



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

facultad de
farmacia

FACULTAD DE FARMACIA

INFORME FINAL DE PRÁCTICA DIRIGIDA

NUTRI MED SOCIEDAD ANÓNIMA

Análisis de las regulaciones para el registro sanitario de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia, establecidas en las guías internacionales y la reglamentación sanitaria en Costa Rica, vigentes a junio del 2017.

Deiver Gerardo Salas González

B05719

Comité Asesor:

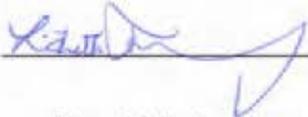
Tutora académica: Dra. Lidiette Fonseca González

Tutor en Centro de Práctica: Dr. Sergio García Chaves

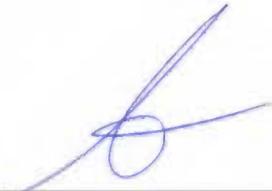
Coordinador de Práctica Dirigida en Farmacia Industrial: Dr. Jorge A. Pacheco Molina

De Enero a Junio, 2017

Este informe Final de Práctica Dirigida de Graduación fue aceptado por el Tribunal Examinador para optar por el grado académico de Licenciatura en Farmacia.



Dra. Lidiette Fonseca González
Tutora Académica



Dr. Sergio García Chaves
Tutor en Centro de Práctica



Dr. Jorge A. Pacheco Molina
Coordinador de Práctica Dirigida en
Farmacia Industrial



Dr. Freddy Arias Mora
Lector



Dr. Rolando Vargas Zúñiga
Lector



Deiver Gerardo Salas González
Estudiante

Índice:

Lista de abreviaturas	5
Resumen	7
I. Plan de práctica dirigida	8
1. Marco teórico de referencia	8
2. Objetivos de referencia	10
2.1. Objetivos generales	10
2.2. Objetivos específicos	10
II. Memoria de actividades desarrolladas durante la práctica dirigida	11
III. Trabajo de investigación	17
1. Título de la investigación	17
2. Justificación	17
3. Objetivos	19
3.1. Objetivo general	19
3.2. Objetivos específicos	19
4. Antecedentes	19
5. Marco teórico	21
5.1. Medicamento innovador	21
5.2. Medicamento de referencia	21
5.3. Medicamento genérico	22
5.4. Ventajas y desventajas de los medicamentos genéricos	23
5.4.1. Ventajas	23
5.4.2. Desventajas	24

5.5. Equivalencia farmacéutica y equivalencia terapéutica	24
5.5.1. Equivalencia farmacéutica	24
5.5.2. Equivalencia terapéutica	25
5.6. Bioequivalencia	25
5.7. Estudios de bioequivalencia	26
5.7.1. Estudios de equivalencia <i>in vitro</i>	29
5.7.1.1. Ensayo de disolución	29
5.7.1.2. Perfiles de disolución comparativos. Criterios F1 y F2	30
5.7.2. Estudios de equivalencia terapéutica <i>in vivo</i>	31
5.8. Sistema de clasificación biofarmacéutica	33
5.9. Bioexención	33
5.9.1. Correlación <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	34
6. Metodología	35
7. Resultados	37
8. Discusión	52
9. Conclusiones	60
10. Recomendaciones	60
11. Referencias	61
12. Anexos	70

Lista de Abreviaturas:

Abreviatura	Significado
%	Porcentaje.
°C	Grado Celsius.
ABC	Área Bajo la Curva.
ABC $(0 \rightarrow \infty)$	Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a tiempo infinito.
ABC $(0 \rightarrow t)$	Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta la última concentración observada en el tiempo t.
ABC _{0-tau}	Área bajo la curva al final del período de dosificación.
Ae $(0-t)$	Excreción urinaria acumulativa de fármaco inalterado desde la administración hasta el tiempo t.
ANOVA	Análisis de la Varianza.
BE	Bioequivalencia.
BPC	Buenas Prácticas Clínicas.
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio.
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura.
C _{avg SS}	Concentración media en estado estacionario.
C _{max}	Concentración máxima.
C _{max SS}	Concentración plasmática máxima en el estado estacionario.
C _{min SS}	Concentración mínima en estado estacionario.
CR	Costa Rica.
CV	Coefficiente de variación.
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration.</i>
FOREBI	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia.
ICH	<i>International Conference on Harmonisation.</i>

IMC	Índice de Masa Corporal.
Ka	Constante de Disociación Ácida.
K _e	Constante de eliminación.
Min	Minuto.
MS	Ministerio de Salud.
mL	Mililitro.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PDC	Perfiles de Disolución Comparativos.
pH	Potencial Hidrógeno.
POE	Procedimiento Operativo Estandarizado.
R _{max}	La tasa máxima de excreción urinaria.
RPM	Revoluciones Por Minuto.
RTCA	Reglamento Técnico Centroamericano.
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
T _{1/2}	Semivida de eliminación terminal.
T _{max}	Tiempo al que se alcanza la concentración máxima.
T _{max SS}	Tiempo al que se alcanza la concentración máxima en el estado estacionario.
USP	<i>U.S. Pharmacopeial Convention.</i>
λz	Constante de velocidad de eliminación terminal.

Salas, D. (2017). Análisis de las regulaciones para el registro sanitario de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia, establecidas en las guías internacionales y la reglamentación sanitaria en Costa Rica, vigentes a junio del 2017 (Informe Final de Práctica Dirigida). Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Comité Asesor: Dra. Lidiette Fonseca González, Dr. Sergio García Chaves y Dr. Jorge A. Pacheco Molina.

Resumen:

La bioequivalencia se establece a través de la comparación de un medicamento genérico con respecto a un medicamento establecido como de referencia, que ha demostrado calidad, eficacia y seguridad, donde se evidencia que no existen diferencias significativas en sus biodisponibilidades. Para determinados principios activos se solicitan estudios de bioequivalencia como requisito para la obtención del registro sanitario. Es por ello que existen diferentes guías que establecen los requisitos que se deben de cumplir en los estudios de bioequivalencia para la obtención de dicho registro sanitario. Por este motivo, a continuación se presenta un trabajo cualitativo, en el marco de una práctica dirigida para la obtención del título de licenciatura en farmacia, el cual consiste en un análisis de las regulaciones para el registro sanitario de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia, establecidas en las guías de la FDA, EMA, ICH y la reglamentación sanitaria en Costa Rica, llevado a cabo en la empresa Nutri Med S.A., la cual es una distribuidora y comercializadora de medicamentos. La información fue recolectada mediante el acceso a las bases de datos electrónicas de dichas guías, las cuales se analizaron para establecer la comparación entre ellas. Se obtuvieron resultados que demuestran que existen diferencias en las condiciones bajo las cuales se solicita que se desarrollen los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* y en el estudio *in vitro*, además en los criterios de bioexención, que pueden repercutir en la solicitud del registro sanitario de un medicamento en Costa Rica, ya sea con el rechazo de la solicitud o con la prolongación del tiempo necesario para la aprobación de la misma.

Palabras claves: Registro sanitario, bioequivalencia, medicamento genérico, EMA, FDA, ICH, Ministerio de Salud de Costa Rica, bioexención.

I. Plan de Práctica Dirigida.

1. Marco teórico de referencia de la práctica dirigida:

La profesión de Farmacia es una de las más antiguas en la educación superior en Costa Rica. La vigencia de la misma por tantos años se debe a la importancia que representa para la sociedad y para el sistema de salud. No obstante, como lo mencionó el primer decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica el Dr. Gonzalo González (González, 1945), uno de los principales problemas a los cuales se han enfrentado los profesionales de esta área es la percepción que han tenido los ciudadanos de que son simplemente una figura que se limita a la entrega de medicamentos, criterio que con el pasar de los años se ha ido cambiando.

La importancia del farmacéutico se resalta cuando éste desarrolla de manera destacada su accionar profesional, para lo cual, es necesaria una adecuada formación y oportuna actualización de recursos humanos que presenten competencias para responder satisfactoriamente a las necesidades actuales, lo cual es responsabilidad de las instituciones de educación superior en el área farmacéutica (Secretaría de Salud, 2009).

La Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, ha tenido a lo largo de la historia el compromiso, como se refleja en la visión de dicha institución, de formar farmacéuticos con altos estándares de calidad y excelencia, comprometidos con las necesidades que se presentan en la sociedad costarricense (Facultad de Farmacia, 2016).

Es por ello que, además de la formación brindada a través de los cursos a lo largo de la carrera, se ofrece al estudiantado la oportunidad de realizar, como parte de su proyecto final de graduación, una práctica dirigida. Según el artículo 18 del Reglamento de Trabajos Finales de Graduación de la Universidad de Costa Rica, la "Práctica Dirigida de Graduación consiste en la aplicación por parte del estudiante del conocimiento teórico de su especialidad en instituciones o empresas públicas o privadas que la escuela respectiva apruebe" (Consejo Universitario, 2010. p. 3). De

esta manera, el estudiante se encuentra en contacto con un área del ejercicio de la profesión antes de obtener su título universitario, lo que le permitirá tomar decisiones y desarrollar habilidades y destrezas que refuerzan su formación académica.

Una de las áreas farmacéuticas que ha tomado importancia en los últimos años corresponde a Asuntos Regulatorios. Un profesional en farmacia capacitado correctamente en dicha área es responsable de que los registros sanitarios de los productos de la compañía para la que labora se mantengan vigentes y se encuentren disponibles para comercializarse. La formación en ciencias básicas y en otras áreas específicas de la Farmacia que reciben los estudiantes durante su formación le deben permitir desarrollar de manera idónea sus actividades en esta área de la industria farmacéutica (Colegio de Farmacéuticos, 2009).

Por lo anterior, es importante que un estudiante de Farmacia desarrolle sus habilidades en un departamento de asuntos regulatorios y de esta manera participe de manera activa en el quehacer diario de dicha área como parte de su formación profesional. Más aún, que a la fecha de realización de la presente práctica dirigida no se dispone en la facultad de un curso propiamente de Asuntos Regulatorios.

El formar profesionales con adecuadas competencias no sólo es responsabilidad de los centros de formación académica, sino que es una tarea compartida con las diversas empresas o instituciones públicas o privadas. Las universidades al fortalecer vínculos con las instituciones de salud o con la industria farmacéutica facilitan la generación de espacios para esta formación. Y como en el caso de la distribuidora de medicamentos Nutri Med S.A., es importante que las compañías muestren apertura para recibir estudiantes y de esta manera el futuro profesional pueda ser partícipe de las actividades diarias de la institución o empresa, a la vez que esta recibe a cambio apoyo por parte de una persona capacitada para cumplir objetivos o proyectos requeridos (Secretaría de Salud, 2009).

Finalmente, como se indica en el artículo 4 del Reglamento de Trabajos Finales de Graduación, "todo trabajo de graduación concluye en un documento escrito", además de una presentación oral frente a un tribunal examinador, donde se exponen los aspectos más importantes desarrollados durante la práctica y el trabajo de

investigación. Y de esta manera el estudiante puede obtener su título de Licenciatura, previa aprobación por parte del tribunal examinador (Consejo Universitario de Universidad de Costa Rica, 2010. P. 1).

2. Objetivos de referencia de la práctica dirigida:

2.1. Objetivos Generales:

1. Aplicar los conocimientos, destrezas, habilidades y valores adquiridos en la carrera, en el campo farmacéutico, como complemento a la formación académica.
2. Impulsar la ejecución de una investigación que ayude a resolver un problema o necesidad del Centro de Práctica.

2.2. Objetivos Específicos:

1. Integrar al estudiantado en el ámbito laboral del centro de práctica para permitir un desarrollo óptimo de su ejercicio profesional posterior, como parte de un equipo de trabajo.
2. Dirigir al estudiantado en su propia educación y estimular los hábitos y prácticas de observación, análisis y resolución de problemas, disciplina, responsabilidad e investigación.
3. Fomentar el intercambio de criterios y opiniones como resultado del contacto con integrantes del equipo de trabajo y con profesionales afines.
4. Promover una actitud ética y profesional en las relaciones con pacientes, personal técnico, profesionales en farmacia y profesionales en el campo de la salud y áreas afines.
5. Estimular la capacidad investigativa de cada estudiante por medio de la elaboración de un protocolo de investigación y su ejecución.
6. Fomentar la divulgación de los resultados de los proyectos de investigación ejecutados.

II. Memoria de actividades desarrolladas durante la Práctica Dirigida.

A continuación, se describen las actividades desarrolladas durante la práctica dirigida en el departamento de Asuntos Regulatorios de la compañía distribuidora y comercializadora de medicamentos Nutri Med S.A. de Costa Rica, así como los conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes implicados en la realización de las mismas. Es importante resaltar que algunas actividades fueron llevadas a cabo simultáneamente, como parte del aprendizaje de cumplimiento de objetivos y distribución del tiempo.

Enero

- Capacitación por parte del Departamento de Recursos Humanos sobre el funcionamiento de la compañía, su historia, política de trabajo, horario por cumplir, el comportamiento esperado como un integrante más de la compañía y así como el código de vestimenta por respetar.
- Lectura de la normativa de Costa Rica sobre el registro de medicamentos, reglamentos técnicos y Reglamentos Técnicos Centroamericanos (RTCA), lo cual es importante para conocer toda la legislación referente al registro de medicamentos, así como los requisitos y pautas específicos por seguir dependiendo del proceso, sea registro, renovación y cambios post-registro de los medicamentos.
- Capacitación para la elaboración de monografías e insertos por parte de la sección de monografías e insertos del departamento de Asuntos Regulatorios. Estudio de los requisitos establecidos para las monografías, así como su formato. Adaptación de la información contenida en la monografía a lo requerido en el inserto o prospecto del producto. Se resalta la importancia de la monografía en el registro del medicamento y como la participación de los farmacéuticos en la elaboración de las mismas es de suma importancia para evitar observaciones (notas de evaluación) por parte de las agencias regulatorias.

