



ARMIDA ZÚÑIGA ESTRADA, Comisionada Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidenta del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o, fracción XXIV, 13, apartado A, fracciones I y II, 17 bis, fracciones III y VI, 100, 102, 194, 194 bis, 195, 214, 221, 222, 257, 258, 259, 260, fracción I, 376, 376 Bis y 391 Bis de la Ley General de Salud; 3, fracción IX, 10 fracción I, 24, 30, 34, 35, fracción V, 37 y 38 de la Ley de Infraestructura de la Calidad; 2o, fracciones VII bis 2, 11, 72, 73, 100, 122 y 211 del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 33 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización en relación con el Transitorio Tercero del Decreto por el que se expide la Ley de Infraestructura de la Calidad y se abroga la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 1 de julio de 2020; y 3, fracciones I, literal b y II, 10, fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del

PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-177-SSA1-2025, QUE ESTABLECE LOS REQUISITOS PARA REALIZAR LAS PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA, BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA, BIOEXENCIÓN BASADA EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA Y ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN DICHAS PRUEBAS.

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los 60 días naturales siguientes al de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación y Plataforma Tecnológica Integral de Infraestructura de la Calidad, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, ubicado en Oklahoma número 14, planta baja, colonia Nápoles, código postal 03810, Demarcación Territorial Benito Juárez, Ciudad de México, teléfono 50805200, extensión 11333, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado y de conformidad con lo dispuesto en los artículos 34 y 35, fracción V de la Ley de la Infraestructura de la Calidad, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del presente proyecto y el Análisis de Impacto Regulatorio, estarán a disposición del público en general, para su consulta, en el domicilio del mencionado Comité.

PREFACIO

En la elaboración del presente Proyecto de Norma participaron:

SECRETARÍA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios / COFEPRIS

Comisión Nacional de Bioética / CONBIOETICA.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos / FEUM / Comité Pruebas de Intercambiabilidad.



Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos / FEUM / Comité de estadística.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS A. C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE INDUSTRIAS DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, A.C. / AMIIF.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS/ AMELAF.

ASOCIACIÓN NACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS A.C. / ANAFAM.

ASOCIACIÓN DE PROFESIONALES ESPECIALISTAS EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA, A. C. / APEIC.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE TERCEROS AUTORIZADOS A. C. / AMETA.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA / CANIFARMA.

COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS MÉXICO, A.C.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas / ENCB.

Escuela Superior de Medicina / ESM

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto de Biotecnología.

Facultad de Medicina.

Facultad de Química.

ÍNDICE

0. Introducción

1. Objetivos

2. Campo de aplicación

3. Referencias Normativas

4. Términos y Definiciones

5. Símbolos y términos abreviados

6. Criterios y requisitos generales de los estudios de intercambiabilidad (bioequivalencia, biodisponibilidad comparativa, bioexención basada en el SCB y estudios de perfiles de disolución comparativos) y lugares de realización.

7. Criterios y requisitos para la evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata o estudios de exención.

8. Criterios y requisitos generales para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia) en humanos.

9. Criterios y requisitos para la validación de los métodos bioanalíticos y su aplicación en el análisis cuantitativo de fármacos y sus metabolitos.

10. Criterios de aceptación para estudios de bioequivalencia.

11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de Bioequivalencia, biodisponibilidad comparativa o bioexención basada en el SCB y estudios de perfiles de disolución comparativos.

12. Concordancia con normas internacionales

13. Bibliografía.

14. Vigilancia



15. Evaluación de la Conformidad.

16. Vigencia.

APÉNDICE A NORMATIVO. PROTOCOLO DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS.

APÉNDICE B NORMATIVO. INFORME DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS.

APÉNDICE C NORMATIVO. BIOEXENCIONES BASADAS EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA.

APÉNDICE D NORMATIVO. PROTOCOLOS CLÍNICOS PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA REALIZADOS EN TERRITORIO NACIONAL.

APÉNDICE E NORMATIVO. INFORME FINAL DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

APÉNDICE F NORMATIVO. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.

APÉNDICE G NORMATIVO. CONTENIDO DEL INFORME FINAL DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD.

APÉNDICE H INFORMATIVO. LISTA DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN, ENUNCIATIVOS MAS NO LIMITATIVOS.

0. Introducción

En la actualidad, existen medicamentos con categoría de genéricos, los cuales deben cumplir con las pruebas de intercambiabilidad establecidas por el Consejo de Salubridad General y cumplir con los requisitos del presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, es necesario realizar pruebas científicas que demuestren su equivalencia con respecto al medicamento de referencia, dentro de un intervalo previamente definido. Entre las principales pruebas se encuentran las de biodisponibilidad comparativa, bioequivalencia, bioexención basada en el SCB y la comparación de perfiles de disolución, las cuales están reguladas por el presente proyecto de norma. Para asegurar la validez de estos estudios, deben realizarse con rigor técnico, científico, con calidad y ética por Terceros Autorizados nacionales u Organizaciones de Investigación internacionales específicamente reconocidas para este propósito, que cuenten con la capacidad técnica demostrada y cumplan con lo establecido en el presente proyecto de norma y en las demás disposiciones jurídicas aplicables.

Este proyecto de norma considera los estudios de bioequivalencia o estudios de perfiles de disolución comparativos de medicamentos genéricos de liberación inmediata y bioequivalencia para medicamentos genéricos de liberación modificada.

A efectos de demostrar la intercambiabilidad de medicamentos por medio de estudios de bioexención basada en el SCB, se consideran equivalentes a los estudios de bioequivalencia, solo para medicamentos orales de liberación inmediata que contienen fármacos clase I.



En México, además de lo establecido en este proyecto de norma, existen guías técnicas que establecen recomendaciones específicas para la realización de estudios de bioequivalencia, dependiendo de las características del medicamento.

A fin de garantizar la validez de las pruebas analíticas y clínicas, estas deberán realizarse conforme a principios científicos y técnicos, con calidad y en apego a la regulación vigente, por Terceros Autorizados, organizaciones de Investigación internacionales, que demuestren su competencia técnica y cumplan con lo establecido en este proyecto de norma y en las demás disposiciones jurídicas aplicables.

1. Objetivo

1.1 Este proyecto de norma establece los criterios y especificaciones que deben observarse en: La realización de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, así como los requisitos a que deberán sujetarse los Terceros Autorizados nacionales u Organizaciones de Investigación internacionales, que lleven a cabo dichas pruebas.

2. Campo de aplicación

2.1 Este proyecto de norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional para todos los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos, así como para aquellos estudios realizados por Organizaciones de Investigación internacionales en otro país con el mismo fin.

3. Referencias Normativas

Para la correcta aplicación de este proyecto de norma es necesario consultar las siguientes Normas Oficiales Mexicanas o las que, en su caso, las sustituyan.

- 3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.
- 3.2 Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.
- 3.3 Norma Oficial Mexicana NOM-008-SE-2021, Sistema general de unidades de medida.
- 3.4 Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- 3.5 Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA3-2012, Que establece las características mínimas de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada.
- 3.6 Norma Oficial Mexicana NOM-019-STPS-2011, Constitución, integración, organización y funcionamiento de las comisiones de seguridad e higiene.
- 3.7 Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.



3.8 Norma Oficial Mexicana NOM-027-SSA3-2013, Regulación de los servicios de salud. Que establece los criterios de funcionamiento y atención en los servicios de urgencias de los establecimientos para la atención médica.

3.9 Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano.

3.10 Norma Oficial Mexicana NOM-051-ZOO-1995, Trato humanitario en la movilización de animales.

3.11 Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

3.12 Norma Oficial Mexicana NOM-054-SEMARNAT-1993, Que establece el procedimiento para determinar la incompatibilidad entre dos o más residuos considerados como peligrosos por la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-1993.

