercana al sitio del estudio, la cual deberá contar con la autorización sanitaria correspondiente.

10.2.4.2 Las condiciones en las que se llevan a cabo las pruebas deben asegurar la confiabilidad, seguridad y conservación de los datos obtenidos durante el estudio.

10.2.4.3 Deben existir los servicios necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos de los estudios clínicos.

10.2.4.4 Las dimensiones de las áreas deben permitir la colocación ordenada del equipo, servicios, reactivos, muebles, medicamentos y demás útiles necesarios para la toma de muestras, de acuerdo con el número de las mismas, a efecto de minimizar el riesgo de accidentes o confusiones que puedan influir en los resultados.

10.3 Laboratorio de prueba.

10.3.1 El laboratorio de prueba debe constituirse de acuerdo con las disposiciones aplicables y ser autorizado por la Secretaría de Salud, conforme a la Ley General de Salud.

10.3.2 Debe contar con un responsable sanitario, que cumpla con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud y verifique que se cumplan las Buenas Prácticas de Laboratorio.

10.3.3 Coordinador del estudio.

10.3.3.1 Debe ser un profesional del área químico-biológica con la capacitación o experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización de las pruebas y análisis.

10.3.3.2 Tiene las siguientes funciones:

- a.** Dirigir técnicamente las pruebas y análisis, así como el procesamiento de datos, la interpretación, documentación e informe de resultados,

- b. Cumplir los lineamientos establecidos en esta Norma,
- c. Permitir que se realicen el seguimiento del estudio, las auditorías internas y las de la autoridad sanitaria,
- d. Otras que le señalen las disposiciones aplicables, y
- e. Elaborar el informe final de las pruebas realizadas.

10.3.4. Responsable del aseguramiento de calidad.

10.3.4.1 El responsable de aseguramiento de la calidad debe ser independiente del coordinador del estudio y de la realización de las pruebas y análisis.

10.3.4.2 El responsable del aseguramiento de la calidad debe tener las siguientes características:

10.3.4.2.1 Ser un profesional del área químico-biológica.

10.3.4.2.2 Tener conocimientos en el área de regulación sanitaria.

10.3.4.2.3 Contar con el entrenamiento o experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades.

10.3.4.3 El responsable de aseguramiento de calidad tiene las siguientes funciones:

10.3.4.3.1 Realizar una evaluación previa al estudio para verificar que se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requeridas para éste.

10.3.4.3.2 Inspeccionar la realización de pruebas y análisis.

10.3.4.3.3 Efectuar el seguimiento del estudio y verificar:

a. Que cumple con las Buenas Prácticas de Laboratorio,

b. Que los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes,

c. Que los datos se registren oportunamente en los formatos o, en su caso, que correspondan a los documentos fuente, y

d. Que el manejo y almacenamiento de muestras se realice de acuerdo con los procedimientos establecidos.

10.3.4.4 Mantener los informes de las inspecciones, indicando fecha, nombre de la prueba o análisis, las desviaciones o problemas que se presentaron, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para solucionar los problemas.

10.3.4.5 Asegurar que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.

10.3.4.6 Informar de inmediato al coordinador del estudio y al responsable sanitario, cualquier anomalía que comprometa la confiabilidad y veracidad de los resultados de la prueba o análisis.

10.3.4.7 Elaborar un informe de aseguramiento de calidad del estudio.

10.3.5 Instalaciones.

10.3.5.1 El laboratorio debe tener instalaciones adecuadas y áreas de trabajo definidas para las actividades específicas que lo requieran.

10.3.5.2 Deben permitir que las pruebas y análisis se realicen en condiciones de confiabilidad y seguridad, así como la conservación de los datos obtenidos durante el análisis.

10.3.5.3 Deben existir los servicios necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos de las pruebas y análisis.

10.3.5.4 Las dimensiones de las áreas deben permitir la colocación ordenada del equipo, servicios, reactivos y mobiliario, de acuerdo con el número de pruebas y análisis que se lleven a cabo, con el fin de minimizar el riesgo de accidentes o confusiones que puedan influir en los resultados.

10.3.5.5 Las instalaciones donde se realicen análisis de muestras mediante métodos microbiológicos deben contar con el diseño y acabados que establezcan las disposiciones aplicables.