-
- Lectura de los procedimientos operativos estandarizados (POE's) e instructivos del departamento de Asuntos Regulatorios. A través de esto, se estudia cómo se encuentra estructurado el departamento, además, permite conocer en forma detallada cómo se deben de realizar los procedimientos que involucra tanto el registro de medicamentos, como la interacción de los demás departamentos de Nutri Med S.A. Se realiza una valoración de la estructura de los POE's e instructivos y se establecen para cuáles procedimientos es requerido la elaboración de un POE o instructivo.
 - Creación del POE "Realización de Procedimientos Operativos Estandarizados e Instructivos": La elaboración de este documento permite establecer el formato bajo el cual se deben de elaborar los procedimientos del departamento.
 - Revisión detallada de los POE's e instructivos del departamento y adecuación de los mismos al formato establecido, revisión de la ortografía y redacción de los pasos del procedimiento.
 - Elaboración del POE llamado "Proceso de Renovación en el Ministerio de Salud de Costa Rica" a partir de la información descrita en el reglamento. Esta actividad permite mayor interacción con los demás integrantes del departamento, debido a que se les consulta el proceso de renovación para lograr redactar el POE de la mejor manera.
 - Elaboración de monografías e insertos de los productos Fluconazol y Flutamina. Se desarrollaron las primeras monografías según la legislación nacional y el formato establecido por parte de la sección de monografía e insertos del departamento de Asuntos Regulatorios, para ello se utilizaron los libros USP- *Drug Information for the Healthcare Professional* 2007, AHFS *Drug Information* 2012, *Martindale The complete Drug Reference* 2011, monografías aprobadas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la USP-NF versión online.

Febrero

-
- Elaboración de monografías e insertos de los productos Ácido Ascórbico, Ácido Zoledrónico, Azitromicina, Bendamustina, Carbonato de Calcio, Levofloxacino, Linezolid, Omeprazol y Tinidazol.
 - Revisión de estudios de estabilidad de diversos fabricantes, según el RTCA de estudios de estabilidad, como apoyo a la revisión del dossier por parte de los compañeros coordinadores de Asuntos Regulatorios, además, para visualizar como varían los formatos de los informes de estabilidad según el fabricante.
 - Lectura de la normativa de bioequivalencia en Costa Rica: se revisa toda la documentación disponible en la página del Ministerio de Salud en el tema de bioequivalencia, como parte de la preparación para la revisión del dossier de un producto con requerimiento de bioequivalencia.
 - Primera revisión del dossier de Tamoxifeno, producto con requisito de bioequivalencia. Preparación de la documentación para el dossier técnico y de bioequivalencia. Elaboración del FOREBI, acomodo de la información para el sistema de almacenamiento digital y el dossier físico para el sometimiento al Ministerio de Salud. Gestión de obtención de las copias certificadas y de las traducciones oficiales de los documentos que así lo requieran.
 - Elaboración del POE llamado “POE Almacenamiento de Información Digital y proceso de realización de artes”. En coordinación con la diseñadora gráfica se elaboró el POE respectivo para la sección de artes.
 - Revisión de los dossiers físicos para completar la información faltante en el sistema de documentación digital para cada producto disponible en Costa Rica.

Marzo

- Revisión de los dossiers físicos para completar la información faltante en el sistema de documentación digital para cada producto disponible en Costa Rica.
 - Adición de una nueva sección a los POEs de departamento.
-

-
- Visita al almacén de distribución de la Nutri Med S.A, para conocer el impacto e importancia de realizar un buen trabajo desde el departamento Asuntos Regulatorios, y como esto puede afectar plazos de entrega.
 - Clasificación de los medicamentos biológicos establecidos en el Ministerio de Salud, según las categorías indicadas en el formulario de solicitud de registro sanitario en la plataforma regístrelo.
 - Elaboración del documento llamado "Verificación de procedimientos e instructivos internos del departamento": documento importante para evaluar los procedimientos según la lectura y sugerencia de todos los integrantes del departamento.
 - Transcripción del Reglamento para la autorización y control sanitario de la publicidad de productos de interés sanitario para su disponibilidad en formato editable.
 - Homologación del inserto de Ranitidina disponible en la base de datos de la compañía con el aprobado en el Ministerio de Salud de Panamá.
 - Segunda revisión del Dossier de Tamoxifeno, producto con requisito de bioequivalencia. Preparación de la documentación para el dossier técnico y de bioequivalencia. Elaboración del FOREBI, acomodo de la información para el sistema de almacenamiento digital y el dossier físico para el sometimiento al ministerio de salud, gestión de obtención de las copias certificadas y de las traducciones oficiales de los documentos que así lo requieran.
 - Elaboración de monografías e insertos de los productos Amikacina, Isosorbide Mononitrato, Latanaprost, Gentamicina, Morfina, Resaquit y Sales de rehidratación oral.

Abril

- Revisión y/o elaboración de monografías e insertos de los productos Enoxaparina, Haloperidol, Oxitocina, Levodopa-Carbidopa, Trimetropin-Sulfametoxazol, sales de rehidratación oral y Darunavir.
-

-
- Se realizaron monografías de productos biológicos y bioequivalentes, para lo cual fue requerido conocer la legislación referente a la monografía de este tipo de productos debido a que presentan variaciones.
 - Revisión del FOREBI de Tamoxifeno en conjunto con el coordinador general de Asuntos Regulatorios, determinación de puntos faltantes y gestión de la solicitud de los mismos al fabricante.
 - Revisión del POE de registro de productos biológicos según los comentarios realizados por parte de los compañeros.
 - Inicio de la revisión del dossier del producto Ácido Zoledrónico.
 - Elaboración del documento llamado "Boleta de solicitud de cambios/ creación de Procedimientos Operativos Estandarizados y/o Instructivos": documento esencial para la gestión de modificación o elaboración de POE's según necesidad.
 - Revisión y adición de información al POE de realización de procedimientos e instructivos, según sugerencia por parte de la auditora de la empresa.
 - Recopilación de documentación y sometimiento del medicamento Ácido Zoledrónico a la plataforma Regístrelo.

Mayo

- Revisión y acomodo de los dossiers físicos de la compañía según un orden establecido que facilita la identificación de la vida del medicamento y la detección rápida de documentos.
 - Revisión y/o elaboración de monografías e insertos de los productos Edetato (EDTA), Basalog, Ampicilina, Diazepam, Dobutamina, Gentamicina, Carboximetilcelulosa, Fluconazol, Clorfeniramina, Ceftazidima y Timolol.
 - Revisión final de los POEs del departamento y acomodo de los mismos a la versión final.
 - Revisión final del dossier de Lovastatina y preparación del mismo para su inscripción, evaluar la correcta subsanación de la nota de evaluación y someter el mismo en la plataforma regístrelo.
-

Junio

- Revisión y acomodo de los dossiers físicos de la compañía según un orden establecido que facilita la identificación de la vida del medicamento y la detección rápida de documentos.
 - Revisión y/o elaboración de monografías e insertos de los productos Dexametasona.
 - Capacitación en principios básicos de farmacovigilancia, por parte de compañeros del departamento, debido al proceso de estructuración de la misma como una sección de la empresa.
 - Elaboración de una capacitación en conjunto con un compañero del departamento, en el tema de bioequivalencia.
 - Elaboración de monografías e insertos de diversos productos como parte del proyecto de actualización de monografías de dos laboratorios importantes para la compañía.
 - Capacitación en el tema de etiquetado y estudios de estabilidad por parte de los compañeros del departamento.
-

III. Trabajo de Investigación

1. Título de la investigación:

Análisis de las regulaciones para el registro sanitario de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia, establecidas en las guías internacionales y la reglamentación sanitaria en Costa Rica, vigentes a junio del 2017.

2. Justificación:

Debido a que la gran mayoría de medicamentos no posee una especificidad total que les permita actuar únicamente en la diana farmacológica deseada, pueden presentarse efectos adversos asociados a su utilización. Existen medicamentos que son considerados de alto riesgo sanitario, los cuales pueden presentar dichos efectos adversos con alta frecuencia o la simple utilización de los mismos conllevan un riesgo inminente para el usuario. No obstante, se justifica la utilización de ciertos medicamentos riesgosos debido a que son necesarios para tratar una patología particular (Schatz y Weber, 2015).

Cuando se diseña un nuevo medicamento, tal como lo indica Mahan (2014), se deben de realizar una serie de estudios tanto preclínicos como clínicos que demuestren la efectividad y seguridad del mismo, y además que permitan justificar su registro ante las autoridades regulatorias, como medicamentos cuyo beneficio clínico supera los posibles efectos adversos. A estos medicamentos se les conoce como innovadores. Sin embargo, existen medicamentos llamados genéricos o multiorigen, para los cuales como lo indica Raines (2015), no es necesario presentar estudios clínicos para la obtención de su registro sanitario, puesto que, como principio activo contienen una molécula sintética que ya se encuentra en un medicamento innovador.

Cuando los medicamentos genéricos que van a registrarse ante una autoridad regulatoria son considerados medicamentos de alto riesgo sanitario, se pide como requisito para la aprobación de su registro, la presentación de estudios que demuestren bioequivalencia contra el producto definido como referencia, que en la

mayoría de los casos es el medicamento innovador (Decreto N° 32470-S, 2005). Sin embargo, este requisito depende de las regulaciones establecidas por cada autoridad regulatoria.

Las diferentes entidades regulatorias internacionales (como EMA y FDA) han establecido los requisitos que deben de cumplir los estudios de bioequivalencia. La mayoría de estas entidades no describen los requisitos en función de la obtención del registro sanitario como tal, sino que indican las pautas para el desarrollo del estudio de un medicamento que debe demostrar bioequivalencia. Por lo cual (para efectos de esta investigación), se considera que dichos requisitos, son también los que se deben de cumplir al momento de la presentación de la solicitud del registro sanitario de un medicamento con requisito de demostración de bioequivalencia.

En Costa Rica, el Ministerio de Salud ha establecido un listado de principios activos, para los cuales los medicamentos que los contienen deben de demostrar bioequivalencia como parte de los requisitos para la obtención de su registro sanitario (Ministerio de Salud, 2016). Las entidades registradoras de medicamentos deben estar en revisión constante de la lista antes mencionada, para que cuando la misma se actualice, puedan cumplir con dicho requisito para los principios activos adicionados.

En la presente investigación de práctica dirigida se realiza una comparación entre la información referente a los requisitos de registro de medicamentos bioequivalentes que brindan cada una de las guías de EMA, FDA, ICH y la del Ministerio de Salud de Costa Rica. De esta manera se describen cada uno de los requisitos que deben de cumplir los fabricantes de medicamentos, y como los criterios varían dependiendo de la entidad a la que se basen para realizar sus estudios respectivos. También se pretende analizar cuál de las guías internacionales se aproximan a lo solicitado por el Ministerio de Salud de Costa Rica.

El presente trabajo pretende ser una herramienta que permita a las compañías que desean registrar medicamentos bioequivalentes en Costa Rica, tales como Nutri Med S.A, conocer en función de la legislación nacional, cuáles son los requerimientos exactos para la recopilación de la información necesaria, a fin de solicitar la obtención del certificado de registro sanitario.

3. Objetivos:

3.1. Objetivo General:

- Analizar las regulaciones actuales referentes al registro sanitario de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia, establecidas en las guías EMA, FDA, ICH y reglamentos sanitarios vigentes en Costa Rica.

3.2. Objetivos específicos:

- Examinar las reglamentaciones vigentes de varias agencias reguladoras para la inscripción de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia.
- Especificar los requisitos de las diferentes guías internacionales y de la reglamentación sanitaria en Costa Rica para la inscripción de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia.
- Comparar los requisitos entre las diferentes guías internacionales y la reglamentación sanitaria en Costa Rica para la inscripción de productos farmacéuticos con el requisito de demostración de bioequivalencia.

4. Antecedentes

Los estudios relacionados sobre comparación de requisitos para la inscripción de medicamentos bioequivalentes entre las guías internacionales son limitados. No fue posible detectar documento alguno que relaciona los requisitos de inscripción de medicamentos bioequivalentes en Costa Rica con alguna de las principales guías internacionales. Lo anterior denota la importancia de la realización de la presente investigación, especialmente para las empresas distribuidoras de medicamentos como lo es Nutri Med S.A.

En el artículo "*Comparison of Drug Approval Process in United States & Europa*" publicado en el 2013 en la revista *Journal of Pharmaceutical Sciences*, se realiza una comparación entre los requisitos solicitados por la FDA y EMA para la obtención de la autorización de comercialización en Estados Unidos y Europa, así como el papel efectivo en la mejora de las normas establecidas por las agencias. (Kashyap, Vishal y Raghunandan, 2013).

Por otro parte, en el artículo "*A comprehensive study on regulatory requirements for development and filling of generics drugs globally*" publicado en el 2012 en la revista *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, se describen los requisitos reglamentarios para el registro de medicamentos en varios países según la autoridad regulatoria respectiva, dentro de los cuales se encuentran Estados Unidos (FDA), Unión Europea (EMA), Canadá (HPFB), Japón (PMDA), Australia (TGA), entre otros (Handoo, Arora, Khera, Nandi-Kumar y Kumar-Sahu, 2012).

Propiamente en el tema de bioequivalencia, en el artículo titulado "*BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO requirements*" publicado en el 2016 en la revista *The AAPS Journal*, se realiza una comparación entre los requisitos de FDA, EMA y la Organización Mundial de la Salud para otorgar bioexención del estudio de bioequivalencia *in vivo* (Davit, Kander, Chung y Cardot, 2016).

Finalmente, en la tesis titulada "*EMA versus US-FDA regulatory requirements regarding bioequivalence of orally administered generics*" publicado en el 2014, se realiza una comparación de los requisitos reglamentarios de los estudios de bioequivalencia en la Unión Europea y en los Estados Unidos de América, para presentar con éxito la solicitud de comercialización de medicamentos genéricos (Heiß, 2014).

5. Marco teórico:

5.1. Medicamento Innovador.

Cessak, Rokita y Balkowiec-Iskra (2015) indican que para los medicamentos innovadores, se acepta su comercialización (previo registro sanitario) luego de la presentación de la documentación completa referente a estudios pre-clínicos y clínicos. Dichos estudios se deben de presentar únicamente para el medicamento innovador debido a que son los responsables de la molécula.