3.13 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

3.14 Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

3.15 Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.

3.16 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.

3.17 Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT/SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental- Residuos peligrosos biológico-infecciosos-clasificación y especificaciones de manejo.

3.18 Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

3.19 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

4. Términos y Definiciones

4.1 Aditivo (excipiente), a toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

4.2 Alternativa farmacéutica, a los productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar del fármaco(s) o sustancia(s) activa(s) que pueden diferir en la forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas o cápsulas), en la forma química del fármaco o sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres). Estas alternativas farmacéuticas administran el mismo principio activo por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticas. Pueden o no ser bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes al producto de referencia.

4.3 Aseguramiento de calidad, al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.



4.4 Autoridad Listada por la OMS (WLA), es una Autoridad Reguladora (AR) o un Sistema Regulador Regional (SRR), que cumple con todos los indicadores y requisitos relevantes especificados por la OMS para la capacidad reguladora, tal como se define mediante un proceso establecido de evaluación comparativa y del desempeño.

4.5 Biodisponibilidad, a la velocidad y cantidad con la que el fármaco se absorbe a la circulación sistémica después de la administración de un medicamento.

4.6 Biodisponibilidad comparativa, a la relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular.

4.7 Bioequivalencia, a la biodisponibilidad comparativa (velocidad y cantidad absorbida) entre dos productos después de la administración de la misma dosis molar se encuentra dentro de los límites preestablecidos.

4.8 Bioexención, es la posibilidad de eximir de los estudios de bioequivalencia *in vivo* para formas farmacéuticas por vía oral de liberación inmediata, mediante pruebas realizadas en condiciones *in vitro*.

4.9 Bracketing, a la estrategia de diseño experimental utilizada en estudios de intercambiabilidad en la cual solo se realiza estudios de bioequivalencia para ciertas concentraciones representativas del medicamento (usualmente la concentración más baja y más alta), con el fin de interpolar los resultados obtenidos a las concentraciones intermedias con estudios de perfil de disolución comparativos, siempre que exista una proporcionalidad cualitativa y cuantitativa entre las formulaciones evaluadas.

4.10 Buenas Prácticas Clínicas, al estándar internacional de calidad que rige de forma sistemática a los estudios clínicos para que su diseño, conducción, ejecución, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte final, garanticen que los derechos, la seguridad, el bienestar y la confidencialidad de las y los participantes humanos en la investigación han sido respetados y protegidos; además, que los datos generados y los resultados informados son verdaderos y precisos.

4.11 Buenas Prácticas de Laboratorio, al conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

4.12 Calibración, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

4.13 Certificado de análisis, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

4.14 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, al documento emitido por la autoridad sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

4.15 Combinación a Dosis Fija, a los medicamentos que combinan dos o más fármacos en una única forma farmacéutica. Las formulaciones en la CDF deben estar sustentadas en evidencia



científica que respalde su eficacia y seguridad y que los fármacos incluidos actúen mediante mecanismos complementarios sin aumentar la toxicidad.

4.16 Consultorio, al área con equipo, mobiliario e instrumental médico destinada exclusivamente al desarrollo de los procedimientos para la realización del estudio clínico, la entrevista del sujeto de investigación y su exploración física, sin el propósito de prestar servicios de atención médica.

4.17 Control de calidad, a un sistema de actividades operacionales rutinarias puestas en el lugar donde se desarrollan los procesos para identificar y corregir las desviaciones de los requisitos establecidos.

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

4.19 Cromatograma o espectrograma, a la figura gráfica de la respuesta analítica derivada de la aplicación de la técnica y el método analítico correspondiente.

4.20 Curva de calibración, a la relación entre la respuesta del instrumento y la concentración del analito en los estándares de calibración dentro de un intervalo definido.

4.21 Denominación Común Internacional, al nombre que identifica una sustancia farmacéutica o principio activo farmacéutico mediante un nombre único que es reconocido a nivel mundial y es de dominio público.

4.22 Dispositivos de hundimiento (sinkers), a los dispositivos de material no reactivo usualmente en forma de espiral o canastilla, empleados en estudios de disolución con el fin de mantener sumergida la forma farmacéutica cuando ésta tiende a flotar, asegurando condiciones hidrodinámicas constantes. Su uso debe estar debidamente justificado y no debe interferir con el proceso de disolución.

4.23 Efecto de acarreo, al efecto generado por la aparición o aumento de la señal del analito o estándar interno causado por la contaminación de muestras anteriores.

4.24 Eficacia, al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado.

4.25 Entrecruzamiento (cross-linking), a la formación de enlaces químicos irreversibles (enlaces covalentes) entre cadenas poliméricas (principalmente gelatina) y fármacos u otras sustancias de la formulación, creando una estructura de red. Este proceso impide o retrasa la disolución del principio activo de la forma farmacéutica.

4.26 Equivalencia terapéutica, a los dos productos farmacéuticos que se consideran equivalentes terapéuticos si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y, tras administrarse en la misma dosis molar, sus efectos, tanto en eficacia como en seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administran a los pacientes por la misma vía y bajo las condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede demostrarse mediante estudios adecuados de equivalencia, tales como estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*.

4.27 Equivalente farmacéutico, a los productos que son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de los mismos principios activos, en la misma forma farmacéutica, si cumplen con estándares comparables y si están destinados a administrarse por la misma vía. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que



diferencias en los excipientes y/o en el proceso de fabricación, así como otras variables, pueden generar diferencias en el desempeño del producto.

4.28 Estabilidad, a la capacidad de un fármaco, biofármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

4.29 Estabilidad a largo plazo, a la propiedad del compuesto por analizar en una matriz biológica, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta el análisis de todas las muestras, así como reanálisis (en caso de realizarse este último).

4.30 Estudio de bioequivalencia, a los estudios que comparan directamente el medicamento de prueba con el medicamento de referencia en seres humanos, cuyo objetivo principal es evaluar la biodisponibilidad o bioequivalencia; para fines del presente proyecto de norma, todos los estudios de bioequivalencia corresponden a un estudio pivotal.

4.31 Estudio piloto, en el contexto de estudios de bioequivalencia, permite estimar la variabilidad farmacocinética, afinar el esquema de muestreo, validar los métodos bioanalíticos y determinar si el diseño propuesto (por ejemplo, dosis, condiciones de ayuno o alimentación, y tiempo de lavado) es adecuado. Habitualmente los estudios pilotos se realizan con un tamaño de muestra mínimo de 8 sujetos evaluables, el cual estará definido con base en el objetivo del estudio.

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

4.33 Exención, al término utilizado para eximir de un estudio de bioequivalencia a otras concentraciones de un medicamento de prueba que demostró ser bioequivalente con el medicamento de referencia, empleando un estudio comparativo *in vitro*.

4.34 Expediente clínico, al conjunto único de información y datos personales de un paciente, que se integra dentro de todo tipo de establecimiento para la atención médica, ya sea público, social o privado, el cual, consta de documentos escritos, gráficos, imagenológicos, electrónicos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos, magneto-ópticos y de cualquier otra índole, en los cuales, el personal de salud deberá hacer los registros, anotaciones, en su caso, constancias y certificaciones correspondientes a su intervención en la atención médica del paciente, con apego a las disposiciones jurídicas aplicables.

4.35 Farmacocinética lineal, se considera que un fármaco presenta una farmacocinética lineal cuando el incremento en las concentraciones es proporcional a la dosis administrada. Una forma de evaluarla es mediante la comparación en las áreas bajo la curva normalizadas por la dosis, en la que no deberá existir una diferencia mayor al 25%.