10.3.6 Equipo.

10.3.6.1 El laboratorio debe contar con el equipo, instrumentos y accesorios apropiados y suficientes para que se realicen correctamente las pruebas y análisis.

10.3.6.2 El equipo e instrumentos que se utilicen para el control de sistemas y para la generación, medición o registro de datos deben estar diseñados y tener la capacidad adecuada para que funcionen conforme a lo requerido. Deben estar localizados de manera que se facilite su operación, inspección, limpieza y mantenimiento.

10.3.6.3 El laboratorio de pruebas debe tener instructivos y manuales de operación y servicio del equipo, accesibles al personal.

10.3.6.4 El laboratorio debe contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure que todo el equipo reciba el mantenimiento preventivo, de acuerdo con un programa establecido, así como un mantenimiento correctivo adecuado.

10.3.6.5 Se deben conservar en forma de historial los registros de: mantenimiento preventivo y correctivo, inspecciones, limpieza, calibración, verificación y otros similares.

10.3.6.6 Se debe contar con un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.

10.3.6.7 Es responsabilidad del laboratorio el tener todos los equipos calibrados y/o calificados, de conformidad con las disposiciones aplicables en la materia.

11. Bibliografía

11.1. Ley General de Salud. 1984.

11.2. Reglamento de Insumos para la Salud. 1998.

11.3. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 1987.

11.4. Declaración de Helsinki.

11.5. ISO GUIA 30, 3.8.

11.6. Shrikant, D. *Pharmaceutical Research*, 1992;9(4).

11.7. Karnes, H. T., Shiu, G. y Shah, V. P. *Pharmaceutical Research*, 1991;9:421-426.

11.8. ICH report. *Drug Information Journal*, 1991;25:471-482.

11.9. Shah, V. P. Analytical methods in bioavailability studies: a regulatory viewpoint. *Clin.Res. Practices & Affairs*.

11.10. Yacobi, T.L., Viswanathan, C.T., Cook, C.E., McDowall, R.D., Pittman, K.A. y Spector, S. *Pharmaceutical research*, 1992; 9:588-592.

11.11. USP 23/NF 18, 1995; pp.1982-1985.

11.12. Bresolle, F., Bromet-Petrit, M. y Audran, M. *Journal of Chromatography B.*, 1996; 686: 3-10.

11.13. Braggio, S., Grossi, R.J. y Cugola, M. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1996; 14: 375-388.

11.14. Causon, R. *Journal of Chromatography B.*, 1997; 689: 175-180.

11.15. Interchangeable multi-source pharmaceutical products. WHO draft guideline on marketing authorization requirements. December 1993.

12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma es parcialmente equivalente a los siguientes documentos:

NMX-CC-013-1998- IMNC. Requisitos generales para la competencia de los laboratorio de calibración y pruebas (ensayos).

Guía ISO/TEC 25:1990 General requirements for the competition of calibration and testing laboratories.

13. Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma corresponde a la Secretaría de Salud.

14. Vigencia

La presente Norma entrará en vigor con carácter de obligatorio al día siguiente de su publicación en **Diario Oficial de la Federación**.

15. Apéndices

APENDICE A NORMATIVO

Formato de protocolo para estudios de bioequivalencia

Página frontal con título

- El título del protocolo.
- Nombre del fármaco.
- Número de identificación (si es aplicable).
- Autor del protocolo.
- Nombre del patrocinador.
- Nombre del responsable del aseguramiento de la calidad.
- Nombre del investigador.
- Sitio donde se realizará el estudio.
- Domicilio del establecimiento.
- Fecha del protocolo.
- Firma del investigador y del patrocinador o de su representante.

Tabla de contenido.

Introducción

Debe incluir una descripción de los estudios ya existentes, tanto clínicos como farmacocinéticos, que involucren al fármaco y a los medicamentos a estudiar y que sean relevantes para el estudio.

Objetivo

Se debe señalar una breve descripción del objetivo y metas del estudio.

Diseño experimental.

Debe ser un resumen de los aspectos operacionales del estudio, y debe incluir, por lo menos, los siguientes puntos:

- Tipo de estudio.
- Número de voluntarios.
- Medicamento de prueba y de referencia (justificación y apego a las definiciones).
- Duración del tratamiento.
- Estudios de laboratorio.
- Tipo de fluidos biológicos a obtener.
- Frecuencia de toma de muestras.