Para solicitar el registro sanitario de un medicamento multiorigen, se debe respetar el plazo establecido en la patente del medicamento innovador, como lo indican Pereira (2016) y Comas (1999), el cual generalmente es un periodo de 10 años de comercialización. Para el respectivo registro como lo señalan Cessak, Rokita y Balkowiec-Iskra (2015), no se requiere la presentación de estudios preclínicos y/o clínicos, debido a que el medicamento innovador ya presentó dichos estudios.

5.2. Producto de Referencia.

Un medicamento innovador es aquel establecido por la entidad reguladora del país en cuestión, como punto de comparación para los medicamentos genéricos que buscan un registro sanitario. El medicamento de referencia puede ser o no el medicamento innovador (OPS, 2011).

En Costa Rica, en el artículo 14 del reglamento de bioequivalencia se definen los criterios para seleccionar el medicamento de referencia, que corresponden a 5 opciones o pasos que se describen a continuación (Ministerio de Salud, 2005):

1. Producto innovador fabricado en el primer país de origen, con un expediente completo sobre calidad, eficacia y seguridad, siempre y cuando sea el mismo registrado y comercializado en el país.
2. Producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Costa Rica.
3. Producto innovador fabricado en origen alternativo, registrado y comercializado en Costa Rica.

4. Producto innovador fabricado en el país de origen u origen alterno, o en su caso el producto de referencia sugerido por la OMS, aunque el mismo no se haya comercializado en Costa Rica.
5. Producto líder del mercado que haya demostrado calidad, eficacia y seguridad.

Si bajo cualquier circunstancia el medicamento que se designó como de referencia se deja de comercializar en el país, el Ministerio de Salud puede elegir un nuevo producto de referencia según se indica en el artículo 15 del mismo reglamento, y este nuevo producto de referencia puede ser seleccionado de los medicamentos equivalentes terapéuticos al anterior producto de referencia (Ministerio de Salud, 2005).

5.3. Medicamento genérico:

La OMS define un medicamento genérico como “producto farmacéutico multifuente”, que corresponde a un equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los equivalentes farmacéuticos multifuente que son equivalentes terapéuticos son considerados intercambiables” (OPS, 2011, p. 7).

Cessak, Rokita y Balkowiec-Iskra (2015) consideran que un medicamento genérico es un producto medicinal con la misma composición cuali-cuantitativa de principio activo y en la misma forma farmacéutica del producto establecido como de referencia, que como se mencionó anteriormente generalmente es el medicamento innovador.

La utilización de medicamentos genéricos sigue en debate actualmente, por lo tanto, es imprescindible analizar las ventajas y desventajas que estos puedan presentar, tanto para el paciente como para las compañías involucradas en las diversas etapas de vida del medicamento.

5.4. Ventajas y desventajas de los medicamentos genéricos.

5.4.1. Ventajas:

Una de las ventajas fundamentales de los medicamentos genéricos, es el tema económico, debido a que la fabricación de los mismos no requiere la inversión en investigación y desarrollo que conlleva el diseño de un medicamento innovador; por lo tanto, el precio de los medicamentos genéricos es más barato, tanto para el paciente como para los sistemas de salud. Esta situación incluso puede impactar el precio del medicamento innovador, ya que debe mejorar su precio para poder mantenerse competente en el mercado (Pereira, 2016).

Palma (2005) describe que los medicamentos genéricos generalmente tienen un precio aproximado de un 70% menos respecto al producto de referencia, lo cual refleja el considerable ahorro que se puede obtener con un medicamento genérico. Por otra parte, el mismo autor también indica que un medicamento genérico con bioequivalencia demostrada (concepto definido más adelante), tiene un precio aproximado de 30-40% menos que el producto de referencia. Esto demuestra que sigue siendo un medicamento con un precio menor que el original, sin embargo, la obtención de la bioequivalencia lleva asociado un incremento en el costo del medicamento.

Otra ventaja es que tal como lo indica Pereira (2016), cuando un medicamento genérico ingresa al mercado, es más fácil para el personal sanitario y los pacientes conocer sobre el medicamento, debido a que el principio activo es el mismo que el del producto innovador, y este último lleva al menos 10 años en el mercado. Por este motivo, las compañías productoras de medicamentos genéricos no deben de gastar tiempo ni recursos en dar a conocer la molécula como tal, debido a que el laboratorio o representante del producto innovador es generalmente quien debe de invertir en esta actividad.

5.4.2. Desventajas:

Existen ciertas desventajas que se pueden presentar al consumir medicamentos genéricos, a continuación, se describen algunas de ellas:

Como lo indica Pereira(2016) cuando un paciente se encuentra en tratamiento recibiendo el medicamento innovador, y su sistema de salud, o él mismo, por razones económicas, decide cambiar al medicamento genérico, este último tiende a diferir respecto al innovador en su apariencia, ya sea color del empaque primario, o del secundario, o propiamente la apariencia de la forma farmacéutica; lo cual puede confundir al paciente sobre la terapia y llevar a que éste realice modificaciones no deseadas en su régimen terapéutico, lo que puede agravar su enfermedad especialmente en pacientes poli medicados o en adultos(as) mayores.

Otra desventaja del medicamento genérico para el paciente, podría ser la afectación de su seguridad y eficacia, situaciones que serían detectadas únicamente con la implementación de la farmacovigilancia. Como lo indica Honorato (2013) “no se toma en consideración las diferencias galénicas” (p. 20), que dependiendo de ellas, puede existir diferencia en la seguridad y efectividad entre el medicamento genérico y el original.

Cuando se habla de medicamentos genéricos se debe de realizar distinción entre dos conceptos, la equivalencia farmacéutica y la equivalencia terapéutica, debido a que en estos conceptos se encuentra implicado otro término importante: la bioequivalencia.

5.5. Equivalencia farmacéutica y equivalencia terapéutica.

5.5.1. Equivalencia farmacéutica:

Según la OMS:

Los productos son equivalentes farmacéuticos si tienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas en la misma forma farmacéutica; si cumplen las mismas normas o normas equivalentes; y si está previsto que se administren por la misma vía. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias

en los excipientes o el proceso de fabricación pueden dar por resultado diferencias en el modo de actuar del producto (OMS, 1996, p. 133).

Como bien lo indica la OMS, y lo resaltan Homedes y Ugalde (2005), la eficacia farmacéutica no implica equivalencia terapéutica, debido a que esta última puede ser influenciada por diversas situaciones como los excipientes y condiciones propias de la fabricación.

5.5.2. Equivalencia terapéutica:

Según la OMS:

Dos productos farmacéuticos son terapéuticamente equivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y, tras la administración de la misma dosis, expresada en moles, sus efectos, cuando son administrados a los pacientes por la misma vía en las condiciones específicas en la etiqueta, son esencialmente los mismos, tanto con respecto a su eficacia como a su seguridad. Esto puede demostrarse mediante estudios apropiados de bioequivalencia, tales como farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro* (OPS, 2011, p. 6).

Cuando se desea demostrar que un medicamento posee la misma eficacia o seguridad que el producto de referencia, se suele usar como lo indican Homedes y Ugalde (2005) estudios o pruebas de bioequivalencia, así como estudios de farmacodinamia, o en su caso, estudios clínicos. Sin embargo, como lo deseado es reducir costos en medicamentos genéricos, los estudios de bioequivalencia resultan más oportunos.

Un equivalente farmacéutico, que es un equivalente terapéutico al producto de referencia, se considera equivalente terapéutico; por lo cual es importante definir la bioequivalencia.

5.6. Bioequivalencia.

La bioequivalencia entre medicamentos se puede determinar a través de adecuados estudios de biodisponibilidad, por tanto, a dichos estudios se les conocen como estudios de bioequivalencia (Pereira, 2016).

Según la OMS la biodisponibilidad se define como “velocidad y extensión a la cual un ingrediente farmacéutico activo, o la fracción activa, es absorbido de una forma farmacéutica y llega a estar disponible en el sitio de acción” (OPS, 2011, p. 5).

La biodisponibilidad es un concepto farmacocinético, el cual determina el porcentaje de la dosis del medicamento que ingresa a circulación sistémica después de una administración extravascular. Las diferencias entre la biodisponibilidad que pueden presentar dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos se deben a diferencias en la liberación desde la forma farmacéutica, absorción incompleta, efecto de primer paso o diferencias en los excipientes, también pueden presentarse diferentes propiedades fisicoquímicas como la friabilidad, tiempo de desintegración, y disponibilidad farmacéutica del principio activo (Cessak, Rokita y Balkowiec-Iskra, 2015).

Según la OMS:

Dos productos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y su biodisponibilidad en términos de la curva concentración máxima y tiempo (C_{max} y T_{max}) y la exposición total (área bajo la curva), después de su administración en la misma dosis molar bajo las mismas condiciones, es similar, a tal grado que puede esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos” (OPS, 2011, p. 5).

5.7. Estudios de bioequivalencia.

Como indican Cessak, Rokita y Balkowiec-Iskra (2015) los estudios de bioequivalencia se realizan con la finalidad de demostrar que un medicamento equivalente farmacéutico al medicamento de referencia es un equivalente terapéutico, en relación con la medida de parámetros farmacocinéticos que caracterizan la cantidad y velocidad de absorción del principio activo.

La OMS (1996), establece algunos criterios bajo los cuales se deben de basar las entidades reguladoras para solicitar estudios de bioequivalencia en el registro de medicamentos. Dichos criterios se indican a continuación.

- A. Medicamentos orales de liberación inmediata con acción sistémica y alguno de los siguientes criterios:

- Indicación en condiciones graves donde se requiere una respuesta definitiva.
 - Margen terapéutico estrecho.
 - Comportamiento farmacocinético complejo debido a absorción variable o incompleta, un comportamiento no lineal.
 - Presenta propiedades fisicoquímicas como baja solubilidad, inestabilidad, escasa permeabilidad, entre otras.
 - Problemas de biodisponibilidad relacionada propiamente con el medicamento.
 - Existe una alta relación de excipientes en comparación al principio activo.
- B. Medicamentos que requieren absorción sistémica pero no son orales ni parenterales.
- C. Medicamentos de liberación sostenida o modificada y que deben actuar mediante absorción sistémica.
- D. Todos aquellos productos combinados de acción sistémica.
- E. Todos los productos que no son soluciones ni presentan uso sistémico (vía ocular, nasal, oral, dérmico, rectal, vaginal, entre otros).

En relación con los puntos destacados anteriormente y según lo indicado por la OPS (2011), la OMS recomienda que prácticamente todos los medicamentos multiorigen deben de demostrar bioequivalencia, sin embargo, debido a razones tanto administrativas como operativas, muchos países no están en la capacidad de exigir estudios de bioequivalencia a todos los medicamentos genéricos que se desean registrar.

La OPS (2011) indica que el criterio para solicitar estudios de bioequivalencia más utilizado es el ya mencionado riesgo sanitario, el cual se ha establecido en un sistema de puntuación de 1 a 3, siendo 3 el medicamento con mayor riesgo. La OPS (2011) también detalla la clasificación de este riesgo dentro de las tres categorías mencionadas, las cuales se describen a continuación:

Tabla 1. Clasificación de medicamentos según el riesgo sanitario.

Categoría	Riesgo sanitario
3	Riesgo sanitario alto: cuando la concentración sanguínea del medicamento se encuentra fuera de su rango terapéutico existe la probabilidad de aparición de complicaciones de la patología que pueda amenazar la integridad del paciente, así como su vida, además de la aparición de reacciones adversas consideradas como graves.
2	Riesgo sanitario intermedio: cuando la concentración sanguínea del medicamento se encuentra fuera de su rango terapéutico existe la probabilidad de aparición de complicaciones de patología, pero no es amenazante para la integridad ni la vida del paciente, además de la aparición de reacciones adversas no consideradas como graves.
1	Riesgo sanitario bajo: cuando la concentración sanguínea del medicamento se encuentra fuera de su rango terapéutico existe la probabilidad de aparición de alguna complicación menor de la enfermedad y reacciones adversas leves.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada de OPS (2011).

Es importante resaltar que existen un grupo de medicamentos a los cuales no se les exige bioequivalencia dependiendo de la forma farmacéutica, estos son aquellos de administración intravenosa, ya que no existen propiamente procesos de absorción, y se asume una biodisponibilidad del 100%. Además, no requieren estudios de bioequivalencia las soluciones orales donde no existan excipientes que modifiquen la farmacocinética, gases inhalatorios, medicamentos tópicos de uso no sistémico, medicamentos para inhalación en solución y suspensión con tamaño de partícula igual al de referencia, debidamente demostrado (Huayanay, 2012).

Para desarrollar un estudio de equivalencia terapéutica de aquellos medicamentos que así lo ameriten, se dispone de dos etapas, que se llaman: estudio de equivalencia *in vitro* y estudio de equivalencia *in vivo* (Lu, Chow & Zhu, 2014).

5.7.1. Estudios de equivalencia *in vitro*.

Los ensayos de disolución permiten evaluar la disolución de los medicamentos en condiciones simuladas y relacionar este comportamiento al desempeño que el mismo pueda tener en condiciones *in vivo*.

5.7.1.1. Ensayo de disolución.

Los ensayos de disolución son pruebas donde se somete el medicamento en su forma farmacéutica a un medio controlado de temperatura, pH, volumen y una agitación constante. En este tipo de ensayos se simulan las condiciones que el medicamento pueda encontrarse durante su paso por el tracto gastrointestinal (Ruiz, 2013).

Dentro de los factores que determinan la solubilidad se encuentra la naturaleza química del sólido, como lo puede ser el polimorfismo, así como la presencia de impurezas. Además, el área superficial determinada por el tamaño de las partículas es otro factor a considerar. Por otro lado, los componentes propiamente del medicamento pueden influir en la disolución, como puede ser un exceso de excipientes aglutinantes o de desintegrantes. El método de granulación, así como la fuerza con la cual se comprimen las tabletas también pueden ser determinantes en la disolución (Ruiz, 2013).