4.36 Formato de reporte de caso, a un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información requerida del sujeto de investigación a ser reportada al patrocinador.

4.37 Gestión de calidad, a las actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización en lo relativo a la calidad y que está conformada por cuatro elementos: planificación, control, aseguramiento y mejora continua de la calidad.

4.38 Instalación, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.



4.39 Intercambiabilidad, a la capacidad de sustituir el medicamento de referencia por un medicamento genérico, sin que esto afecte la calidad, seguridad o eficacia del tratamiento para el paciente.

4.40 Intervalo de trabajo, es el rango de concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método analítico es preciso, exacto y lineal.

4.41 Institución o Establecimiento de Investigación, a la todo aquel lugar donde se proporcionen servicios de atención médica, perteneciente a los sectores público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, que pueda efectuar actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación, dirigidas a mantener o reintegrar el estado de salud de las personas, y adicionalmente podrán llevar a cabo actividades de formación y desarrollo de personal para la salud, así como de investigación en seres humanos.

4.42 Linealidad, a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

4.43 Límite inferior de cuantificación de la curva de calibración, a la concentración más baja del analito que puede medirse cumpliendo con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

4.44 Límite superior de cuantificación de la curva de calibración, a la concentración más alta del analito que puede medirse con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

4.45 Lote, a la cantidad de un fármaco o un medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

4.46 Lote de producción, es la cantidad de unidades producidas en un solo ciclo de fabricación y destinado para comercialización.

4.47 Lote piloto, al elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas deberá corresponder al menos al 10% del lote de producción o 100,000 tabletas o cápsulas; en el caso de otras formas farmacéuticas se presentará justificación técnica de su tamaño.

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

4.49 Matriz biológica, al material de origen biológico en el cual se encuentra el analito o fármaco de interés.

4.50 Medicamento de prueba, al medicamento proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-vigente, y que cumpla con los estándares de calidad oficiales establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

4.51 Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en la normatividad.



- 4.52 Mejora de la calidad**, a incrementar la capacidad de cumplir con los requisitos establecidos.
- 4.53 Muestra blanco**, a la matriz biológica sin la adición del analito o sustancia de interés y sin el estándar interno.
- 4.54 Muestra cero**, a la matriz biológica con la adición del estándar interno.
- 4.55 Muestras control**, a las muestras de matriz adicionada con el analito en concentración específica usada para validar y monitorear el desempeño de un método analítico.
- 4.56 Muestra control baja**, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración equivalente hasta 3 veces el límite inferior de cuantificación.
- 4.57 Muestra control media**, a la muestra de la matriz adicionada del analito en concentración entre 30 y 50% del intervalo de trabajo.
- 4.58 Muestra control alta**, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración entre el 75-85% de la concentración del límite superior de cuantificación.
- 4.59 Muestra control diluida**, a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración mayor al límite superior de cuantificación de la curva de calibración, que se diluye con matriz exenta del analito a una concentración dentro del intervalo de la curva de calibración.
- 4.60 Patrocinador**, a la persona física o moral que acepta responsabilidades que se expresan por escrito, para participar y financiar total o parcialmente un proyecto o protocolo de investigación.
- 4.61 Placebo**, a la muestra que contiene todos los componentes de un producto a excepción del fármaco.
- 4.62 Perfil de disolución**, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.
- 4.63 Precisión**, al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea; se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.
- 4.64 Productos bioequivalentes**, a los equivalentes o alternativas farmacéuticas en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.
- 4.65 Proporcionalidad de fórmulas**, a la relación constante entre el fármaco y los excipientes dentro de una formulación con distintas dosis y misma forma farmacéutica.
- 4.66 Protocolo**, al documento que describe el objetivo(s), justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes.
- 4.67 Protocolo de validación**, al documento donde se definen y describen las pruebas, criterios y procedimientos para realizar y demostrar que un método analítico cumple con lo establecido.
- 4.68 Repetibilidad**, a la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo.
- 4.69 Reproducibilidad**, a la precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos.



4.70 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, con base en la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se clasifica en:

Clase 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Clase 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

Clase 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

Clase 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

4.71 Seguridad, a la valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

4.72 Selectividad, a la capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra.

4.73 Sistema de gestión, a la estructura aprobada para la gestión y mejora continua de las políticas, procedimientos y procesos de la organización.

4.74 Sistema de Gestión de Calidad, al conjunto de actividades coordinadas para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.

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

4.76 Sujeto de investigación, al individuo que otorga su consentimiento informado por sí mismo o por conducto de su representante legal, para que en su persona sean practicados determinados procedimientos con fines de investigación para la salud en seres humanos. Los términos “sujeto de investigación”, “participante del estudio” y “participante”, son sinónimos.

4.77 Tercero Autorizado, a la persona física o moral autorizada para emitir resultados respecto de pruebas analíticas o estudios realizados, en cumplimiento a las disposiciones sanitarias aplicables.

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

4.79 Unidades analíticas, a aquellas que cuentan con la capacidad para implementar el proceso analítico de acuerdo a la presente norma.

4.80 Unidades clínicas, a aquellas que cuentan con la capacidad instalada para implementar el proceso clínico de acuerdo a la presente norma.

4.81 Verificación, a la constatación ocular o comprobación mediante muestreo, medición, pruebas de laboratorio, o examen de documentos que se realizan para evaluar la conformidad en un momento determinado.

4.82 Verificación del sistema, a la comprobación de que el sistema analítico opera con base en criterios preestablecidos, que permiten asegurar su desempeño óptimo.

5. Símbolos y abreviaturas

Cuando en este Proyecto de Norma se haga referencia a los siguientes símbolos y abreviaturas, se entenderá por:



°	Grado Celsius.
±	Más, menos.
%	Por ciento.
<	Menor que.
≤	Menor o igual que.
>	Mayor que.
≥	Mayor o igual que.
μm	Micrómetro.
% desv	Por ciento de la desviación relativa.
ABC	Área bajo la curva.
ABC _{0-∞}	Área bajo la curva de concentración sérica, plasmática o en sangre total extrapolada a infinito.
ABC _{0-t}	Área bajo la curva de concentración sérica, plasmática o en sangre total desde la administración hasta el tiempo t.
ABC _{0-tau}	Área bajo la curva de concentración sérica, plasmática o en sangre total desde la administración hasta tiempo infinito.
ABC ₀₋₇₂	Área Bajo la Curva de 0 a 72 horas de muestreo en estudios truncados.
Add-on	Estudio secuencial en dos etapas.
ANOVA	Análisis de varianza.
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
BPC	Buenas Prácticas Clínicas.
BPD	Buenas Prácticas de Documentación.
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
CONBIOÉTICA	Comisión Nacional de Bioética.
Cav _{ee}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total promedio al estado estacionario.
CCAYAC	Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.
CDF	Combinación a Dosis Fija.
C _{máx}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total máxima.
C _{máx_{ee}}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total máxima en estado estacionario.
C _{mín}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total mínima.
C _{mín_{ee}}	Concentración sérica, plasmática o en sangre total mínima en estado estacionario.
CI	Depuración o aclaramiento.
CME	Cuadrado Medio del Error.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
CV%	Coeficiente de variación.
DCI	Denominación Común Internacional.
dL	Decilitro.
EI	Estándar interno.
f ₂	Factor de similitud.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.