Selección de los sujetos.

Se debe describir un listado completo de los criterios de inclusión y de exclusión, así como de los procedimientos de selección de los voluntarios, revisión física y estudios de laboratorio y gabinete.

Diseño del estudio.

Se deben describir los procedimientos que se realicen a los voluntarios durante el estudio, el programa y horario en que se efectúen, así como el horario de muestreo.

Análisis estadístico.

Se debe señalar el tipo de datos por analizar, los parámetros farmacocinéticos que se obtendrán y los métodos estadísticos que se emplearán para el análisis de la bioequivalencia (criterios de aceptación de las pruebas o métodos estadísticos).

Eventos adversos.

Se deben describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.

Retiro de voluntarios del estudio.

Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio y, en su caso, deben incluirse también los procedimientos para reemplazarlos.

Manejo de medicamentos.

Debe realizarse una descripción acorde con las Buenas Prácticas Clínicas, de la manera en que los medicamentos se administran a los voluntarios y de los esquemas de selección al azar, así como de códigos, etiquetado, almacenamiento, retención y resguardo de muestras de medicamento para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Formas de reporte de casos.

Deben incluir la descripción y las instrucciones para consignar los datos.

Anexar formato y las instrucciones para su llenado.

Carta de consentimiento informado.

Anexar un formato para obtener el consentimiento, que esté de acuerdo con lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y las Buenas Prácticas Clínicas.

Suspensión del estudio.

Deben definirse las condiciones en que un estudio puede suspenderse.

- Debe integrarse la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

Documentación.

Debe contener una lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

Flujograma y cronograma.

Debe consistir en una descripción gráfica o tabular de los procedimientos y tiempos que se necesitan para realizar el estudio.

Referencias y bibliografía.

Se debe incluir la ficha bibliográfica de cada una de las referencias señaladas en el protocolo, así como de otras fuentes de información.

Nota: el protocolo debe acompañarse con las cartas de aprobación de los comités correspondientes.

APENDICE B NORMATIVO**Análisis estadístico de estudios de bioequivalencia utilizando un diseño cruzado estándar para dos tratamientos**

El presente apéndice tiene como propósito describir los lineamientos generales para llevar a cabo el análisis estadístico de este tipo de estudios, que se describen en la presente Norma.

0. Introducción

Uno de los planteamientos de la presente Norma, para declarar que un medicamento es intercambiable respecto al producto de referencia, consiste en evaluar la bioequivalencia comparando entre ambos medicamentos (prueba y referencia) la velocidad y cantidad de fármaco absorbido en sujetos sanos, mediante un diseño denominado estudio cruzado 2 x 2. En este estudio los sujetos se asignan de manera aleatoria, a cada uno de dos grupos o secuencias de administración; en un primer periodo de administración, a los sujetos de un grupo se les administra el producto de prueba y simultáneamente a los sujetos del otro grupo se les administra el producto de referencia; después de un periodo de lavado, en un segundo periodo de administración, al primer grupo se le administra el producto de referencia, mientras que al segundo grupo se le administra de manera simultánea el producto de prueba, lo cual significa que a los sujetos de cada grupo se les administran los dos productos, con una secuencia diferente, en dos periodos de administración. Desde el punto de vista del diseño se dice que los sujetos están cruzados con los productos.