La USP establece 7 aparatos para la realización de ensayos de disolución, sin embargo, los más utilizados corresponden al aparato 1 o canastas y el aparato 2 o paletas. Inicialmente las muestras analizadas corresponden a 6, y la USP establece los criterios de aceptación, que va a depender de si la forma farmacéutica es de liberación prolongada o inmediata, y permite analizar hasta 24 unidades para obtener valores conforme a las especificaciones (The United States Pharmacopeial Convention (USP) 40, 2017).

Como en un ensayo de disolución solo se realiza una determinación en un solo tiempo de muestreo, para analizar la bioequivalencia *in vitro* es requerido la realización de perfiles de disolución.

5.7.1.2. Perfiles de disolución comparativos. Criterios utilizados. F1 y F2.

Un perfil de disolución a diferencia del ensayo de disolución se realiza a varios tiempos de muestreo, se obtienen gráficos de porcentaje de fármaco disuelto vs tiempo. Los perfiles son los que determinan la equivalencia *in vitro*, debido a que estos son los que se comparan, es decir, se observan los perfiles de disolución del producto de prueba y del producto de referencia, luego, a través de análisis estadístico se puede determinar si existen diferencias o no entre ambos perfiles.

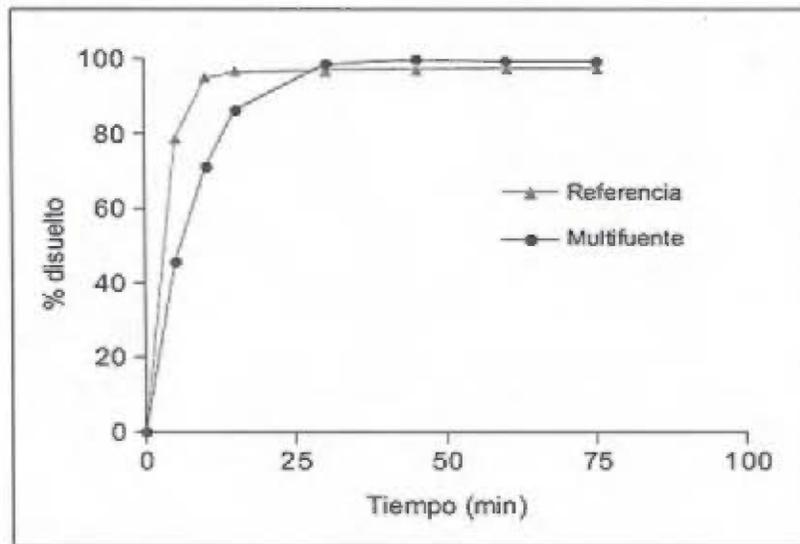


Figura 1. Perfil de disolución comparativo entre un producto de prueba y el respectivo medicamento de referencia (Villalva et al., 2007, p 359).

Los perfiles de disolución permiten, según lo indica Ruiz (2013) obtener órdenes cinéticos de la disolución, así como detectar cambios en el proceso de disolución. También indica que para analizar los resultados de los perfiles de disolución se han creado diversos modelos, entre ellos se encuentran principalmente tres tipos; dependientes del modelo (como primer orden, Higuchi, raíz cúbica, Weibull y orden cero), independientes del modelo y estadísticos basados en análisis de varianza. Sin embargo, los que son utilizados mayoritariamente son los independientes, que incluye a las llamadas prueba F2 y F1.

La prueba F2, llamada factor de similitud, indica que existe similitud entre los perfiles del producto de prueba y el de referencia si se obtiene un valor mayor a igual a 50. La ecuación para determinar el valor f2 es la siguiente (Ruiz, 2013):

$$f2 = 50 * \log\left\{1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Rt - Tt)^2\right\}^{-0.5} * 100\}$$

Rt= Promedio de porcentaje disuelto del producto de referencia al tiempo t.

Tt= Promedio de porcentaje disuelto del producto de prueba al tiempo t.

N= número de tomas de muestras.

La prueba F1, llamada factor de diferencia, indica que no existe diferencia entre los perfiles del producto de prueba y el de referencia si se obtiene un valor menor a 15. La ecuación para determinar el valor de f1 es la siguiente (Ruiz, 2013):

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} * 100$$

Rt= Promedio de porcentaje disuelto del producto de referencia al tiempo t.

Tt= Promedio de porcentaje disuelto del producto de prueba al tiempo t.

5.7.2. Estudios de equivalencia terapéutica *in vivo*.

En cada una de las guías a analizar se describe el proceso y requisitos que se deben de seguir para la realización de estos estudios, por lo tanto en esta sección solo se van a describir de una manera general, para proceder a discutir propiamente en el apartado respectivo dichos estudios.

La equivalencia terapéutica se puede determinar mediante diversos tipos de estudios, la FDA (2003) establece 4 tipos de estudios que se describen a continuación:

- Estudios farmacocinéticos: donde se determinan parámetros farmacocinéticos mediante mediciones en una matriz biológica.
- Estudios farmacodinámicos: son utilizados solo en los casos en los que no se pueden realizar estudios farmacocinéticos.
- Estudios clínicos comparativos: se realizan estudios clínicos bien controlados en humanos, sin embargo, se recomienda que estos se utilicen como último recurso.
- Estudios *In vitro*: en algunos fármacos los estudios *in vitro* pueden ser suficientes para demostrar bioequivalencia. Este tema será discutido más adelante en función del sistema de clasificación biofarmacéutica.

Los estudios de bioequivalencia (estudios farmacocinéticos) generalmente se llevan a cabo en pacientes sanos, donde se compara la biodisponibilidad de los dos productos: de prueba y de referencia. Se aleatoriza la administración de los medicamentos, y es recomendado hacer el estudio cruzado, es decir, que ambos grupos reciban los dos medicamentos, luego de un periodo adecuado de lavado. Los participantes deben de ser mayores de 18 años, y poseer un índice de masa corporal entre 18,5-30 kg/m² (Verbeeck & Musuamba, 2012).

Los estudios deben llevarse a cabo en ayunas, salvo aquellos medicamentos donde se requiera la administración de alimentos. Se deben de tomar muestras de determinadas matrices biológicas, donde se va a determinar parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva a un tiempo definido y a infinito, la concentración plasmática máxima (C_{max}), el tiempo en el que se alcanza dicha concentración (T_{max}), el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), entre otros parámetros. Posteriormente, se desarrollan análisis estadísticos para determinar si existe variabilidad entre los datos obtenidos y de esta manera determinar la existencia de bioequivalencia (Verbeeck & Musuamba, 2012).

Dependiendo de ciertas condiciones, algunos medicamentos pueden no requerir los estudios *in vivo*, razón por la cual es importante conocer el sistema de clasificación biofarmacéutica.

5.8. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).

Es un sistema de clasificación de fármacos en relación con su solubilidad acuosa a diferentes valores de pH y según la permeabilidad intestinal que estos presentan (Saavedra et al., 2011).

El SCB según se indica en la FDA (2017) divide a los fármacos en 4 grupos.

Tabla 2. *Sistema de clasificación biofarmacéutica.*

Clasificación	Solubilidad	Permeabilidad
Clase 1	Alta	Alta
Clase 2	Baja	Alta
Clase 3	Alta	Baja
Clase 4	Baja	Baja

Fuente: Elaboración propia con información disponible en FDA (2017).

Cuando se habla de bioequivalencia es importante conocer otro término inherente al tema, que corresponde a la bioexención, debido a que este puede determinar que algunos medicamentos no deban presentar los estudios de bioequivalencia completos según la clasificación de los mismos en el SCB.

5.9. Bioexención.

Según la OMS "este término se aplica al proceso regulatorio de aprobación de un producto donde la aplicación (dossier) se aprueba a partir de la evidencia de equivalencia que no surge de estudios de equivalencia *in vivo*" (OPS, 2011, p. 5).

Saavedra et al. (2011) describen la bioexención como una alternativa para demostrar equivalencia terapéutica, debido a que dicha bioequivalencia se determina con los estudios *in vitro*, y se permite la no realización de los estudios *in vivo*.

A través del análisis de los perfiles de disolución comparativo (estudio *in vitro*) entre el medicamento similar y el producto de referencia, estudiando además la correlación *in vitro/in vivo* donde se permite la identificación del desempeño de productos farmacéuticos similares en condiciones particulares (Saavedra et al., 2011).

5.9.1. Correlación *in vitro* / *in vivo*.

Saavedra et al. (2011) describen la definición que la USP proporciona de “correlación *in vitro/in vivo*” como “establecimiento cuantitativo de una relación entre una propiedad biológica, producida por la forma de dosificación del producto farmacéutico y una propiedad fisicoquímica. Las propiedades biológicas C_{max} y Área bajo la curva (ABC), y la propiedad fisicoquímica más utilizada es el perfil de disolución *in vitro* (p. 68).

Para lograr una adecuada relación de estudios de correlación *in vitro/in vivo* es requerido que el paso limitante en la absorción corresponda a la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica o de su disolución (Saavedra et al., 2011).

Para formas farmacéuticas de liberación inmediata, según su clasificación dentro del SCB, se puede considerar como parámetro para la exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* (FDA, 2017).

Según la clasificación de los medicamentos en el SCB se puede determinar la correlación *in vitro / in vivo* que permita obtener la bioexención de estos últimos. La relación entre el SCB y la bioexención se muestra a continuación.

Tabla 3. Bioexención según el sistema de clasificación biofarmacéutica.

Clasificación según SCB	Bioexención
Clase 1	En las formulaciones orales de liberación inmediata, donde más de 85% del principio activo se libera en 30 minutos o menos, se permite la no presentación de estudios <i>in vivo</i> , siempre y cuando no tengan en la formulación excipientes que puedan afectar la absorción.
Clase 2	Se puede dar bioexención si el principio activo se disuelve rápidamente, lo cual representa al menos un 85% en un pH de 6.8 en 30 minutos o menos, además el perfil de disolución debe de ser similar al del producto de referencia en diversos valores de pH.

Clase 3	Se puede dar bioexención si el principio activo se disuelve rápidamente, lo cual representa al menos un 85% en menos de 15 minutos.
Clase 4	Bajo ninguna condición se le otorga bioexención a medicamentos bajo esta clasificación.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada de Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM), 2006.

6. Metodología:

El presente trabajo se desarrolló bajo la modalidad de práctica dirigida y se llevó a cabo desde la empresa comercializadora y distribuidora de medicamentos Nutri Med S.A.

El enfoque de esta investigación es cualitativo, debido a que el mismo se basa en la recolección y análisis de información (Sampieri, Fernández y Baptista, 2014). Se realizó la revisión y análisis de la información referente a bioequivalencia de medicamentos, contenida en las diferentes guías internacionales y las del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Se describen además los requerimientos para desarrollar y presentar estudios de bioequivalencia para el registro sanitario de medicamentos que así lo requieran, por lo que según Sampieri, Fernández y Baptista, (2014) es una investigación de tipo descriptiva, ya que en este tipo de investigación se describen y destacan características de una situación u objeto de estudio. Con la elaboración del mismo se pretende determinar los requisitos que se solicitan en los principales entes internacionales para la elaboración de estudios de bioequivalencia, y como estas diferencias o similitudes pueden influir en el proceso de registro de medicamentos en el Ministerio de Salud de Costa Rica, especialmente en empresas distribuidoras de medicamentos que desean registrar productos elaborados en diversos países.

La información fue recolectada mediante el acceso a bases de datos electrónicas de las principales guías internacionales de la FDA, EMA, ICH y del Ministerio de Salud

de Costa Rica. Se seleccionarán todos aquellos documentos referentes a bioequivalencia.

La información fue analizada mediante la especificación de los requisitos indicados en cada guía referente a bioequivalencia, y se procedió a comparar las similitudes y diferencias identificadas entre las diferentes guías internacionales, especialmente la relación entre cada una de ellas, así como lo solicitado por el Ministerio de Salud de Costa Rica para la inscripción de medicamentos con requisitos de bioequivalencia.

7. Resultados:

En la tabla mostrada a continuación se describen condiciones bajo las cuales se deben de desarrollar los estudios de bioequivalencia según las directrices y recomendaciones establecidas en las guías internacionales FDA, EMA, ICH y lo dispuesto en el Ministerio de Salud de Costa Rica.

Tabla 4. *Condiciones bajo las cuales se deben de desarrollar los estudios de bioequivalencia según las guías estudiadas.*

Condiciones	FDA	EMA	ICH	Ministerio de Salud
Alimentación	Ayuno (de 10 horas). Alimentación debidamente justificado.	Ayuno. Si requiere alimentación se debe estandarizar. Se permite dos estudios (ayuno y alimentación).	Ayuno. Se recomienda alimentación en liberación modificada.	Ayuno, o en alimentación se solicita indicar los criterios de estandarización y porcentajes calóricos.
Sujetos	-Mayores de 18 años. -Capaces de firmar consentimiento. -Ambos sexos. -Sujetos sanos, a excepción de que no sea seguro para los sujetos. -Mínimo 12, pero la cantidad debe ser calculada.	-Mayores de 18 años. Ambos sexos -Sujetos sanos (considerar riesgo en edad fértil). -Mínimo 12, pero la cantidad debe ser calculada. - IMC entre 18.5-30 Kg/m ² . -Solo se permite el consumo	-Entre 18 y 50 años. -Ambos sexos. --Mínimo 12, excepto en fármacos de alta variabilidad que se recomiendan mínimo 24. ±10% del peso ideal. -No fumadores. -Abandonos no deben reemplazarse.	-Se debe de indicar el método del cálculo de los sujetos utilizados, la cantidad descontinuada o que abandonaron. -Indicar si son sanos o pacientes. -Indicar si se sale del ±15 % del IMC. -Indicar criterios de exclusión e inclusión.