FMN	Factor Matriz Normalizado.
h	hora.
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución.
ICH	Consejo Internacional para la Armonización de los Requerimientos Técnicos de Productos de Uso Humano.
IPP	Información para prescribir.
ISR	Reanálisis de muestras procesadas.
K_e	Constante de eliminación.
kg/m^2	Kilogramo por metro cuadrado.
LC-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas.
LC-MS	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas/masas.
LIC	Límite inferior de cuantificación de la curva de calibración.
LSC	Límite superior de cuantificación de la curva de calibración.
Log-terminal	Fase terminal para obtener la constante de velocidad de eliminación.
m/s	Metro sobre segundo.
m^3	Metro cúbico.
MC	Muestra control.
MCA	Muestra control alta.
MCB	Muestra control baja.
MCD	Muestra control diluida.
MCM	Muestra control media.
mg	Miligramo.
mL	Mililitro.
mm	Milímetro.
NOM	Norma Oficial Mexicana.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
pH	Potencial de hidrógeno.
PK/PD	Farmacocinética/farmacodinamia.
PNO	Procedimiento normalizado de operación.
r	Coeficiente de correlación.
r^2	Coeficiente de determinación.
RPBI	Residuos Peligros Biológico-Infecciosos.
rpm	Revoluciones por minuto.
s	Segundo.
SGC	Sistema de Gestión de Calidad.
$t_{1/2}$	Vida media de eliminación.
$t_{\text{máx}}$	Tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima desde la administración del medicamento.
$t_{\text{máx,ee}}$	Tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima en estado estacionario.
TMR	Tiempo medio de residencia.
UV	Ultravioleta.
Vd	Volumen aparente de distribución.



VHC	Virus de la Hepatitis C.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
Swr	Desviación estándar intrasujeto.

6. Criterios y requisitos generales de los estudios de intercambiabilidad (bioequivalencia, biodisponibilidad comparativa, bioexención basada en el SCB y estudios de perfiles de disolución comparativos) y lugares de realización.

6.1 Pruebas de Intercambiabilidad mediante estudios de perfiles de disolución comparativos (*in vitro*) o estudios de bioequivalencia (*in vivo*).

6.1.1 El tipo de prueba que se deberá realizar para demostrar la intercambiabilidad deberá corresponder con aquellas determinadas mediante disposiciones de carácter general publicadas en el Diario Oficial de la Federación a las que hace referencia el artículo 73 del Reglamento.

6.1.2 Las pruebas de intercambiabilidad, que se realicen en seres humanos, se podrán llevar a cabo en sujetos de investigación, acorde a las características de los fármacos a evaluar y a las recomendaciones de la Secretaría.

6.1.3 Para los medicamentos de prueba en combinación de dosis fija que contengan más de un fármaco, se deberá realizar la prueba de intercambiabilidad para cada uno de ellos, conforme a lo establecido en el inciso 6.1.1 del presente proyecto de norma.

6.2 Lugares donde se realizan los estudios de intercambiabilidad.

6.2.1 Nacional.

6.2.1.1 Los estudios de intercambiabilidad realizados en territorio nacional deberán llevarse a cabo en unidades Terceros Autorizados y conducirse conforme lo establecido en este proyecto de norma.

6.2.2 Extranjero.

6.2.2.1 Los estudios de intercambiabilidad realizados en otro país podrán ser aceptados para medicamentos de fabricación extranjera, siempre que cumplan con los criterios y requisitos establecidos en este proyecto de norma.

6.2.2.2 Los lugares donde se realizaron los estudios de intercambiabilidad deben contar con una licencia, certificado o documento equivalente, vigente en la fecha en que se realizó el estudio, emitido por la autoridad regulatoria en materia de salud.

6.2.2.3 Los estudios de intercambiabilidad no deben tener más de 5 años de haberse realizado al momento del sometimiento de la solicitud del registro sanitario.

6.2.2.4 La autorización señalada en el inciso anterior, debe ser emitida por una Autoridad Reguladora Listada por la OMS (WLA), publicado en el sitio web de la OMS.

6.2.2.5 Los sitios de investigación deben contar con una certificación o reconocimiento emitido por una Autoridad Reguladora Listada por la OMS (WLA), publicado en el sitio web de la OMS.



6.3 Medicamentos en estudio.

6.3.1 Medicamentos de referencia.

6.3.1.1 El medicamento de referencia utilizado en el estudio debe ser el designado por la COFEPRIS y será seleccionado conforme a las guías de criterios para la determinación de los medicamentos que serán considerados como Medicamentos de referencia que se encuentran disponibles a través del medio de difusión oficial que la autoridad determine en <https://www.gob.mx/cofepris>.

6.3.1.2 El medicamento de referencia utilizado en el estudio debe ser aquel designado por COFEPRIS y estar definido en el protocolo clínico autorizado por dicha autoridad. En caso de que dicho medicamento no se comercialice en territorio nacional, podrá emplearse uno designado por agencias reguladoras reconocidas por COFEPRIS, siempre que esté especificado en el protocolo clínico correspondiente.

6.3.1.3 El medicamento de referencia utilizado en estudios de intercambiabilidad de medicamentos de fabricación extranjera, cuyos informes provengan de sitios ubicados en el extranjero (ver inciso 6.2.2), deberá ser, en primera instancia, el designado por COFEPRIS (<https://www.gob.mx/cofepris>). En su defecto, podrá utilizarse el medicamento designado por una Autoridad Reguladora listada por la OMS (WLA), publicado en el sitio web de la OMS.

6.3.1.4 El medicamento de referencia deberá ser adquirido por el patrocinador o por el Tercero Autorizado en su empaque primario y secundario original. Para fines de trazabilidad del origen del producto, deberá anexarse el comprobante de adquisición correspondiente.

6.3.2 Medicamento de prueba.

6.3.2.1 El medicamento de prueba utilizado en el estudio debe ser de un lote piloto o lote de producción, fabricado bajo condiciones de buenas prácticas de fabricación y que sea representativo del producto que se comercializará. Lo anterior debe ser demostrado por el solicitante.

6.3.2.2 El fabricante del medicamento de prueba debe proporcionar certificado de Buenas Prácticas de Fabricación, de acuerdo con la NOM-059-SSA1 vigente (véase el punto 3.12 del capítulo de referencias) o su equivalente para fabricantes extranjeros.

6.3.2.3 Cuando el tamaño del lote del medicamento empleado en el estudio de intercambiabilidad corresponda a un lote piloto, el solicitante deberá realizar un estudio comparativo de perfil de disolución con el medicamento de referencia.

6.3.3 Criterios que deben de cumplir los medicamentos en estudio.

6.3.3.1 La fecha de caducidad de los medicamentos en estudio para perfiles de disolución debe cubrir, al menos, el período de ejecución de la parte analítica, incluyendo las 12 unidades del medicamento de referencia y las 12 unidades del medicamento de prueba.



6.3.3.2 La fecha de caducidad de los medicamentos de prueba y medicamento de referencia para bioequivalencia debe cubrir, al menos, hasta la administración de los medicamentos a los sujetos de investigación en el último período establecido en el diseño del estudio.

6.3.3.3 La cantidad de medicamento de referencia y de medicamento de prueba proporcionada al Tercero Autorizado debe ser al menos el doble de la requerida para el estudio de intercambiabilidad; una mitad se empleará en el estudio y la otra parte se mantendrá en resguardo.

6.3.3.4 Los medicamentos en estudio deben contar con un certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento o por un laboratorio de pruebas Tercero Autorizado.

6.3.3.5 Las pruebas de calidad de los medicamentos en estudio y sus especificaciones deben corresponder a lo descrito en la FEUM, farmacopeas reconocidas internacionalmente o, en caso de no contar con una monografía compendiada en farmacopeas, deberá tener la validación completa de la metodología analítica.

6.3.3.6 La uniformidad del fármaco en las unidades de dosificación de los lotes utilizados en el estudio, debe determinarse mediante una técnica acorde al tipo de forma farmacéutica y cumplir con lo establecido en la sección de uniformidad de dosis de la FEUM o equivalente en farmacopeas reconocidas internacionalmente.