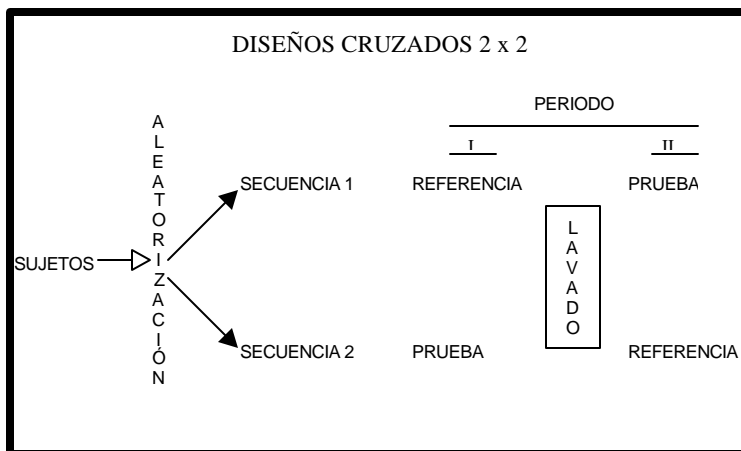
En cada periodo de administración, ya sea de dosis simple o múltiple, se obtienen muestras de un fluido biológico (sangre, plasma u orina) de cada sujeto a diferentes tiempos, las cuales se analizan utilizando un método analítico validado, para determinar la concentración del fármaco y(o) metabolito(s) y así obtener, para cada sujeto y producto, los parámetros farmacocinéticos (ABC, $C_{m\acute{a}x}$ o los parámetros representativos) resultantes de los perfiles concentración-tiempo. Estos parámetros farmacocinéticos deben analizarse mediante procedimientos estadísticos para determinar si el producto de prueba y el producto de referencia generan resultados estadísticamente equivalentes (similares).

La metodología estadística ortodoxa basada en el esquema tradicional de prueba de hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alterna) no es apropiada para asegurar la bioequivalencia. Se ha adoptado un esquema diferente para determinar, a partir de los parámetros farmacocinéticos medidos después de la administración de los productos de prueba y de referencia, si las medias poblacionales son similares. Este procedimiento implica el cálculo del intervalo de confianza para el cociente (o diferencia) de los promedios de las variables farmacocinéticas entre los productos de prueba y de referencia. Los límites del intervalo de confianza para las medias poblacionales, así como el nivel de confianza, se establecen para determinar la bioequivalencia.

La información específica para la aplicación de procedimientos para el análisis estadístico de los datos del diseño cruzado 2 x 2, se describe a continuación:

1. Diseño y consideraciones estadísticas para el tamaño de muestra

En la figura se describe un ejemplo de la forma de asignar los sujetos a la combinación grupo (secuencia de administración)-periodo-producto en un diseño cruzado 2 x 2.



Cuando el número de sujetos asignados a cada secuencia es el mismo y el número de sujetos en cada secuencia es también el mismo al término del estudio, se tiene el caso de un diseño balanceado. Los diseños balanceados presentan ventajas importantes en relación con la equivalencia de los dos productos.

El tamaño de muestra no debe ser inferior a 24 sujetos considerando ambas secuencias, o debe satisfacer el requerimiento en relación con una diferencia por detectar de un $\pm 20\%$ respecto a la media del producto de referencia, asociado a un error de tipo I (α) de 0.05 y una potencia mínima de $(1-\beta)$ de 0.8 para este tipo de diseño. Un tamaño de muestra inferior a 24 sujetos debe justificarse científicamente.

2. Estadística descriptiva

La concentración del fármaco del producto de prueba y el producto de referencia en el fluido biológico debe reportarse en la escala aritmética para cada uno de los sujetos que participan en el estudio. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos deben reportarse también en escala aritmética. La media aritmética, la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada variable farmacocinética (en particular ABC y $C_{m\acute{a}x}$), deben calcularse y tabularse para cada producto en el reporte final, así como para la transformación logarítmica de las variables.

Para facilitar las comparaciones de la equivalencia de parámetros farmacocinéticos para cada sujeto, se debe reportar en paralelo, el valor calculado tanto del producto de prueba como del producto de referencia, así como su secuencia de administración.

- En particular, para ABC y $C_{m\acute{a}x}$ se debe tabular la secuencia de cada sujeto, y:
- La diferencia del producto de prueba menos el de referencia.
- El cociente del producto de prueba respecto al de referencia.
- log (logaritmo base 10) del cociente del producto de prueba respecto al de referencia o log natural de dicho cociente.

En el reporte se pueden incluir histogramas de estos valores tabulados, ya que de manera visual pueden aportar bases para la evidencia de la equivalencia.

El reporte no debe ser ambiguo en relación con el logaritmo que se esté utilizando y el tipo de transformación debe ser consistente en todo el reporte.