Condiciones	FDA	EMA	ICH	Ministerio de Salud
	-Si es teratogénico aplicar solo a hombres.	concomitante de anticonceptivos.	-No consumo de medicamentos desde 2 semanas previas.	-Indicar medidas antropométricas, si hay fumadores.
Diseño (cruzado, paralelo,etc)	Cruzado, a menos que se justifique paralelo (vidas medias mayores a 24 horas).	Cruzado, dosis única (múltiple excepcionalmente) dos periodos, aleatorizado. Paralelo para fármacos con farmacocinética variable o vidas medias largas.	Cruzados o paralelos no replicados, mayoritariamente. Replicados se recomiendan para fármacos de gran variabilidad (>30% intrasujeto) o de liberación prolongada.	Se debe de hacer una descripción del diseño del estudio.
Estadística	De C_{max} , ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$ se debe proporcionar: -Media geométrica. -Media aritmética. -Relaciones geométricas medias.	-ANOVA. - Media geométrica. -Mediana. -Media aritmética. -Desviación estándar. -Coeficiente de variación.	-ANOVA. -ABC y C_{max} requieren transformación logarítmica. -Media. -Desviación estándar. -Coeficiente de variación.	-Se solicita el software utilizado en el cálculo de ANOVA. -Media aritmética, mediana, media geométrica, desviación estándar, Coeficiente de variación, valor mínimo, 1° cuartillo, 3° cuartillo, valor máximo.

Condiciones	FDA	EMA	ICH	Ministerio de Salud
Parámetros farmacocinéticos	<p><u>Dosis única:</u> C_{max}, T_{max}, $ABC_{(0 \rightarrow t)}$, $ABC_{(0 \rightarrow \infty)}$, λ_z y $t_{1/2}$.</p> <p><u>Dosis múltiple:</u> $ABC_{0-\tau}$, $C_{min SS}$, $T_{max SS}$, $C_{max SS}$ y $C_{avg SS}$.</p>	<p><u>Dosis única:</u> C_{max}, T_{max}, $ABC_{(0 \rightarrow t)}$, $ABC_{(0 \rightarrow \infty)}$, área residual, y</p> <p><u>Dosis múltiple:</u> $ABC_{(0 \rightarrow t)}$, $C_{max SS}$ y $T_{max SS}$</p> <p><u>Datos urinarios:</u> $A_e_{(0 \rightarrow t)}$ y si procede R_{max}.</p>	<p><u>Dosis única:</u> C_{max}, T_{max}, $ABC_{(0 \rightarrow \infty)}$, $ABC_{(0 \rightarrow t)}$, λ_z y $t_{1/2}$.</p> <p><u>Dosis múltiple:</u> $ABC_{(0 \rightarrow t)}$, $C_{min SS}$, $T_{max SS}$, $C_{max SS}$, $C_{avg SS}$ y % de fluctuación.</p> <p><u>Datos urinarios:</u> Excreción acumulativa, tasa de excreción a los intervalos de recolección, tasa máxima de excreción y su tiempo respectivo.</p>	<p><u>Dosis única:</u> C_{max}, T_{max}, $ABC_{(0 \rightarrow t)}$ puede ser $ABC_{(0 \rightarrow 72)}$ para fármacos con vida media > 24 horas, $ABC_{(0 \rightarrow \infty)}$, K_e y $t_{1/2}$.</p> <p><u>Dosis múltiple:</u> $ABC_{0-\tau}$, $C_{max SS}$, $C_{min SS}$, $T_{max SS}$ y % de fluctuación Pico-Valle.</p>
Productos de referencia	<ul style="list-style-type: none"> -Administrado por la misma vía que el de prueba. -Ser solución o suspensión. -Liberación controlada o no, con el mismo principio activo. -Razones científicas justificadas. - Generalmente el innovador. 	<ul style="list-style-type: none"> -Autorizado para comercialización en la Unión Europea. -La selección del mismo debe basarse en ensayo de contenido y datos de disolución y es responsabilidad del solicitante. 	<ul style="list-style-type: none"> -Es normalmente el producto innovador, si este no está disponible debe de utilizarse el líder en el mercado con eficacia, seguridad y calidad bien documentadas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Primera elección: el medicamento innovador registrado y comercializado en Costa Rica, segunda elección: el sugerido por OMS y por último: el medicamento líder en el mercado con demostración de calidad, eficacia y seguridad.

Condiciones	FDA	EMA	ICH	Ministerio de Salud
BE para la relación de los promedios del producto	Intervalo de confianza de 90%: 80-125%.	Intervalo de confianza de 90%: ABC _(0→t) y C _{max} 80.00-125-00%.	Intervalo de confianza de 90%: <u>Dosis única:</u> ABC es de 80-125% y C _{max} es de 70-143%. <u>Dosis múltiple:</u> ABC _(0→t) , C _{max} SS, C _{min} SS, C _{avg} SS, T _{max} SS de 80-125%.	Intervalo de confianza de 90% para ABC y C _{max} : 80-125%.
Tiempos de muestreo	Al menos tres veces la vida media del fármaco, al menos 12-18 muestras.	-Orina: datos se deben recoger no menos de 3 vidas medias de eliminación. No es necesario más de 72 horas. Formulaciones de liberación inmediata, no es necesario muestrear más de 72 horas.	Al menos de 4 a 5 vidas medias del fármaco o del metabolito activo. Suficientes datos de la fase de eliminación. Muestras cercanas a C _{max} deben de ser intensas. -Estudios paralelos: duración de 2-3 días.	Se solicita indicar el número de muestras, así como una lista con los tiempos de recolección individual y justificar las desviaciones al protocolo en la toma de muestras.
Periodo de lavado	5 vidas medias.	5 vidas medias.	5 vidas medias.	Se solicita indicarlo, pero no se establece un periodo.
Matriz biológicas	Sangre (suero o plasma) u orina.	Sangre u orina.	Sangre, plasma, suero u orina.	Plasma, sangre u orina.

Fuente de la tabla 4: Elaboración propia con información recopilada de GPO (2016), FDA (2001), FDA (2014), EMA (2010), ICH (2003), Decreto N° 32470-S (2005) y Ministerio de Salud (2011).

La equivalencia *in vitro* se lleva a cabo a través del desarrollo de perfiles de disolución comparativos, es por ello que en la siguiente tabla se describen las condiciones solicitadas por cada una de las guías internacionales FDA, EMA, ICH y lo dispuesto en el Ministerio de Salud de Costa Rica para llevar a cabo dichos estudios.

Tabla 5. *Parámetros de los PDC según cada una de las guías analizadas.*

Parámetro	FDA	EMA	ICH	Ministerio de Salud
Equipo	1 y 2 de USP	1 y 2 de USP	*	1 y 2 de USP
Agitación	Aparato 1: 50-100 rpm Aparato 2: 50-75 rpm	Aparato 1: 100 rpm Aparato 2: 50 rpm	*	Aparato 1: 100 rpm Aparato 2: 75 rpm
Volumen	500 mL, 900 mL o 1000 mL	900 mL o menos	*	900 mL, o justificado, pero no menor a 500 mL
Temperatura	37°C ± 0,5°C	37°C ± 1°C	*	37°C ± 0,5°C
Unidades a evaluar de cada producto	12	12	*	12
Medios de disolución	pH 1.2 a 8.0, se recomienda 1.2, 4.5 y 6.8	pH de 1.2, 4.5 y 6.8	*	pH de 1.2, 4.5 y 6.8

Tiempos de muestreo	Mismos para cada producto. Solo una medición luego de la disolución de 85% de ambos productos.	Mismos para cada producto Una medición más luego de la disolución de al menos 85% de cualquiera de las formulaciones.	*	En función de la liberación. Solo una medición luego de la disolución de 85% de ambos productos
Evaluación de Resultados	F2, F1. Coeficiente de variación antes de 15 minutos de 20% después no mayor a 10%.	F2, sino usar Weibull o porcentaje disuelto en diversos puntos. CV igual a lo indicado en FDA.	*	F2 y F1. Usar 3 puntos al mismo tiempo. CV igual a lo indicado en FDA.

* ICH indica que para el desarrollo de PDC se debe de seguir lo indicado en diversas farmacopeas.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada de Ministerio de Salud (2009), EMA (2010), FDA (1997) e ICH (2010).

Otro de los criterios a destacar de lo indicado en las guías internacionales y lo dispuesto en el Ministerio de Salud de Costa Rica referente a bioequivalencia, es la bioexención de dichos estudios en función de la forma farmacéutica del fármaco en cuestión. Esta información se describe en la siguiente tabla.

Tabla 6. *Formas farmacéuticas en las cuales se puede solicitar bioexención de estudios de bioequivalencia según cada una de las guías analizadas.*

	FDA	EMA	ICH	Ministerio de Salud
Solución Parenteral	X	X	X	X
Solución Oftálmica	X	X	X	X
Solución Ótica	X	X	X	X
Gas	X	X	X	X
Polvo para reconstitución como solución			X	X
Solución Oral	X	X	X	X
Solución Tópica	X	X	X	X
Elixir, tintura	X			
Jarabe	X			
Solución para aerosol nasal	X		X	X
Tabletas Orodispersables		X (si no se absorbe en cavidad bucal)		
Lípidos, micelas y emulsiones Intravenosas		X		

Fuente: Elaboración propia con información recopilada de Decreto N° 32470-S (2005), EMA (2010), GPO (2016) e ICH (2003).

Por otra parte, las guías también hacen mención a la bioexención de los estudios de equivalencia in vivo dependiendo de varios factores como lo es el SCB o la presencia de estudios de bioequivalencia otras potencias del mismo producto, dicha información fue recopilada en la siguiente tabla.

Tabla 7. Situaciones en las cuales se puede solicitar bioexención de estudios de equivalencia *in vivo* según cada una de las guías analizadas.

FDA

- Misma forma farmacéutica, diferente fuerza y cantidad de excipientes proporcionales a una fuerza previamente aprobada su bioequivalencia (GPO, 2016).
- Fármaco cumple con prueba *in vitro* que se correlaciona con prueba *in vivo* (GPO, 2016).
- Producto es uno reformulado idéntico a otro medicamento para el cual el fabricante ya ha obtenido bioequivalencia, excepto en color, aroma y conservantes diferentes que no afectan biodisponibilidad.
- Por salud pública se puede obviar el requisito de bioequivalencia, momentáneamente (GPO, 2016).
- Se puede bioexentar estudio *in vivo* solo a los fármacos de clase 1 y 3 del SCB, aplica solo para cápsulas y tabletas a tragar (FDA, 2015).
- Deben de ser altamente solubles luego de un análisis en un medio acuoso y dentro de un pH de 1 a 6.8 y debe de mantenerse estable por 24 horas (FDA, 2015).
- Los criterios que se deben de cumplir son según la USP capítulo 711; Clase 1 Q= 80% en 30 minutos, mientras que para clase 3 debe ser en 15 minutos (FDA, 2015).
- El solicitante de bioexención de fármacos clase 1 y 3 debe de presentar la siguiente información (FDA, 2015):
 - o Documentos que respalden la alta solubilidad.
 - o Documentos que respalden la alta permeabilidad.
 - o Documentos que respalden una disolución rápida, con datos tabulados y gráficos del ensayo en los tres medios de disolución.

EMA

- Criterios para bioexentar otras fuerzas se detallan a continuación:
 - o Medicamentos deben de elaborarse bajo el mismo método de manufactura (EMA, 2010).
 - o Composición cualitativa debe de ser la misma (EMA, 2010).
-

-
- Composición cuantitativa debe de ser proporcionales, si no lo son, deben de cumplirse al menos dos de los siguientes criterios (EMA, 2010):
 - La cantidad de principio activo es inferior al 5% del peso del núcleo de la tableta o del peso del contenido de la cápsula.
 - La cantidad de los diferentes excipientes del núcleo o contenido de las cápsulas son las mismas para ambas potencias, lo único que varía es la cantidad de principio activo.
 - Se cambia la cantidad de diluyente (debido al cambio del principio activo) pero los otros excipientes deben de tener las mismas cantidades.
 - Pruebas *in vitro*, deben de confirmar la información suficiente para renunciar a las pruebas *in vivo*.
 - Si se cumplen las condiciones anteriores, solo se requiere el estudio *in vivo* con una potencia, que se recomienda sea la que posee mayor cantidad de principio activo de las que se desean registrar (EMA, 2010).
 - Si por seguridad la potencia mayor no es bien tolerada, se permite utilizar una potencia menor, siempre y cuando la farmacocinética del medicamento sea lineal (EMA, 2010).
 - En el caso de farmacocinética no lineal; si el aumento es más que proporcional en el ABC, usar la fuerza más alta, si el aumento es menor proporcional, se debe realizar un estudio con la formulación con potencia más alta y la más baja (EMA, 2010).
 - Se pueden bioexentar los estudios *in vivo* de fármacos clase 1 y 3, donde presenten disolución muy rápida, Clase 1 deben tener un Q igual a 85% en 30 minutos y clase 3 el valor Q debe de ser de 85% en 15 minutos (EMA, 2010).
 - De manera general, si un fármaco presenta un valor mayor o igual al 85% disuelto en menos de 15 minutos, se aceptan como similares sin necesidad de realizar evaluaciones matemáticas (EMA, 2010).
-

ICH

- Se puede renunciar a los requisitos de equivalencia *in vivo* para potencias menores si se cumplen los siguientes criterios (ICH, 2003):
 - Se demuestra bioequivalencia para la potencia más alta.
 - La prueba de disolución *in vitro* es aceptable.
 - La formulación de potencias menores es proporcional a la potencia que presente el estudio *in vivo*.
-

Ministerio de Salud de Costa Rica

- Criterios para exoneración de estudios *in vivo* para potencias menores basado en la comparación de los perfiles de disolución (Decreto N° 32470-S, 2005):
 - o Es un producto farmacéutico para uso oral, con forma sólida y de liberación inmediata.
 - o Producto de concentración menor por forma dosificada que el producto que presentó el estudio *in vivo*.
 - o Posee igual forma farmacéutica y es producido con el mismo origen, fabricante y titular que el producto que presentó el estudio *in vivo*.
 - o No existen diferencias significativas en los PDC.
 - o Contiene principios activos con una relación lineal de sus parámetros de biodisponibilidad dentro del rango de dosis terapéuticas.
 - o La forma farmacéutica no posee cubierta entérica o es de liberación modificada.
 - o Es un producto al que se le aplica bioexención basado en SCB.
-

Fuente: elaboración propia con información recopilada de GPO (2016), FDA (2015), EMA (2010), ICH (2003) y Decreto N° 32470-S (2005).