6.3.3.7 La prueba de valoración de los medicamentos en estudio debe cumplir con las especificaciones establecidas. La diferencia en el contenido del fármaco entre ambos medicamentos no debe ser mayor al 5%.

6.4 Selección de la concentración del medicamento para el estudio de Bioequivalencia.

6.4.1 En estudios de bioequivalencia, la concentración a emplear debe ser la más alta referida para el medicamento de referencia o de la cual se tenga intención de registro.

6.4.2 En estudios de bioequivalencia, cuando la concentración más alta referida para el medicamento de referencia sea susceptible de causar reacciones adversas conocidas que comprometan la integridad de los sujetos de investigación, se podrá emplear una dosis inferior a la máxima, previa justificación en el protocolo clínico.

6.5 Exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones.

6.5.1 Para llevar a cabo la exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones, se deberá demostrar que el perfil de disolución comparativa es similar entre el medicamento bioequivalente y el medicamento con la concentración a exentar, mismo que deberá ser realizado por un Tercero Autorizado en territorio nacional, o en el caso de medicamentos de fabricación extranjera, el perfil de disolución comparativa podrá realizarse por el fabricante del medicamento en el extranjero.

6.5.2 Cuando el medicamento de referencia esté disponible en más de una concentración de la misma forma farmacéutica, la conclusión favorable de la bioequivalencia puede extrapolarse a las otras concentraciones del medicamento de prueba, siempre que se cumplan los siguientes 2 aspectos:



6.5.2.1 Se considera que existe proporcionalidad en el contenido de los fármacos y aditivos en la fórmula cualicuantitativa con respecto al medicamento declarado bioequivalente. La proporcionalidad se determina según los siguientes criterios:

6.5.2.1.1 El o los fármacos, así como el o los aditivos, deben estar en la misma proporción en las diferentes concentraciones.

6.5.2.1.2 Los fármacos y aditivos no están exactamente en la misma proporción entre las diferentes dosis; sin embargo, la relación de los ingredientes activos con respecto al peso total de la forma farmacéutica puede variar hasta un 10 %, siempre que no afecte la velocidad de disolución del fármaco.

6.5.2.1.3 Para fármacos de alta potencia, en los que la cantidad presente en la forma farmacéutica es muy baja (menor a 10 mg) y el peso total de la forma de dosificación es el mismo en todas las dosis, se considera que existe proporcionalidad si la variación no excede el 10 % del peso total de la forma de dosificación.

6.5.2.1.4 En el caso de formulaciones de liberación inmediata, los componentes del recubrimiento, así como los colorantes, saborizantes y la tapa-cuerpo de la cápsula, no deben considerarse en los cálculos para establecer la proporcionalidad de las fórmulas.

6.5.2.2 Se deberá presentar evidencia científica suficiente para demostrar que el medicamento exhibe una farmacocinética lineal dentro del intervalo de concentraciones solicitadas.

6.6 Cuando el patrocinador opte por la realización de un estudio de bioexención basada en el SCB en lugar de un estudio de bioequivalencia, se debe cumplir con lo señalado en el Apéndice C Normativo.

6.7 Conclusión del estudio de intercambiabilidad.

6.7.1 La conclusión favorable de la prueba de intercambiabilidad se mantiene para los lotes posteriores al empleado en el estudio de acuerdo con la referencia normativa establecida en el inciso 3.12 de la presente proyecto de norma y no se presenten cambios mayores en la formulación, fórmula cuali-cuantitativa, fabricante del principio activo y del medicamento, en el proceso y sitio de fabricación que puedan modificar la biodisponibilidad del medicamento, en cuyo caso deberá presentar un nuevo estudio de intercambiabilidad.

7. Criterios y requisitos para la evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata o estudios de exención.

7.1 El equipo de disolución debe cumplir con las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 Disolución o MGA 0521 Liberación modificada de la edición vigente de la FEUM y sus suplementos u otras farmacopeas armonizadas reconocidas internacionalmente cuando el estudio se realice en el extranjero.



7.2 Estudios de perfiles de disolución comparativos como prueba de intercambiabilidad.

7.2.1 El método analítico empleado en el análisis de las muestras de los estudios de perfiles de disolución comparativo puede ser el descrito en la monografía compendiada en la FEUM, en farmacopeas reconocidas internacionalmente o un método desarrollado y validado internamente.

7.2.2 Todos los métodos analíticos empleados para la cuantificación de muestras provenientes de un estudio de perfiles de disolución comparativos deben ser validados por el Tercero Autorizado o por una entidad acreditada (para los estudios realizados en el extranjero) en el sitio de análisis. Las condiciones finales del método desarrollado, así como los parámetros de desempeño y especificaciones, deben establecerse en un protocolo de validación del método.

7.2.3 El intervalo de la curva de calibración debe ser lo suficientemente amplio para permitir la interpolación de la totalidad de las muestras del estudio de perfiles de disolución comparativo, considerando la concentración de los medicamentos en estudio.

7.2.4 Los resultados de la validación del método analítico deben incluirse en un informe de validación, estudio acorde el Apéndice B Normativo, el cual debe estar disponible antes del inicio del estudio de perfiles de disolución comparativo.

7.2.5 Las condiciones aplicables a la prueba de disolución tipo B (realizada en un solo medio) deberán corresponder a las establecidas en la FEUM y sus suplementos vigentes, farmacopeas reconocidas internacionalmente o método desarrollado y validado internamente. La selección de las condiciones desarrolla internamente o de la bibliografía internacional científicamente reconocida debe incluir la justificación técnica correspondientes con una evaluación de la calidad de la información.

7.2.6 Las condiciones de la prueba tipo B*** (tres medios de disolución) son las siguientes: el aparato 1 (canastilla) debe operar a 100 rpm, y el aparato 2 (paletas) debe operar a una velocidad de 50 rpm, con un volumen de disolución del medio de 900mL o menos, los medios de disolución a emplear son los siguientes:

7.2.6.1 La solución de ácido clorhídrico, con pH ajustado a 1.2, o bien el fluido gástrico simulado sin enzima.

7.2.6.2 Solución amortiguadora de acetatos a pH 4.5.

7.2.6.3 Solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.

7.2.7 En el caso de cápsulas de gelatina en los que se ha demostrado la reticulación “crosslinking”, el uso de enzimas puede ser aceptable, si está debidamente justificado, el informe debe incluir todos los resultados experimentales.

7.2.8 En estudios que utilicen el aparato 2 (paletas) a 50 rpm y presenten resultados con alta variabilidad por la formación de conos, tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba, se recomienda utilizar el aparato de paleta hasta 75 rpm o canastilla a



100 rpm, o en su caso utilizar “sinkers”, el informe debe incluir todos los resultados experimentales.

7.2.9 Realizar los perfiles de disolución comparativos con 12 unidades tanto del medicamento de referencia como del medicamento de prueba, en cada uno de los medios de disolución.

7.2.10 Los estudios de perfiles de disolución comparativos para formulaciones de liberación inmediata deben considerar 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar adecuadamente la curva ascendente y la fase de meseta. De estos, al menos dos deben corresponder a la meseta de la curva, y los tres restantes a la parte ascendente y al punto de inicio de la meseta. En los casos de medicamentos de muy rápida disolución no será necesario caracterizar la fase ascendente.

7.2.11 El volumen extraído puede o no ser reemplazado; cuando no se reemplace, no se debe extraer más del 10% del volumen total del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo del porcentaje disuelto, debe considerarse el volumen de la alícuota extraído en cada tiempo de muestreo.