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

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

3. Modelo estadístico

El modelo estadístico lineal general que representa el diseño experimental para el análisis de los datos de las variables farmacocinéticas debe considerar de manera aditiva las siguientes fuentes de variación o factores de variación:

- Secuencia (a veces denominada grupo u orden) de administración.
- Sujetos, anidados en la secuencia de administración denominada variabilidad intersujeto o residual intersujeto.
- Periodo (o fase) de administración.
- Tratamiento (algunas veces denominado producto o formulación).
- Error experimental, denominado variabilidad intrasujeto o residual intrasujeto.

Considerando las siguientes suposiciones estadísticas:

- Aleatorización.
- Homogeneidad de varianzas.
- Aditividad (linealidad) del modelo estadístico.
- Independencia y normalidad de residuales.

En los estudios de bioequivalencia, estas suposiciones pueden justificarse o interpretarse de la siguiente manera:

Los sujetos elegidos para el estudio deben asignarse de manera aleatoria a las secuencias del estudio.

Las varianzas asociadas con los dos tratamientos, así como la de las dos secuencias de administración deben ser iguales o al menos comparables.

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

4. Transformación de datos farmacocinéticos

Se sugiere que el ANADEVIA se lleve a cabo con la transformación logarítmica de las variables farmacocinéticas ABC y $C_{m\acute{a}x}$ o variables equivalentes, debido a los siguientes fundamentos:

Fundamento clínico

La comparación de interés primaria en estudios de equivalencia es el cociente, en lugar de la diferencia, entre los parámetros promedio del producto de referencia y del producto de prueba. Utilizando la transformación logarítmica, el modelo estadístico lineal general, en el análisis de datos de equivalencia, es posible realizar una inferencia entre las diferencias de dos medias en escala

logarítmica, la cual, cuando es retransformada, se aplica al cociente de los promedios (media o mediana) de la escala original. La transformación logarítmica permite comparar de manera general el cociente en lugar de las diferencias.

Fundamento farmacocinético

Westlake plantea que el modelo multiplicativo postulado para los parámetros farmacocinéticos en estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, por ejemplo ABC, $C_{m\acute{a}x}$ (pero no $T_{m\acute{a}x}$), no es el apropiado. Suponiendo que la eliminación del fármaco es de primer orden y que solamente ocurre a partir de un compartimento central, se tiene la siguiente ecuación, después de una ruta de administración extravascular:

$$AUC_{0-\infty} = \frac{F \times D}{CL} = \frac{F \times D}{V \times K_e}$$

Donde:

F es la fracción absorbida.

D es la dosis administrada.

$F \times D$ es la cantidad de fármaco absorbida.

CL es la depuración renal para un sujeto dado, la cual es el producto del volumen aparente de distribución (V) y la constante de velocidad de eliminación (K_e).

La ecuación general para un modelo multicompartmental puede escribirse de la siguiente forma:

$$AUC_{0-\infty} = \frac{F \times D}{V (d\beta) \times \lambda_z}$$

donde:

$V(d\beta)$ es el volumen de distribución que relaciona la concentración del fármaco en plasma o sangre con la cantidad de fármaco en el cuerpo durante la fase exponencial terminal.

λ_z es la pendiente terminal de la curva tiempo-concentración.

El uso de ABC como una medida de la cantidad de fármaco absorbida incluye el término multiplicativo (CL), el cual es una característica de cada sujeto. Por esta razón, Westlake establece que el efecto del sujeto es no aditivo si los datos se manejan en la escala aritmética de medición.

La transformación logarítmica de los datos de ABC permite que el CL (K_e) como término de la ecuación dé lugar a un efecto aditivo:

Un argumento similar se presenta para el caso de $C_{m\acute{a}x}$. La siguiente ecuación se aplica a un fármaco que se ajusta a un modelo de un compartimento:

$$\ln AUC_{0-\infty} = \ln F + \ln D - \ln V - \ln K_e$$

Donde una vez más $F \times D$ y V están presentes en el modelo de forma multiplicativa; sin embargo, después de la transformación logarítmica la ecuación da por resultado:

$$C_{m\acute{a}x} = \frac{F \times D}{V} \times e^{-K_e \times T_{m\acute{a}x}}$$

La transformación logarítmica de $C_{m\acute{a}x}$ da también como resultado el término aditivo del tratamiento asociado al término V .