Disposiciones generales de bioequivalencia establecidas para la solicitud de un registro sanitario de un medicamento con requisito de demostración de bioequivalencia en el Ministerio de Salud de Costa Rica.

En Costa Rica, el reglamento que regula la inscripción de medicamentos con requisito de bioequivalencia es el llamado Reglamento para el Registro Sanitario de los Medicamentos que Requieren Demostrar Equivalencia Terapéutica, publicado en el 2005, en cual indica que “Todo medicamento multiorigen o innovador de origen alterno que de acuerdo con los criterios sanitarios se clasificado como de riesgo sanitario y se encuentre en el listado priorizado, debe de demostrar la equivalencia terapéutica para su registro, a través de la documentación relacionada con estudios in vivo e in vitro, según aplique” (Decreto N° 32470-S, 2005).

En al artículo 8 de dicho reglamento se indican las condiciones que deben de cumplir los medicamentos que requieran demostrar equivalencia terapéutica. Dichas condiciones se enumeran a continuación (Decreto N° 32470-S, 2005):

- 1- El producto debe de ser un equivalente farmacéutico del producto de referencia.
- 2- Debe de cumplir con los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura, establecidas en la normativa costarricense o acorde al formato de la OMS, se debe de presentar un documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del fabricante del producto propuesto que indique tal condición.
- 3- Debe de demostrar su bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* con respecto al producto de referencia a través de la presentación de la documentación indicada más adelante.
- 4- Las indicaciones de uso del producto propuesto deben haber sido aprobadas previamente para el producto de referencia.
- 5- La información de seguridad incluida en el etiquetado debe ser acorde y exhaustivamente a la del producto de referencia.

En el artículo 12 del mismo reglamento, se establece cuales deben de ser los documentos a presentar al Ministerio de Salud para demostrar la equivalencia terapéutica de un medicamento genérico, los cuales se describen a continuación (Decreto N° 32470-S, 2005):

- 1- Informe final del estudio de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* para obtener la certificación, el mismo debe de contener la información indicada en el anexo 1. Para este informe no es requerida una legalización.
- 2- Documento emitido por la autoridad sanitaria en el que se certifique que el o los centros de investigación involucrados cumplen con la normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio en dicho país. En caso de que el país no se emita dicho documento, se debe de presentar un certificado emitido por la autoridad sanitaria, indicado que los centros involucrados en el estudio, están autorizados para la realización del mismo.
- 3- Documento emitido por la autoridad sanitaria en el país de origen, donde se certifique que el estudio fue realizado cumpliendo con la normativa de la ICH, en materias de buenas prácticas clínicas, para el caso de estudio *in vivo*. Si la autoridad sanitaria no emite dicho documento, se puede presentar una declaración jurada del investigador principal, conteniendo la información indicada en el anexo 2.
- 4- Documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen en el que se certifique que el medicamento ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto que dicho país ha elegido como de referencia. En caso de que no se emita dicho documento, el investigador puede presentar una declaración jurada donde indique lo señalado en el anexo 3.

De manera más detallada el Ministerio de Salud solicita un dossier de bioequivalencia como parte de la presentación de toda la información referente a la bioequivalencia. El dossier se encuentra estructurado en apartados y básicamente comprende dos tipos de documentos; documentos específicos del dossier de bioequivalencia y documentos referenciables al expediente de trámite (Ministerio de Salud, 2012).

Tabla 8. Apartados que conforman el dossier de bioequivalencia.

Apartados
1- Lista de verificación de Documentos del Dossier.
2- Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI).
3- Formulario de presentación y evaluación de estudios de perfiles de disolución comparativos (PDC).
4- Fórmula cuali-cuantitativa del producto en trámite.
5- Proyecto de artes de etiquetado.
6- Monografía.
7- Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
8- Buenas Prácticas Clínicas.
9- Documento de Bioequivalencia en el país de origen.
10- Documento del monitor del estudio sobre autenticidad del informe final.
11- Copia de la carta de aprobación del protocolo de bioequivalencia por parte del Comité de Ética Independiente.
12- Certificados de análisis de los productos utilizados en el estudio de bioequivalencia.
13- Comprobante de pago.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada de Ministerio de Salud (2012).

Este dossier de bioequivalencia indica la solicitud de dos documentos referentes al estudio de equivalencia *in vitro* y al estudio de equivalencia *in vivo* los cuales corresponden al PDC y al FOREBI, respectivamente.

Con relación a los PDC, el Ministerio de Salud ha establecido un documento llamado "Guía Técnica para la Presentación y Evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos", con el cual se definen los lineamientos de los estudios de PDC que se deben de presentar en el proceso de registro. Los parámetros que según dicha guía se deben de cumplir al desarrollar los PDC y que serán sujeto de revisión cuando se presente el informe final se detallan en la tabla 5.

Por otra parte, el Ministerio de Salud establece el “Formulario de Presentación y Evaluación de la Documentación de Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos” que permite incluir en el mismo la información relevante de los PDC, como lo es el Centro donde se realizó el estudio, documento de certificación del monitor sobre la autenticidad del informe final, descripción de los productos utilizados, resumen del procedimiento utilizado en el estudio, criterios de toma de decisión, resultado y análisis estadístico implicado en el resultado, así como las conclusiones, entre otros. Además, se solicita un informe de validación del procedimiento analítico, un documento demostrativo de la equivalencia farmacéutica y el certificado de BPL. El formulario completo se puede visualizar en el **anexo 4** de este documento. (Ministerio de Salud, 2012).

Referente al FOREBI, este corresponde a un formulario que permite la estandarización de revisión de dossier de BE, lo cual permite al Ministerio de Salud realizar una revisión sistematizada. Básicamente el FOREBI corresponde a 13 secciones, donde se deben de completar cada uno de los ítems y además se debe de indicar en qué página del documento en específico se encuentra la información mencionada, con el fin de que el evaluador del Ministerio puede ubicar y corroborar la misma (Ministerio de Salud, 2011).

Tabla 9. *Apartados que componen el FOREBI.*

Apartados
1- FOREBI digital.
2- Identificación del estudio.
3- Productos del estudio de bioequivalencia.
4- Información regulatoria del estudio.
5- Estudio de bioequivalencia.
6- Informe de validación del método analítico.
7- Tratamiento farmacocinético.
8- Análisis estadístico.
9- Discusión.
10-Conclusiones.

11-Referencias bibliográficas.

12-Información sobre el control y aseguramiento de calidad del estudio.

13-Documentos presentados con el FOREBI.

Fuente: Elaboración propia con información recopilada de Ministerio de Salud (2011).

El FOREBI se solicita tanto en digital como en físico. Además se debe de presentar los datos crudos de las concentraciones en una hoja electrónica (Ministerio de Salud, 2011).

Además de la información aquí indicada, los medicamentos con requisito de bioequivalencia que se desean registrar en el Ministerio de Salud de Costa Rica deben de presentar todos los requisitos descritos en el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos Para Uso Humano, Requisitos de Registro Sanitario (RTCA 11.03.59:11, 2013).

8. Discusión:

La discusión del presente trabajo es guiada a través de los resultados obtenidos, donde si bien los criterios y parámetros que tienen que ver con los estudios de bioequivalencia son muy abundantes; se pretende demostrar de manera general cuales condiciones se establecen en las guías, en relación al estudio de equivalencia *in vivo* (tabla 4), en los estudios de equivalencia *in vitro* (tabla 5) y por último se describen las condiciones de bioexención de estudios *in vivo* que permitan agilizar el proceso de registro sanitario de medicamentos con requisito de bioequivalencia.

Como se puede observar en la tabla 4 referente al tema del estado alimenticio en los estudios de equivalencia *in vivo*, cada una de las guías internacionales coincide en que los estudios deberían ser desarrollados en condiciones de ayuno, y que, si es requerida la utilización de alimentos, se debe de justificar la elección de la misma. Respecto a este tema el Ministerio de Salud en el FOREBI simplemente determina que se indique la condición en la que se desarrolla el estudio y además solicita la explicación de la estandarización de la alimentación administrada, así como los porcentajes calóricos administrados.

Por otra parte, EMA permite que si el investigador lo desea, puede aplicar de manera paralela, un estudio bajo condiciones de ayuno y otro estudio bajo condiciones de alimentación, cuando se requiera demostrar los efectos que pueda tener la alimentación en la biodisponibilidad. Con relación a la alimentación, no se debería presentar problema alguno cuando se presentan los datos al Ministerio de Salud, porque como bien se indicó, este ente no es específico o selectivo hacia alguna condición.

Referente a los sujetos se puede observar que las guías coinciden en los criterios de selección de estos, en cuanto a edad y sexo, además se establece que, para el cálculo del tamaño de la muestra, se deben de utilizar un adecuado análisis estadístico. El Ministerio de Salud solicita que se demuestre cual método se utiliza para la obtención de la muestra. Sin embargo, ICH hace una pequeña adición referente al número mínimo de sujetos, y es que si el fármaco se considera de alta variabilidad el mínimo debe ser 24 sujetos. Tanto EMA como ICH hacen referencia al IMC y que va

acorde con lo que el Ministerio de Salud solicita, ya que este es enfático en que se debe identificar y reportar los sujetos que se salgan del rango $\pm 15\%$ del IMC. Es importante que estas condiciones se cumplan en función de lo solicitado por el Ministerio de Salud, debido a que variaciones en el IMC puede afectar parámetros farmacocinéticos como el volumen de distribución, y estas variaciones farmacocinéticas inter-sujetos afectan el estudio de equivalencia *in vivo*.

El diseño del estudio de bioequivalencia debe ser cruzado o paralelo, para lo cual el Ministerio de Salud no hace más indicación que solicitar la descripción del método utilizado, no establece criterios para el desarrollo de mismo. Por otro lado, EMA es enfático en que los estudios de dosis múltiples se realicen solo en casos excepcionales, por lo que en la respectiva agencia la mayoría de estudios serán en dosis única, ICH menciona el término de estudios replicados y de la importancia de realizar estos en fármacos de alta variabilidad, condición que EMA y FDA no abordan.

Respecto a los parámetros farmacocinéticos todas las guías coinciden en que el reporte de los mismos debe realizarse en función de si es dosis única o dosis múltiple. En la tabla 4 se puede observar que FDA e ICH solicitan los mismos parámetros, mientras que EMA solicita el reporte de menor cantidad de parámetros. Referente al Ministerio de Salud, este solicita dos parámetros (K_e y % fluctuación pico-valle) que no se solicitan en ninguna otra guía, por lo cual se debe tener presente que estudios realizados bajo las guías internacionales en cuestión no van a presentar estos datos, por ello se debe solicitar al departamento respectivo la gestión del cálculo de los datos farmacocinéticos solicitados, para que de esta manera no se reciban notas de evaluación en el proceso de registro por falta de información en el FOREBI.

Con relación a la estadística solicitada en el estudio, el Ministerio de Salud pide términos que las guías internacionales no solicitan, como lo es 1° cuartilo, 3° cuartilo, así como el valor mínimo y valor máximo de cada parámetro, lo cual puede suponer cálculos extras que se deben de solicitar al encargado de la realización de estudio, debido a que son parámetros que normalmente no se incluirían en el informe estadístico de un estudio basado en las guías de EMA, FDA e ICH.

Otro detalle muy importante a considerar es el medicamento de referencia contra el cual se compara el medicamento de interés, debido a que variaciones en esto puede generar problemas con respecto a la validez del estudio de bioequivalencia. FDA, ICH y Ministerio de Salud, indican que el producto de referencia siempre debe ser como primera opción el medicamento innovador, sin embargo, EMA lo que indica es que debe ser un producto que se encuentre aprobado y comercializado. El Ministerio de Salud, establece que, si el medicamento de referencia bajo el cual se realizó el estudio es diferente al establecido en Costa Rica, se debe de realizar un PDC entre los dos medicamentos de referencia, y de esta manera se pueda presentar una relación entre producto de prueba y el de referencia en Costa Rica, a pesar de que no se presente estudios *in vivo* entre ellos.

Lo anterior es de gran relevancia debido a que cada agencia establece cuál es su medicamento de referencia, lo cual puede llevar a que se presenten diferencias entre el medicamento de referencia solicitado por una u otra guía, y el hecho de que el Ministerio de Salud permita que con establecer similitudes a través del estudio *in vitro*, se pueda dar validez a un estudio *in vivo* con un medicamento de referencia diferente al solicitado en el listado priorizado.

Con respecto a los criterios para definir la bioequivalencia, todas las guías indican que se deben de realizar bajo un intervalo de confianza del 90%, sin embargo, las principales diferencias radican en que FDA no define cuales son los parámetros que se evalúan, ICH establece dosis múltiple, y para C_{max} en dosis única indica un rango de 70-143% para medicamentos establecidos o categorizados como de alta variabilidad, por otra parte, el Ministerio de Salud solo hace referencia al rango de 0.8 a 1.25, por lo cual el intervalo de ICH de 70-143% no se toma en consideración, lo cual podría generar problemas con la solicitud del registro si se presentan medicamentos con resultados fuera de lo indicado por el Ministerio de Salud. Por otra parte, EMA indica los mismos criterios pero es enfático en que se debe de reportar los datos con 2 decimales, lo cual podría de alguna manera evitar redondeos que bajo los criterios de FDA e ICH cumplirían la especificación.

Referentes a los tiempos de muestreo FDA y EMA hablan de mínimo 3 vidas medias, pero EMA indica que no es necesario más de 72 horas para formas farmacéuticas de liberación inmediata, ICH indica que el tiempo de muestreo debe ser de 4 a 5 vidas medias, lo cual es un periodo mayor a lo indicado por FDA y EMA, sin embargo, dichas variaciones no deben de generar problema alguno en el registro del medicamento, debido a que en Ministerio de Salud solo hace referencia a que en el protocolo se indiquen los tiempos de muestreo y justificar si hubieron desviaciones y si estas afectan el estudio. En relación a los tiempo de lavado entre cada uno de los medicamentos administrados al sujeto (prueba y referencias) todas la guías coinciden en el tiempo que se debe dar un periodo de al menos 5 vidas medias, que corresponde a tiempo suficiente para que el fármaco administrado en la primera toma se elimine completamente o que la cantidad remanente no sea detectable por el sistema analítico, por lo tanto no afecte los resultados del segundo producto administrado.