7.2.12 Las muestras del estudio de perfiles de disolución comparativos deben ser analizadas mediante interpolación en una curva de calibración utilizando el estándar de referencia del principio activo a cuantificar de preparación reciente. Como disolvente, se debe emplear el medio de disolución.

7.2.13 Los resultados del estudio deben ser integrados en el informe del estudio acorde al Apéndice B Normativo.

7.3 Perfil de disolución para exención.

7.3.1 La conclusión favorable de la concentración evaluada en el estudio de bioequivalencia puede extrapolarse a otras concentraciones del medicamento de prueba, siempre que estas estén referidas para el medicamento de referencia (inciso 6.4 de este proyecto de norma).

7.3.2 Los estudios de perfiles de disolución comparativos se deben realizar entre la concentración del medicamento de prueba que demostró bioequivalencia y la concentración del medicamento de prueba que se solicita exentar. Todas las concentraciones por exentar deben compararse contra el medicamento de prueba que demostró ser bioequivalente en el estudio de bioequivalencia.

7.3.3 Las condiciones aplicables a la prueba de disolución deberán corresponder a las establecidas en la FEUM y sus suplementos vigentes, farmacopeas reconocidas internacionalmente o método desarrollado y validado internamente. Alternativamente, se podrán emplear condiciones documentadas en bibliografía científica internacional de reconocido prestigio, siempre que se justifique su selección con base en principios científicos y se demuestre su confiabilidad mediante criterios definidos para evaluar la calidad y validez de los datos, considerando lo siguiente:



7.3.3.1 Discusión sobre la relevancia fisiológica del medio de disolución, el cual debe seleccionarse con base en las características del tracto gastrointestinal humano, de acuerdo con guías internacionales (OMS, ICH, FDA).

7.3.3.2 Las condiciones experimentales (aparato de disolución, medio de disolución, volumen, temperatura, velocidad de agitación) deben estar claramente especificadas y justificadas, en función del tipo de producto y su comportamiento en la prueba de disolución.

7.3.3.3 Los tiempos de muestreo deben ser suficientes para caracterizar tanto la fase ascendente como la meseta del perfil de disolución.

7.3.3.4 El perfil de disolución debe realizarse con 12 unidades de cada medicamento en evaluación.

7.3.3.5 Deberá contener el análisis de los resultados incluyendo estadísticos descriptivos, así como el perfil promedio comparativo.

7.3.3.6 Deberá contener los resultados de la evaluación de similitud entre los perfiles de disolución de los medicamentos evaluados, preferentemente mediante el cálculo del factor de similitud (f_2). En caso de utilizarse otro método estadístico, éste deberá estar debidamente justificado y sustentado con base científica.

7.3.3.7 La autoridad sanitaria evaluará cada caso individualmente para emitir su opinión.

7.3.4 Cuando un medicamento se presenta en más de dos concentraciones con desviaciones en la composición cuali-cuantitativa de los excipientes, podrá aceptarse el uso de interpolación de la bioequivalencia por extremos (bracketing) si las dos concentraciones elegidas representan los extremos de variación en la formulación, de forma que cualquier diferencia en la composición de las concentraciones restantes quede razonablemente cubierta por los estudios de bioequivalencia realizados, esta estrategia quedará respaldada por una justificación científica y técnica que incluya:

7.3.4.1 Que el fármaco presente farmacocinética lineal.

7.3.4.2 Mantenimiento de la fórmula cualitativa.

7.3.4.3 Análisis del impacto de excipientes críticos sobre la liberación.

7.3.5 La interpolación de la bioequivalencia por extremos (bracketing) no será aplicable cuando:

7.3.5.1.1 Las formulaciones intermedias incluyan excipientes funcionales que alteren significativamente el comportamiento biofarmacéutico.

7.3.5.1.2 Existan cambios cualitativos en los excipientes entre concentraciones.

7.3.5.1.3 El principio activo presente problemas de solubilidad o disolución que aumenten la sensibilidad del sistema.

7.3.6 La autoridad sanitaria evaluará caso a caso. En ausencia de farmacocinética lineal o cuando existan diferencias significativas en la formulación o el desempeño farmacéutico, no



será aceptable aplicar esta estrategia, y se requerirá evaluación independiente de cada concentración.

7.4 Validación del método analítico para cuantificar el (los) fármaco(s) disuelto(s).

7.4.1 La validación del método debe estar descrita en un protocolo, aprobado por el responsable del área analítica, el método analítico para cuantificar muestras de los perfiles de disolución, debe cumplir al menos con los siguientes:

7.4.1.1 Parámetros de validación con el fármaco.

7.4.1.1.1 Linealidad. Preparar una curva, por triplicado, al menos con 5 puntos de concentración, sin incluir el punto cero.

Coeficiente de correlación (r) > 0.99, error relativo debido a la regresión no mayor que el 2 %.

7.4.1.1.2 Precisión. Con los datos de linealidad del sistema calcular el CV% del factor de respuesta.

CV% del factor de respuesta menor o igual al 2 %.

7.4.1.1.3 Estabilidad de la muestra. Determinar las condiciones de temperatura (al menos temperatura ambiente, temperatura del medio disolución) y tiempo (al menos la duración del estudio de perfil de disolución), entre otros, en las que el compuesto permanezca estable en el medio de disolución.

La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3 %.

7.4.1.1.4 Influencia del filtro. Determinar que no exista adherencia del fármaco al filtro.

La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

7.4.1.2 Parámetros de validación con el medicamento. Validar el método, tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia.

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

7.4.1.2.2 Exactitud. Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad, el cual no debe variar en más del 3 % con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

7.4.1.2.3 Precisión.

7.4.1.2.3.1 Repetibilidad. Con los datos de exactitud del método, calcular el CV% del porcentaje cuantificado.

El CV% del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3 %.

7.4.1.2.3.2 Reproducibilidad. En caso de que participen dos o más analistas evaluar su efecto en la precisión del método. Para cada condición de interés analizar, como indica el método



propuesto, una muestra homogénea de la disolución del producto, por triplicado y calcular el porcentaje cuantificado.

El CV% global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3 %.

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

7.5 Evaluación de perfiles de disolución comparativos.

7.5.1 La comparación de los perfiles de disolución se realizará considerando la concentración disuelta, expresada como porcentaje disuelto, calculado con respecto a la concentración nominal del fármaco declarado en el empaque.

7.5.2 Se deben incluir los datos de estadística descriptiva para ambos medicamentos. Para cada tiempo de muestreo, se debe reportar la cantidad disuelta individual, la promedio, los valores mínimo y máximo, y el coeficiente de variación.

7.5.3 Incluir una gráfica de la cantidad disuelta, expresada en porcentaje respecto al tiempo, para las 12 unidades del medicamento de referencia y las 12 unidades del medicamento de prueba. Además, incluir una gráfica comparativa del promedio de ambos medicamentos con su respectiva desviación estándar.

7.5.4 Cuando corresponda, la comparación de los perfiles de disolución se debe realizar utilizando la ecuación del factor de similitud (f_2), según la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2}} \times 100 \right\}$$

En esta ecuación:

n = número de tiempos de muestreo considerados en el cálculo.

R_t = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i -ésimo tiempo de muestreo.

P_t = Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i -ésimo tiempo de muestreo.

7.5.5 La evaluación del factor de similitud se basa en las siguientes condiciones:

7.5.5.1 Los tiempos de muestreo deben ser iguales para ambos medicamentos en estudio.

7.5.5.2 Se deben considerar al menos tres tiempos de muestreo (excluyendo el tiempo cero) y, como máximo, el tiempo en el que el medicamento de referencia alcance un porcentaje de fármaco disuelto promedio ≥ 85 %



7.5.5.3 El coeficiente de variación para el primer tiempo de muestreo de ambos medicamentos debe ser inferior al 20 %, y para los tiempos de muestreo restantes considerados en el cálculo, debe ser inferior al 10 %.