$$\ln C_{m\acute{a}x} = \ln F + \ln D - \ln V - K_e \times T_{m\acute{a}x}$$

Fundamento estadístico

La transformación logarítmica de los datos obtenidos de estudios en bioequivalencia puede utilizarse para evitar el uso de estimadores del promedio del producto de referencia, con el fin de calcular el intervalo de confianza para el cociente los promedios de los productos. Esta es una ventaja para los casos donde los estimadores por mínimos cuadrados para el promedio del producto de referencia no están definidos. También los datos biológicos corresponden de una manera más apropiada a la distribución log normal más que a la distribución normal. La distribución de los datos plasmáticos, incluyendo las variables obtenidas (ABC y $C_{m\acute{a}x}$), tienden a ser asimétricas y sus varianzas tienden a incrementarse con el valor de la media. La transformación logarítmica permite corregir ambas situaciones y da lugar a que las varianzas sean independientes de la media, y a que la asimetría desaparezca.

A pesar de los argumentos que apoyan la transformación logarítmica como un mecanismo para cumplir el supuesto de normalidad, el tamaño de muestra limitado en un estudio de bioequivalencia no permite en muchas ocasiones ser concluyente respecto a la normalidad de la transformación logarítmica.

Basados en los argumentos anteriores se recomienda que los parámetros farmacocinéticos ABC y $C_{m\acute{a}x}$ se transformen a su logaritmo, también es importante mencionar la robustez de los diseños balanceados a la normalidad de los datos.

Si una empresa o institución cree que los datos del estudio de bioequivalencia en particular deben analizarse estadísticamente en su escala original, en lugar de la escala logarítmica; ésta debe justificarse basándose en fundamentos científicos y en la elección de métodos estadísticos apropiados para el análisis de los datos.

5. Análisis de varianza

El ANADEVVA puede ejecutarse con ayuda de una paquetería estadística comercial o mediante hojas de cálculo. El ANADEVVA debe aplicarse considerando la suma de cuadrados tipo III; en el caso de diseños balanceados se puede utilizar la suma de cuadrados tipo I.

Se debe reportar la tabla de ANADEVVA que incluya las fuentes de variación, los grados de libertad, las sumas de cuadrados y las medias de cuadrados. El efecto de secuencia debe evaluarse usando la media de cuadrados del sujeto, anidado en la secuencia como término de error. Todos los demás efectos principales deben evaluarse contra el error residual (media de cuadrados del error) y reportar los valores de F , respectivamente, así como indicar si la fuente de variación es significativa o no, considerando un error de tipo I (α) de 0.05.

Para llevar a cabo la estadística equivalente, es necesario establecer lo siguiente con ayuda de la tabla de ANADEVVA:

- i) Efecto no significativo de la secuencia.
- ii) Efecto no significativo de periodo.

En caso de encontrar un efecto significativo de periodo y si el diseño es balanceado, se pueden considerar los resultados de la estadística equivalente.

El efecto significativo de la secuencia se examina en la siguiente sección.

6. Efecto de secuencia

Si el ANADEVVA detecta un efecto significativo de secuencia, su causa no puede explicarse únicamente con los datos analizados. En algunos casos, posiblemente las causas pueden ser explicadas por las variables demográficas o por datos fisiológicos de los sujetos de ambas secuencias -lo cual a veces no es concluyente- o bien por un efecto de acarreo debido a un periodo de lavado inadecuado.

Con base en estas consideraciones, se ha determinado que un estudio de bioequivalencia que muestre un efecto de secuencia significativo, puede ser aceptable a condición de que:

- Sea un estudio de dosis única.
- Se incluyan únicamente sujetos sanos normales.
- El fármaco no sea una entidad endógena.
- Se haya efectuado un periodo de lavado apropiado entre los dos periodos de dosificación, y en el segundo periodo las muestras biológicas de la predosis presenten niveles de fármaco no detectables en todos los sujetos.
- El estudio cumpla con todos los criterios científicos y estadísticos.
- El estudio se haya realizado bajo un protocolo aprobado.
- El método analítico utilizado para cuantificar sea válido.
- Los datos del estudio sean apropiados.
- Se haya aplicado un análisis estadístico apropiado a los datos.
- Se hayan calculado los intervalos de confianza para los parámetros farmacocinéticos y sean apropiados.