Los estudios *in vitro* son de gran importancia en la determinación de la bioequivalencia de medicamentos, por ello es primordial determinar los criterios que cada una de las guías utiliza para el desarrollo de los mismos. En el cuadro 5 se puede observar la información pertinente, para lo cual es importante destacar las diferencias detectadas y como estas pueden afectar el proceso de aprobación del registro sanitario.

El principal punto a destacar en los PDC es la carencia de información por parte de ICH, esto debido a que los mismos indican que los PDC deben ser llevados a cabo bajo los criterios establecidos por las farmacopeas regionales. Por lo tanto, en este punto del trabajo no fue posible realizar la debida comparación con ICH.

FDA, EMA y el Ministerio de Salud se acoplan a la USP con respecto a los equipos que se deben de utilizar para los PDC, sin embargo, FDA indica un rango más amplio de agitación, cuando EMA y FDA indican valores absolutos de agitación. Lo expuesto anteriormente, puede representar un problema, debido a que, si por ejemplo se utiliza 50 rpm tanto para el equipo 1 y 2 según FDA cumple, pero al someter ese PDC al Ministerio de Salud, no está de acuerdo a lo solicitado. Esta discrepancia en la

agitación puede ser motivo de la no autorización de registro sanitario, si no se subsana o justifica adecuadamente el PDC.

Con relación al volumen que debe de ser utilizado en el medio de disolución, FDA indica valores que incluyen hasta 1000 mL, difiriendo con EMA, que no permite volúmenes superiores a los 900 mL. Propiamente el Ministerio de Salud indica que el volumen debería ser de 900 mL, pero permite la debida justificación si es diferente. FDA indica en su página, para cada principio activo el medio en el cual se debe de llevar a cabo el PDC, por lo cual si el valor es diferente de 900 mL se puede justificar técnicamente y no se presentará alguna discrepancia con el sometimiento del medicamento ante el Ministerio de Salud.

Otra diferencia detectada está relacionada con la temperatura, debido a que como se puede observar en el cuadro 5, EMA ofrece una incertidumbre de un grado Celsius ($37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$), cuando FDA y el Ministerio de Salud indica que la incertidumbre debe de ser de medio grado ($37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Por lo tanto si se presenta un estudio de equivalencia *in vitro* desarrollado bajo los requisitos de EMA en el tema de la temperatura, puede ser prevenido por parte del Ministerio de Salud, porque no cumple con el rango de temperatura establecido en la legislación nacional.

Ahora bien, en relación con los tiempos de muestreo, FDA y Ministerio de Salud concuerdan en que el último tiempo de muestreo debe llevarse a cabo una muestra más, luego de que ambos productos presenten una disolución igual o mayor a 85%, pero EMA indica que el último tiempo de muestreo corresponde a una muestra más, luego de que alguno de los productos alcance una disolución igual o mayor a 85%. Dependiendo de las condiciones del fármaco y de su disolución, el utilizar el criterio de FDA y Ministerio de Salud o el criterio de EMA, puede incluso llevar como lo indica Jung (2012) a que la prueba f2 obtenga un resultado conforme o no conforme, lo cual podría dar como resultado que no se apruebe el PDC, por lo tanto se puede denegar la solicitud del registro sanitario por inconformidad del estudio *in vitro*.

Para concluir, en los PDC los criterios utilizados para evaluar los resultados siempre van a corresponder principalmente a f2, sin embargo, tanto FDA como el Ministerio de Salud indican que se calcule f1, no obstante EMA no hace mención a f1,

sino que menciona que si no se puede aplicar f_2 , utilizar porcentaje disuelto o Weibull (modelo dependiente), por ejemplo. Sin embargo, el Ministerio de Salud no menciona estos otros parámetros que si permite EMA, por lo cual la aplicación de otros criterios diferentes a f_2 , puede traer problemas al momento de registrar el medicamento, debido a que no se contempla en las disposiciones del Ministerio de Salud.

En el contexto de registro de medicamentos, es importante conocer cuales medicamentos pueden ser bioexentados de los requisitos de presentación de bioequivalencia como parte de su solicitud de registro sanitario. Conocer los criterios de las principales guías internacionales para bioexentar dichos estudios es una excelente herramienta que permite establecer comparaciones entre ellas y de esta manera, no encontrarse con un escenario donde se desea registrar un medicamento en Costa Rica y este requiere la presentación de estudios de bioequivalencia debido a que se encuentra en la lista priorizada, pero para ese producto no se han desarrollado los estudios de bioequivalencia respectivos porque en función de la entidad reguladora internacional o la guía de bioequivalencia de las mismas, presenta bioexención.

Es por ello que en los resultados en las tablas 6 y 7, se destacan los escenarios de bioexención que las guías nos indican, dentro de las cuales se encuentran: debido a la forma farmacéutica, debido al SCB o debido a la bioexención de potencias menores, por presencia de estudios de bioequivalencia de una potencia mayor.

Con relación a la bioexención en función de la forma farmacéutica, se puede observar en el cuadro 6, que FDA incluye jarabes y elixir para bioexención, mientras que las demás guías no hacen mención a estas formas farmacéuticas, por otro lado EMA incluye tabletas orodispersables, así como lípidos y emulsiones intravenosas, y no hace mención a soluciones para aerosol nasal ni polvos para reconstitución que dan como resultado una solución ya sea para uso oral, tópico, oftálmico o parenteral. Por otro lado, ICH y Ministerio de Salud establecen bioexención en las mismas formas farmacéuticas, incluyendo polvos para reconstitución (que da como resultado una solución) que tampoco lo menciona FDA. Si bien existen diferencias en la presentación de una solicitud de bioexención en las formas farmacéuticas mencionadas, la gran mayoría de formas farmacéuticas que pueden cumplir con dicho requisito son similares

entre las guías, dentro de las que podemos mencionar soluciones de cualquier vía de administración y gases.

En la tabla 7 se puede observar las situaciones donde se puede solicitar bioexención según el SCB, donde FDA y EMA coinciden en que solo aplica para fármacos con alta solubilidad (sólidos y de administración oral), es decir, los de clase 1 y 3, y los tiempos de 15 y 30 minutos que se establecen para disolverse, respectivamente, sin embargo, FDA establece que para dichos tiempos la disolución debe de ser de Q mayor o igual a 80%, es decir la cantidad disuelta debe ser mayor o igual al 80%, mientras que EMA indica que ese valor de Q debe ser 85%, siendo más riguroso que FDA. ICH en la sección de BE no hace mención al SCB y por último el Ministerio de Salud solo menciona el criterio como parte de los requisitos que deben cumplir las potencias menores que solicitan bioexención.

Referente a la bioexención por potencias, todas las guías coinciden en que el estudio de bioequivalencia debe de realizarse a la potencia mayor. Sin embargo, EMA resalta que si el medicamento en la fuerza mayor no es bien tolerado, se permite utilizar una fuerza menor, siempre y cuando la farmacocinética sea lineal. Las otras guías no hacen mención a este tipo de excepción. En farmacocinética no lineal, EMA también indica que se puede bioexentar a potencias menores, pero dependerá del aumento de la proporcionalidad del ABC para saber si es necesario utilizar para el estudio *in vivo* solo la potencia mayor o también con una menor. Estos criterios de bioexención por fuerzas, solo aplican como lo indica el Ministerio de Salud a formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Es importante resaltar un detalle encontrado durante el análisis y revisión de las diversas guías, y es que la guía de bioequivalencia de ICH, difiere en algunas secciones al FDA, en detalles mínimos, esto es debido a que la información referente a bioequivalencia de la ICH se basa en las guías de FDA de bioequivalencia, dicha información ICH lo menciona abiertamente en su página web.

Cabe resaltar que el FOREBI es mucho más específico que las guías de las agencias internacionales, por lo que para algunos aspectos no se pudo establecer comparación.

Este análisis tiene como principal objetivo el mostrar como pequeñas o grandes variaciones que se presentan en los requisitos y criterios de las diferentes guías internacionales y nacionales, pueden afectar o influir en el proceso de registro de medicamentos, que llevan desde perder una solicitud, hasta prolongar los tiempos de aprobación de un medicamento, lo cual no es comercialmente rentable y tampoco se puede poner en duda la calidad del estudio de bioequivalencia o la bioexención del mismo, pues se tiene como finalidad el bienestar del paciente y el adecuado acceso de medicamentos a toda la población.

Por lo cual, se les da especial énfasis a las variaciones entre las guías, pero principalmente a los requisitos solicitados en Costa Rica por parte del Ministerio de Salud. Como parte final de los resultados se especifican los requisitos específicos del registro en Costa Rica, con la finalidad de que el lector pueda entrar más en detalle de las pautas a seguir en el registro de medicamentos. Por ejemplo, EMA menciona que se recomienda que los laboratorios involucrados en el estudio tengan certificados de BPL, pero que no se exige en las auditorias anuales (EMA, 2010). Sin embargo, si se observa en la tabla 8, que el Ministerio de Salud solicita un certificado de BPL, por lo cual si un laboratorio regulado por EMA no lo tiene, no puede gestionar el registro de su medicamento en Costa Rica (Decreto N° 32470-S, 2005).

9. Conclusiones:

- ICH presenta similitudes en los requisitos de bioequivalencia con respecto a FDA, esto debido a que la información de bioequivalencia solicitada por parte de ICH está basada en los criterios establecidos en la guía de FDA.
- Para la solicitud de bioexención en función de la forma farmacéutica, tanto el Ministerio de Salud como ICH presentan los mismos requisitos.
- En los estudios de equivalencia *in vitro* así como lo estudios *in vivo*, el Ministerio de Salud de Costa Rica presenta mayor similitud en sus requisitos con respecto a FDA, que a las demás guías.
- Las diferencias entre las guías internacionales y lo dispuesto en el Ministerio de Salud en el tema de bioequivalencia, pueden hacer que no se obtenga un registro sanitario en Costa Rica o que el proceso para la obtención del mismo sea prolongado debido a la subsanación de dichas incongruencias.

10. Recomendaciones:

- Se recomienda a Nutri Med S.A, aplicar el presente instrumento a todos los medicamentos bioequivalentes que desea registrar en Costa Rica, solicitando al fabricante del producto, la información de la referencia o guía en la cual se basa para realizar su estudio de bioequivalencia.
- Se recomienda al Ministerio de Salud, analizar detalles muy puntuales solicitados en el FOREBI que pueden enlentecer el proceso de obtención de registro sanitario de algunos medicamentos.
- Se recomienda al Ministerio de Salud de Costa Rica, hacer mención del FOREBI y de los PDC en el reglamento de bioequivalencia.
- Se les recomienda a las personas relacionadas con el registro de medicamentos bioequivalentes en Costa Rica, que repitan y mejoren el presente trabajo, que analicen más a detalle la solicitud del FOREBI y que lo contrasten con lo indicado por estas y otras guías internacionales.

11. Referencias:

- Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM). (2006). Bioequivalencia: Sistema de clasificación biofarmacéutica [pdf]. Recuperado de: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf [Consulta 13 abr. 2017].
- Cessak, G; Rokita, K y Balkowiec-Iskra, E. (2015). *Bioequivalence and therapeutic equivalence of psychotropic drugs. Postepy Psychiatrii I Neurologii*. 24, 8-17. Recuperado de: http://ac.els-cdn.com/S1230281315000033/1-s2.0-S1230281315000033-main.pdf?_tid=3af65ca2-26fc-11e7-82df-00000aab0f02&acdnat=1492825222_9c1d9ee49bdc74faccac9b37c9ea44fb [Consulta 09 abr. 2017].
- Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica. (2013). Propuesta de descripción del acto profesional farmacéutico de registro de productos de interés sanitario. 5. Recuperado de: https://www.colfar.com/files/Acto_Profesional_Registrador_Farmaceutico.pdf / [Consulta 25 mayo. 2017].
- Comas, C. y Mata, M. (1999). Patentes y medicamentos. *Revista Derecho y Salud*. 7, 51-55. Recuperado de: <file:///C:/Users/uthhufhr/Downloads/Vol07-05.pdf> [Consulta 13 abr. 2017].
- Consejo Universitario. (2010). Reglamento de trabajos finales de graduación. Compendio de Normas Universitarias Usuales. 2 ed. San José Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
- Davit, B; Kanfer, I; Chung-Tsang, Y; Cardot, J. (2016). BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA and WHO Requirements. *Revista The APPS Journal*. 18 (3), 612-618. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943914> [Consulta 20 mar. 2017].
- Decreto N° 32470-S. Diario oficial de la República de Costa Rica La Gaceta No 149, del 4 de Agosto de 2005, San José, Costa Rica.

- Estévez, F., Parrillo, S., y Cedrés, M. Estudios de Bioequivalencia in vivo para demostrar intercambiabilidad de medicamentos. *Revista Médica del Uruguay*. 28(3), 165-173. Recuperado de: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v28n3/v28n3a02.pdf> [Consulta 02 jun. 2017].
- European Medicines Agency (EMA). (2010). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Recuperado de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf [Consulta 03 jun. 2017].
- European Medicines Agency (EMA). (2011). Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). Recuperado de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177884.pdf [Consulta 03 jun. 2017].
- Facultad de Farmacia. (2016). Misión de la facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. *Página principal*. Recuperado de <http://farmacia.ucr.ac.cr/> [Consulta 25 mayo. 2017].
- Food and Drug Administration (FDA). (1997). Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070237.pdf> [Consulta 03 jun. 2017].
- Food and Drug Administration (FDA). (2001). Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070244.pdf> [Consulta 03 jun. 2017].
- Food Drug Administration. (2003). Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administred Drug Products-General Considerations. [pdf]. Recuperado de https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf [Consulta 18 may. 2017].