7.5.5.4 Un valor de f_2 entre 50 y 100 sugiere que la diferencia en el promedio de la cantidad disuelta entre el medicamento de referencia y el medicamento de prueba es inferior al 10 % en los tiempos de muestreo considerados en el cálculo. Esto indica que ambos perfiles de disolución son similares.

7.5.5.5 La evaluación del factor de similitud en medicamentos sujetos a la prueba B*** (tres medios de disolución) no requiere demostrar que ambos medicamentos hayan alcanzado un porcentaje del fármaco disuelto promedio superior al 85 %. Sin embargo, se debe demostrar la similitud entre ambos perfiles de disolución.

7.5.5.6 Si en ambos medicamentos en estudio se disuelve el 85 % o más del fármaco en 15 minutos o menos, los perfiles de disolución pueden considerarse similares sin necesidad de una evaluación matemática adicional. En este caso, los medicamentos se reconocen como de muy rápida disolución.

7.5.5.7 Si el coeficiente de variación para el primer tiempo de muestreo de cualquiera de los medicamentos es superior al 20 %, o mayor al 10 % para el resto de los tiempos de muestreo, no se podrá considerar el uso de la prueba de f_2 . En este caso, se puede emplear alguno de los siguientes métodos estadísticos alternativos: método *bootstrap* para f_2 , procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo, un enfoque dependiente de modelo, considerando una diferencia no mayor al 10 %. La comparación se debe realizar desde el primer tiempo de muestreo y como máximo, el tiempo en el que el medicamento de referencia alcance un porcentaje de fármaco disuelto promedio ≥ 85 %.

7.6 Documentos del estudio.

7.6.1 Antes de la ejecución del estudio comparativo de perfiles de disolución por el Tercero Autorizado o en el extranjero por el establecimiento que realice el estudio para el caso de medicamentos de fabricación extranjera, se debe elaborar el protocolo del estudio conforme a lo descrito en el Apéndice A Normativo. Este documento debe contar con las firmas de autorización correspondientes y el visto bueno del patrocinador, según aplique.

7.6.2 Los resultados del estudio deben ser integrados en el informe del estudio acorde el Apéndice B Normativo.

8. Criterios y requisitos generales para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia) en humanos.

8.1 Los estudios clínicos nacionales deben llevarse a cabo conforme a lo establecido en la LGS, en el Reglamento, en las Normas Oficiales Mexicanas (ver capítulo de referencias), en lo dispuesto por la CONBIOÉTICA, en las BPC, en las Buenas Prácticas de Documentación y en las demás disposiciones jurídicas aplicables. Los estudios clínicos del extranjero deben llevarse a



cabo conforme a los requisitos o lineamientos de las agencias regulatorias de alta exigencia reconocidos por COFEPRIS.

8.2 Cada protocolo de un estudio clínico en territorio nacional debe ser previamente evaluado, y contar con el dictamen favorable, por los Comités correspondientes, así como autorizado por la COFEPRIS. Los protocolos de un estudio clínico realizados en el extranjero, deben ser previamente evaluados y dictaminados por el Comité o equivalente y por una agencia reguladora exigente cuando la legislación del país de origen así lo indique.

8.3 El protocolo debe contener lo indicado en el Apéndice D Normativo.

8.4 Requisitos a considerar en el Protocolo del estudio clínico de bioequivalencia.

8.4.1 A petición del patrocinador, se podrá realizar un estudio piloto con fines exploratorios antes de proceder con un estudio completo de bioequivalencia, el tamaño de muestra estará definido con base en el objetivo del estudio y no podrá ser menor de 8 sujetos evaluables de investigación.

8.4.2 Un estudio piloto no puede emplearse para dictaminar la bioequivalencia.

8.4.3 Diseño experimental.

8.4.3.1 El diseño del estudio pivotal de bioequivalencia debe ser realizado de tal manera que el efecto de la formulación pueda ser distinguido de otros efectos y debe estar previamente establecido y justificado científicamente en el protocolo clínico.

8.4.3.2 El diseño cruzado común con dos periodos en dos secuencias (2×2) es el método preferente para la detección de diferencias entre formulaciones. Su sensibilidad superior radica en que cada sujeto sirve como su propio control, lo que minimiza la variabilidad intrasujeto en el análisis. En consecuencia, se recomienda que los estudios se realicen empleando un diseño cruzado. En situaciones donde este diseño no sea factible, se podrán considerar otros diseños de estudio, siempre que su selección y justificación queden debidamente documentadas en el protocolo.

8.4.3.3 En todos los estudios de bioequivalencia, independientemente del diseño seleccionado (cruzado, paralelo, replicado, multigrupo, entre otros), los sujetos deben ser asignados al azar a las diferentes secuencias de tratamiento, esto tiene como objetivo minimizar el sesgo sistemático, distribuir equilibradamente las variables que puedan influir en la respuesta farmacocinética, y asegurar la validez estadística del estudio.

8.4.3.4 El diseño del estudio clínico de bioequivalencia debe basarse en el análisis del fármaco inalterado, a menos que su cuantificación no sea posible debido a limitaciones analíticas, una biotransformación rápida o necesidades específicas del estudio. En tales casos, debe incluirse una justificación científica adecuada en el protocolo del estudio clínico correspondiente para el (los) analito (s) que se evaluarán.



8.4.3.5 El diseño del estudio clínico de bioequivalencia debe ser realizado de tal manera que el efecto de la formulación pueda ser distinguido de otros efectos y debe estar previamente establecido y justificado científicamente en el protocolo.

8.4.3.6 Los estudios podrán realizarse mediante un diseño cruzado, cuando esto no sea posible pueden elegirse otros diseños cuyo empleo debe justificarse científicamente en el protocolo.

8.4.3.7 Se pueden aplicar diseños alternativos, como:

8.4.3.7.1 Diseño en paralelo. Si el diseño cruzado (incluso con muestreo truncado) es impráctico o inviable debido a una vida media de eliminación extremadamente larga que haría imposible un periodo de lavado aceptable, o bien, si la exposición repetida al fármaco en un diseño cruzado no es ética o segura para sujetos sanos, un diseño paralelo donde cada sujeto recibe solo una dosis es preferible, y debe ser debidamente justificado en el protocolo del estudio.

8.4.3.7.2 Diseño cruzado o paralelo con muestreo truncado a 72 h. Para fármacos con vidas medias de eliminación prolongadas (≥ 24 horas), se puede usar un diseño cruzado o paralelo con muestreo truncado a 72 horas. Este enfoque elegible porque la mayor parte de la absorción y exposición sistémica relevante para la bioequivalencia suele ocurrir dentro de las primeras 72 horas. Los tiempos de recolección de muestras deben ser adecuados para garantizar que se complete el tránsito gastrointestinal del medicamento y su absorción.

8.4.3.7.3 Diseños cruzados replicados (parcial o totalmente replicado) para fármacos que presentan una alta variabilidad intrasujeto ($CV \text{ intrasujeto} \geq 30 \%$), es factible emplear la bioequivalencia promedio escalada a la referencia, si se utiliza este método se debe incluir evidencia de una alta variabilidad en el parámetro farmacocinético de $C_{m\acute{a}x}$.

8.4.3.7.4 Un diseño cruzado de orden superior que aplica cuando el número de secuencias o el número de periodos es mayor al número de tratamientos a comparar.