En estas circunstancias la empresa o institución debe mostrar la información y solicitar su revisión, para determinar si es necesario llevar a cabo otro estudio.

7. Pruebas estadísticas y criterios de equivalencia

El efecto no significativo de la secuencia y del periodo, en cualquier situación, proporciona seguridad en la estimación correcta de la equivalencia. Es necesario que la empresa o institución reporte los estimadores del promedio por mínimos cuadrados de ambos productos.

La prueba t doble unilateral (Shuirmann) debe llevarse a cabo para ABC y $C_{m\acute{a}x}$, mediante la construcción de un intervalo de confianza al 90% para el cociente entre los promedios de los productos de prueba y de referencia.

Para una gran variedad de fármacos, un intervalo de 80 a 120% para el cociente de los promedios de los productos es suficiente como criterio de equivalencia, cuando los datos del estudio se analizan en la escala original. Esto corresponde a un intervalo de $\pm 20\%$ para la diferencia relativa entre los promedios

de los productos. Cuando los datos se transforman a su logaritmo, utilizando en el análisis ABC y C_{máx} como criterio de equivalencia, se usa un intervalo de 80 a 125% para el cociente de los promedios.

8. Consideraciones de valores extremos

En los estudios de bioequivalencia, los sujetos extremos se definen como aquellos que presentan valores discordantes de uno o más parámetros farmacocinéticos cuando éstos se comparan con los valores provenientes de los otros sujetos. Debido a que los estudios por lo general se realizan con diseños cruzados, el tipo más importante de valores extremos es el valor extremo del sujeto, donde uno o varios sujetos pueden diferir del resto en la respuesta al producto de prueba contra la respuesta al producto de referencia (p. ej. diferencia del de prueba menos el de la referencia, cociente prueba/referencia o el logaritmo del cociente prueba/referencia).

La existencia de un valor extremo puede indicar problemas en la intercambiabilidad de los productos debido a falla del producto o a sujetos pertenecientes a subpoblaciones.

Existen pruebas estadísticas para identificar los valores extremos; la mayoría de ellas parten de calcular el valor absoluto de la residual *estudentizada*. Los valores extremos no pueden eliminarse del análisis con base en una prueba estadística. La empresa o institución es la responsable de identificar uno o más valores extremos considerando, además de la evidencia estadística, la evidencia científica. Si uno o más sujetos se eliminan del análisis, la empresa o institución debe justificar y explicar el porqué de la exclusión del o los sujetos del análisis estadístico. El criterio para considerar datos extremos debe ser ± 4 residuales *estudentizados*.

9. Bibliografía

Hauck, W.W., Anderson, S. A new statistical procedures for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1984; 12:83-91.

Sokal, R. R., Rohlf, F.J. Biometry: The principles and practice of statistics in biological research. 2nd ed. New York: W.H. Freeman and Co., 1981; 400.

FDA, Guidance. Statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover design. Jul 1992.

Schuirman, D. J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1987; 715:657-680.

Westlake, W. J. Response to Kikwood, TBL.: bioequivalence testing-a need to rethink. *Biometrics* 1981;37:589-594.

Schuirmann, D.J. Treatment of bioequivalence data: log transformation. In: Proceedings of Bio-International '89 – issues in the evaluation of bioavailability data, Toronto, Canada, October 1-4, 1989; 159-161.

Westlake, W. J. The design and analysis of comparative blood-level trial. In: Swarbrick J. Ed. Current concepts in the pharmaceutical sciences, dosage from design and bioavailability, Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; 149-179.

Westlake, W. J. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace KE. Ed. Biopharmaceutical statistics for drug development. New York: Marcel Dekker, Inc., 1988; 329-352.

Locke, C. S. An exact, confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1984; 12:649-655.

Lund, R. E. Tables for an approximate test for outliers in linear models. *Technometrics*. 1975, 17: 473-476.

Chow, S. C. & Liu, J. P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Marcel Dekker, Inc, 1992.