- Food and Drug Administration (FDA). (2011). Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM134846.pdf> [Consulta 03 jun. 2017].
- Food and Drug Administration (FDA). (2013). Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377465.pdf> [Consulta 03 jun. 2017].
- Food and Drug Administration (FDA). (2014). Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs. General Consideration. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf> [Consulta 02 jun. 2017].
- Food and Drug Administration (FDA). (2015). Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and 3 Drugs Guidance for Industry. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM456594.pdf> [Consulta 03 jun. 2017].
- Food and Drug Administration (FDA). (2015). Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf> [Consulta 03 jun. 2017].
- González, G. (1945). Algunos datos sobre Historia de la Farmacia y la Medicina en Costa Rica. *Revista Universitaria de Costa Rica*. 1, 63-70 Recuperado de: <http://www.sinabi.go.cr/biblioteca%20digital/articulos/gonzalo%20gonzalez/Alg>

- unos%20datos%20sobre%20Historia%20de%20la%20medicina.pdf / [Consulta 25 mayo. 2017].
- Government Publishing Office (GPO). (2016). Electronic Code of Federal Regulations: Procedures of Determining the Bioavailability or Bioequivalence of Drug Products. Recuperado de: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=d477b8ea18c0817abde9d63132600ffd&mc=true&node=sp21.5.320.b&rgn=div6#se21.5.320_121 [Consulta 02 jun. 2017].
- Handoo, S; Arora, V; Khedra, D; Kumar-Nandi, P; y Kumar-Sahu, S. (2012). A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally. *Revista International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2 (3), 99-105. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555014/> [Consulta 21 mar. 2017].
- Heiß, K. (2014). EMA versus US-FDA regulatory requirements regarding bioequivalence of orally administered generics. (Tesis de Maestría en Asuntos Regulatorios de Medicamentos, Sociedad Alemana de Asuntos Regulatorios) Recuperado de: http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_heiss_k.pdf [Consulta 22 mar. 2017].
- Homedes, N. y Ugalde, A. (2005). Políticas de medicamentos multiorigen en América Latina: Encuesta de 10 países. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. 83(5), 64-70. Recuperado de: http://www4.congreso.gob.pe/historico/cip/tlc/4_DOSSIER_TEMATICO/4_5/4_5_1/22.pdf [Consulta 13 abr. 2017].
- Honorato, J. (2013). Medicamentos genéricos y fármacos innovadores. *Revista Más Dermatología*. 21, 17-21. Recuperado de: <http://www.masdermatologia.com/PDF/0135.pdf> [Consulta 19 abr. 2017].
- Huayanay, L. (2012). Bioequivalencia en medicamentos. *Revista Médica Herediana*. 23 (4) ,221-222. Recuperado de: <file:///C:/Users/uthhufhr/Downloads/841-1471-1-PB.pdf> [Consulta 13 abr. 2017].

- International Conference on Harmonisation (ICH). (2003). Guideline addresses basic requirements for bioequivalence studies submitted for generic products. Recuperado de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Bioequivalence.pdf [Consulta 04 jun. 2017].
- International Conference on Harmonisation (ICH). (2010). Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on dissolution test general chapter Q4B ANNEX 7(R2). Recuperado de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B_Annex_7/Step4/Q4B_annex_7_R2_.pdf [Consulta 04 jun. 2017].
- Jung, H; De Anda, G; Rubio, K y Mayet, L. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 43 (3), 67-71. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300007 [Consulta 10 jun. 2017].
- Kashyap, N; Vishal, G; y Raghunandan, H. (2013). Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5 (6). 131-136.
- Lu, Y; Chow, S; y Zhu, S. (2014). *In vivo* and *in vitro* bioequivalence testing. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 6(2), 67-74. Recuperado de: <https://www.omicsonline.org/open-access/in-vivo-and-in-vitro-bioequivalence-testing-jbb.1000182.pdf> [Consulta 13 abr. 2017].
- Mahan, V.L. (2014) Clinical Trial Phases. *International Journal of Clinical Medicine*. 5, 1374-1383.
- Ministerio de Salud República de Costa Rica. (2005). *Reglamento para Registro Sanitario de Medicamentos que requieren demostrar Equivalencia Terapéutica* [pdf]. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/984-reglamento-para-registro-sanitario-de-medicamentos-que-requieren-demostrar-equivalencia-terapeutica/file> [Consulta 09 abr. 2017].

- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2009). Guía Técnica para la Presentación y Evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/guias-oficiales/2173-guia-tecnica-para-la-presentacion-y-evaluacion-de-los-estudios-de-perfiles-de-disolucion-comparativos/file> [Consulta 01 jun. 2017].
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2011). Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI) con formulaciones orales. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/formularios-e-instructivos/1495-formulario-para-el-reporte-y-evaluacion-de-resultados-de-bioequivalencia-forebi/file> [Consulta 01 jun. 2017].
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2012). Dossier de bioequivalencia: Instructivo para la presentación y verificación de sus contenidos. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/formularios-e-instructivos/1496-dossier-de-bioequivalencia-instructivo-para-la-presentacion-y-verificacion-de-sus-contenidos/file> [Consulta 01 jun. 2017].
- Ministerio de Salud República de Costa Rica. (2016). *Listado oficial acumulado de principios activos priorizados* [pdf]. Recuperado de https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/DRPIS_principios_activos_junio_2016.pdf [Consulta 09 abr. 2017].
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (1996). *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas* [pdf]. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42258/1/WHO_TRS_863_spa.pdf [Consulta 09 abr. 2017].
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2011). *Marco para la Ejecución de los Requisitos de Bioequivalencia para los Productos Farmacéuticos* [pdf]. Recuperado de: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18848&itemid&Itemid=270 [Consulta 09 abr. 2017].

- Organización Panamericana de la Salud. (2011) *Guía Técnica para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos* [pdf]. Recuperado de: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf> [Consulta 13 abr. 2017].
- Palma-Aguirre, J.A. (2005). Medicamentos genéricos y originales. ¿Es lo mismo un original que una copia? *Revista médica del IMSS*. 43(4) ,277-279. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2005/im054a.pdf> [Consulta 13 abr. 2017].
- Pereira-Vega, Z. (2016). Oferta y demanda de estudios de equivalencia terapéutica (*in vitro* e *in vivo*) de medicamentos en Costa Rica. *Revista Tecnología en Marcha*. 29(1), 18-27.
- Raines, K. (2015). *A Primer on Generic Drugs and A Primer on Generic Drugs and Bioequivalence: an overview of the Bioequivalence: an overview of the generic drug approval process*. [pdf] Recuperado de: <https://www.fda.gov/downloads/forpatients/about/ucm410215.pdf>. [Consultada el 09 abr. 2017].
- Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.59:11. (2013). Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario. Recuperado de http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/normas/nrm_articulo.aspx?nValor1=1&nValor2=77461&nValor3=97091&nValor5=2&nValor6=28/02/2014 [Consulta 01 jun. 2017]
- Ruiz, M. (2013). La prueba de disolución. Por V. Guillermina & P. Quiroga, *Análisis Farmacéutico* (238-255). La plata: Universidad de la Plata.
- Saavedra, I; Iturriaga, V; Ávila, L; y Quiñones, L. (2011). Estudios de bioexención (*in vitro*) para establecer equivalencia de medicamentos. *Revista Cuadernos Médico Sociales*. 51(2), 66-79. Recuperado de:

- http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Consulta 11 abr. 2017].
- Sampieri, R., Fernández, C., y Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación (5ta. ed.). Ciudad de México: McGraw Hill Education.
- Schatz, S., y Weber, R. (2015). Adverse Drug Reactions. Lenexa, Kansas: American College of Clinical Pharmacy.
- Secretaría de salud. (2009). Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria. 159. Recuperado de: https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icsa/LI_UsoMedic/Ana_Tellez/modelo.pdf pag 159 / [Consulta 25 mayo. 2017].
- The United States Pharmacopeial Convention (USP) 40 (2017) Chapter 711: Dissolution [pdf]. Recuperado de: <http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=40&nf=35&s=0&officialOn=May%201,%202017> [Consulta 13 abr. 2017].
- U.S. Food Drug Administration (2017). *Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas* [pdf] Recuperado de: https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm201453.htm#P125_6955 [Consulta 19 abr. 2017].
- Vacca, C., Rossi, F. (2007). Bioequivalencia, ambigüedades, oportunismo y el caso del retiro de ARV de la lista de precalificación de la OMS. Programa de Formación en Salud Internacional, Unidad de Medicamentos Esenciales, OPS. Recuperado de: http://www.abiaids.org.br/_img/media/BolFarmacos_7_4-sept2004.doc [Consulta 02 jun. 2017].
- Verbeeck, R; Musuamba, F. (2012). The revised 2010 EMA Guideline for the Investigation of Bioequivalence Release Oral Formulations with Systemic Action. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.15 (3), 221-222. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23148877> [Consulta 13 abr. 2017].

Villalva-Rojas, O; Grande-Ortiz, M; Ortiz, J; Isasi, J; Yantas, D; Fiestas, V. (2007). Estudio de bioequivalencia del Ibuprofeno 400 mg tabletas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 24 (4), 256-262. Recuperado de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Medicina_Experimental/v24_n4/pdf/a06v24n4.pdf [Consulta 7 abr. 2017].

12. Anexos:

Anexo 1. Información y formato del Informe final de los estudios *in vivo* e *in vitro* para solicitar el registro sanitario en Costa Rica (Decreto N° 32470-S, 2005).

1. Título del estudio.
2. Número de identificación del protocolo realizado.
3. Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio.
4. Nombre, título, dirección y número de teléfono de las siguientes personas:
 - 4.1. Investigador principal.
 - 4.2. Investigadores colaboradores.
 - 4.3. Autor (es) del informe.
 - 4.4. Promotor (patrocinador).
 - 4.5. Monitor designado.
5. Período en que se ha llevado a cabo el estudio.
6. Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final.
7. Descripción de los productos referencia y prueba: denominación común internacional (DCI), o en su defecto, otra denominación genérica internacionalmente reconocida y nombre químico, nombre comercial, composición cuali – cuantitativa del producto de prueba, composición cualitativa del producto de referencia, lote, dosis, vía de administración, reconstitución (si aplica), condiciones de conservación, fecha de vencimiento, laboratorio fabricante, país de origen, número total de dosis de cada producto administradas en el estudio (si aplica).
8. Copia de la carta de aprobación del protocolo por el Comité Ético independiente (si aplica).
9. Resumen de los procedimientos llevados a cabo para la realización del estudio *in vitro* e *in vivo*.
10. Criterios de toma de decisión.
11. Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución.
12. Resultados (sólo para estudios *in vivo*):

- 12.1. Secuencia y período de la administración por sujeto.
 - 12.2. Datos por sujeto y por producto del estudio.
 - 12.3. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio.
 - 12.4. Curvas individuales, promedio y tablas.
13. Análisis farmacocinético (sólo para estudios *in vivo*).
14. Análisis estadístico.
15. Conclusiones.
16. Bibliografía.
17. Anexos:
- 17.1. Informe de la validación del procedimiento analítico.
 - 17.2. Cromatogramas individuales (si aplica).
 - 17.3. Exámenes de laboratorio clínico, valores de referencia y pruebas específicas (si aplica).
 - 17.4. Certificado (s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto que demuestre la equivalencia farmacéutica entre ambos, para ello debe demostrar que éste último:
 - 17.4.1. Contiene el mismo principio activo que el producto de referencia, sin embargo, los excipientes o ingredientes farmacológicamente inactivos pueden variar siempre y cuando éstos no tengan un efecto sobre la seguridad y eficacia del producto.
 - 17.4.2. Es idéntico al producto de referencia en concentración o contenido de principio activo por unidad de dosis, forma farmacéutica y vía de administración.
 - 17.4.3. Cumple con las mismas especificaciones de identidad, concentración, pureza y calidad del producto de referencia.

Anexo 2. Información que debe de contener la carta emitida por el investigador principal del estudio de equivalencia *in vivo*, en caso de que la autoridad sanitaria no emita el certificado de BPC (Decreto N° 32470-S, 2005).

- Número de identificación del protocolo.
- Nombre del patrocinador.
- Título del protocolo.
- Nombre de los centros de investigación involucrados.
- Dirección exacta, teléfono, fax y correo electrónico del investigador principal.
- Declaración de que el estudio fue realizado cumpliendo la normativa de la ICH en materia de BPC para el caso de los estudios *in vivo*.

Anexo 3. Información que debe de contener la carta emitida por el investigador principal del estudio de equivalencia *in vivo*, en caso de que la autoridad sanitaria no emita el certificado de bioequivalencia (Decreto N° 32470-S, 2005).

- Número de identificación del protocolo.
- Nombre del patrocinador.
- Título del protocolo.
- Nombre de los centros de investigación involucrados.
- Dirección exacta, teléfono, fax y correo electrónico del investigador principal.
- Declaración de que el medicamento en cuestión ha demostrado bioequivalencia con respecto al producto de referencia, a través de estudios *in vivo* e *in vitro*.

Anexo 4. Formulario de Presentación y Evaluación de la Documentación de Perfiles de Disolución Comparativos (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2012).

FORMULARIO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DE ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS			
	Información a presentar	Nº página	Para uso interno de la Dirección (no incluir información en esta columna)
1.	Título del estudio		
2.	Número de identificación del protocolo realizado		
3.	Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio		
4.	Nombre, título, dirección, dirección electrónica y número de teléfono		
4.a.			
4.b.			
4.c.			
4.d.			
4.e.			
5.	Período en que se ha llevado a cabo el estudio		
6.	Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final		
7.	a. Descripción del producto de prueba		
	b. Descripción del producto de referencia		
8.	Resumen de los procedimientos llevados a cabo para la realización del estudio		
9.	Criterios de toma de decisión (f1, f2 y otros que el laboratorio considere)		
10.	Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución		
11.	Análisis estadístico		
12.	Conclusiones.		
13.	Bibliografía		
14.	Informe de la validación del procedimiento analítico según normativa vigente		
15.	Evidencia de los resultados analíticos		
16.	Certificado(s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto		

FORMULARIO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DE ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS

	Información a presentar		Nº página	Para uso interno de la Dirección (no incluir información en esta columna)
17.	Documento demostrativo de la equivalencia farmacéutica			
18.	Certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio (según art. 12 Decreto 32470-S)			
Para uso interno del Ministerio				
19.	Nombre y firma del evaluador		20. Fecha de finalización de la evaluación	
21.	Bibliografía consultada.			
22.	Observaciones.			