APENDICE C NO NORMATIVO Lista de procedimientos normalizados de operación

1. Aspectos generales

1.1. Procedimientos normalizados de operación, relacionados con: emisión, distribución, modificación y capacitación.

1.2. Organizacional, relacionados con: descripción de puesto, designación de responsabilidades, niveles de comunicación.

1.3. Personal, relacionados con: contratación, capacitación, seguridad.

1.4. Equipos e instrumentos, relacionados con: verificación, calibración, uso, limpieza, mantenimiento preventivo, mantenimiento correctivo, manejo de contingencias.

1.5. Registros, relacionados con: asentamiento, supervisión, corrección, autorización, integridad, almacenamiento, niveles de acceso a la información.

1.6. Desviaciones operacionales, relacionados con: emisión, ejecución de acciones, autorización.

1.7. Manejo de registros electrónicos, relacionados con: captura, seguridad, validación y transferencia.

1.8. Soluciones y reactivos, relacionados con: preparación, identificación, uso, almacenamiento.

1.9. Manejo de residuos, relacionados con: control y disposición final.

1.10. Sustancias de referencia, relacionados con: certificación, peso, almacenamiento.

1.11. Material volumétrico, relacionados con: limpieza, calibración y uso.

1.12. Auditorías, relacionados con: políticas.

1.13. Manejo de contingencias, relacionados con: seguridad, fallas eléctricas, fallas de equipo e instrumentos, ausencia de personal.

1.14. Instalaciones, relacionado a: limpieza, mantenimiento y controles ambientales, acceso.

2. Procedimientos para las pruebas de valoración, uniformidad de contenido y perfiles de disolución

2.1. Muestras, relacionados con: recepción, identidad, muestreo, manejo, almacenamiento, transporte.

2.2. Valoración, uniformidad de contenido, perfiles de disolución, relacionados con: criterios de aceptación de métodos analíticos, adaptación o desarrollo, validación, ejecución de pruebas, cálculos, interpretación, criterios de aceptación, informes, dictamen.

3. Procedimientos para la etapa clínica de estudios de bioequivalencia

3.1. Monografía para el investigador, protocolo clínico, hojas de recolección de datos, carta de consentimiento informado.

3.2. Realización del estudio, relacionados con: ejecución, auditoría, registro de signos vitales y eventos, documentación, control de tiempos y movimientos.

3.3. Voluntarios, relacionados con: orientación, selección, evaluación clínica, ingreso, controles antes y durante el estudio, alimentación, seguridad y manejo de urgencias médicas, egreso y seguimiento.

3.4. Medicamento, relacionados con: adquisición, acondicionamiento, etiquetado, requisición, recepción, almacenamiento, administración, contabilidad, muestras de retención, vigencia.

3.5. Muestras biológicas, relacionados con: toma, identidad, procesamiento, manejo, almacenamiento, desecho, recepción, transporte.

3.6. Eventos adversos, relacionados con: manejo, información, comunicación, documentación, seguimiento.

3.7. Realización del análisis químico, relacionados con: preparación, uso, criterios de aceptación y almacenamiento de muestras biológicas, blancos de referencia, muestras control, curva de calibración, repetición de análisis, registros e informe.

3.8. Metodología analítica, relacionados con: validación, autorización.

4. Procedimientos para la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia

4.1. Metodología analítica, relacionados con: criterios de aceptación de los métodos analíticos, selección del fluido biológico, validación, cálculos.

4.2. Realización del análisis químico, relacionados con: plan de trabajo, preparación, uso, criterios de aceptación y almacenamiento de: muestras biológicas, blancos de referencia, muestras control, curva de calibración y corrida analítica, repetición de análisis, registro de las condiciones analíticas, interpretación e informe.

4.3. Muestras biológicas, relacionados con: recepción, criterios de aceptación, identidad, manejo, bioseguridad, procesamiento, almacenamiento, transporte, vigencia, desecho y registros.

5. Procedimientos para la etapa estadística de estudios de bioequivalencia

5.1. Realización de pruebas, relacionados con: plan de trabajo, selección de pruebas estadísticas, cálculos, criterios de aceptación, validación, registros, interpretación y dictamen.

5.2. Manejo de datos, relacionados con: transferencia, captura, integridad, copias de respaldo, almacenamiento, seguridad y acceso.

Atentamente

México, D.F., a 12 de abril de 1999.- El Director General de Insumos para la Salud, **Luis Ignacio Solórzano Flores**.- Rúbrica.