8.4.3.7.5 Diseño en Bloques. Los diseños en bloques son particularmente útiles en estudios donde no es factible administrar todos los tratamientos a la totalidad de los sujetos de manera simultánea conforme a los escenarios indicados en el inciso 8.16.4. En tales situaciones, se hace necesario dividir la población del estudio en grupos o "bloques", los cuales participan en el mismo estudio, pero en diferentes momentos. Se debe reportar de manera informativa el efecto entre los bloques, en un análisis adicional. Desde el protocolo se deben establecer las condiciones para ejecutar este diseño, tales como: Número de bloques, cantidad aproximada de sujetos por bloque y tiempo estimado de separación entre bloques.

8.4.3.7.6 Diseño de Estudios Secuenciales (add-on). El diseño de estudios secuencial (también conocido como "add-on") es una estrategia que puede emplearse tanto en estudios cruzados como en paralelo cuando existe incertidumbre sobre el tamaño de muestra inicial. Si en la primera etapa del estudio no se logra demostrar la bioequivalencia y se observa una potencia estadística inferior al 80%, es posible llevar a cabo una segunda etapa (add-on). El número de sujetos adicionales para esta etapa deberá calcularse con base en la variabilidad intra-sujeto en diseños cruzados o variabilidad inter-sujeto en diseños en paralelo ($CV\%$) obtenida en la primera fase. Es fundamental que este procedimiento asegure un control



riguroso del error tipo I. Esta estrategia solo será válida si el diseño secuencial ha sido previamente justificado y detallado en el protocolo clínico, y si se documenta de forma adecuada el método de análisis estadístico combinado que se utilizará para evaluar los datos de ambas etapas.

8.4.4 Estudios de dosis única o dosis múltiple.

8.4.4.1 Estudios de dosis única. Aplica para detectar diferencias entre formulaciones, debido a que permiten observar de forma directa e inmediata el proceso de absorción del principio activo sin la interferencia de acumulación o adaptaciones fisiológicas que podrían presentarse en esquemas de dosis múltiples.

8.4.4.1.2 En general es suficiente llevar a cabo estudios de dosis única.

8.4.4.1.3 Cuando no se cuenta con un método analítico suficientemente sensible para cuantificar el analito de interés se podrá incrementar hasta la dosis máxima indicada en la IPP, lo cual debe estar previamente justificado en el protocolo clínico y autorizado por la COFEPRIS.

8.4.4.2 Estudios de Dosis Múltiple. Aplican cuando, por motivos de seguridad, se recomienda incluir a pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento con el medicamento. En estas situaciones, es indispensable administrar un número suficiente de dosis para confirmar que se ha alcanzado el estado estacionario antes de comenzar la recolección de muestras.

8.4.4.2.1 En estudios con dosis múltiples para asegurar que el estado estacionario se ha alcanzado, a cada sujeto de investigación, se le deben tomar como mínimo tres muestras predosis (C_{\min}) antes del intervalo de tiempo en el cual se va a determinar la bioequivalencia.

8.4.4.2.2 Las tres muestras deben tomarse en intervalos de tiempo iguales, para que los resultados de la estimación del cálculo de la pendiente sean confiables; entre estos tres puntos se debe correr una regresión lineal y calcular el estimador de intervalo al 95 % de la pendiente, en este intervalo deberá estar incluido el cero.

8.4.4.2.3 El parámetro para determinar la cantidad absorbida será el área bajo la curva en el intervalo de dosificación ($ABC_{0-\tau}$), aquellos sujetos de investigación que no alcancen el estado estacionario serán excluidos del análisis estadístico.

8.4.5 Dosis por administrar en el estudio. Generalmente, los estudios deben llevarse a cabo con la concentración más alta del medicamento. No obstante, si existen consideraciones de seguridad o tolerabilidad que impidan el uso de esta dosis en los sujetos del estudio, se deberá justificar adecuadamente el empleo de una dosis inferior.

8.4.5.1 En un estudio cruzado de dosis única la administración de los medicamentos debe estar separada por un periodo de lavado entre sesiones, de al menos cinco vidas medias del fármaco de estudio.



8.4.6 En caso de no disponer de referencias bibliográficas sobre la variabilidad del medicamento de referencia, se deberá realizar un estudio piloto para su estimación. La ampliación de los márgenes de aceptación establecidos en el protocolo clínico pivotal, derivada de la alta variabilidad intrasujeto detectada en dicho estudio piloto, será considerada válida únicamente cuando el diseño del estudio piloto sea un diseño cruzado replicado.

8.4.7 Si el método bioanalítico carece de la sensibilidad adecuada para la caracterización farmacocinética, como en el caso de compuestos endógenos, se puede optar por administrar múltiples unidades de la concentración más alta. Es crucial que la dosis única total administrada se mantenga dentro del intervalo de dosis indicado, en la información para prescribir del medicamento de referencia sin superar la dosis diaria recomendada. Cualquier caso de excepción tendrá que ser científicamente justificado.

8.4.8 Para medicamentos de liberación inmediata con vida media de eliminación larga (> 24 h) se podrán realizar estudios truncados de ABC, obteniendo muestras por un mínimo de 72 h.

8.5 Tamaño de la muestra.

8.5.1 El número de sujetos de investigación a incluir en un estudio convencional de bioequivalencia o biodisponibilidad comparativa (en paralelo, cruzado, replicado, orden superior o secuencial) debe estar basado en un cálculo apropiado del tamaño de muestra, el cual debe obtenerse a partir del CV% intrasujeto del parámetro farmacocinético ($C_{máx}$, ABC_{0-t} o $ABC_{0-\infty}$) con mayor variabilidad, o %CV intersujeto en caso de diseños en paralelo, el cual a su vez debe obtenerse del CME obtenido en el ANOVA; esta información se podrá obtener de un estudio piloto replicado, de la bibliografía científica reconocida internacionalmente o estudio previo.

8.5.2 El tamaño de la muestra debe satisfacer los criterios a cumplir con respecto al nivel de significancia deseado o error tipo I (α), el error tipo II (β), razón esperada θ y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia, la potencia estadística entre el 80 %-90 %, el error tipo I debe ser menor o igual al 5 % y razón esperada entre el 95-105 %.

8.5.3 El número de sujetos que se incluirán en un estudio debe basarse en un cálculo del tamaño de muestra adecuado para el diseño de estudio propuesto (tipo de liberación, ayuno o alimentos, etc) y debe basarse en información obtenida de literatura científica, estudios previos o estudio piloto que permitan estimar la variabilidad intrasujeto o intersujeto del parámetro farmacocinético más sensible y considerar posibles abandonos o retiradas, Apéndice C Normativo.

8.5.4 En estudios con diseño cruzado 2×2 el tamaño de muestra debe calcularse con base en la variabilidad intrasujeto (CV% del parámetro farmacocinético $C_{máx}$ o ABC_{0-t}) con mayor variabilidad y debe satisfacer los criterios a cumplir con respecto al nivel de significancia deseado o error tipo I (α), el error tipo II (β), razón esperada θ y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia (80.00-125.00), la potencia estadística entre el 80%-90%, el error tipo



I debe ser menor o igual al 5 % y razón esperada entre el 95-105.3 %. El número de sujetos con datos evaluables para el análisis estadístico no debe ser inferior a 12.

8.5.5 En estudios con diseño en paralelo, el tamaño de muestra debe calcularse considerando la variabilidad inter-sujeto, (CV% del parámetro farmacocinético $C_{\text{máx}}$ o ABC_{0-t}) con mayor variabilidad y debe satisfacer los criterios a cumplir con respecto al nivel de significancia deseado o error tipo I (α), el error tipo II (β), razón esperada θ y una diferencia mínima a detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia (80.00-125.00), la potencia estadística entre el 80 % y el 90%, el error tipo I debe ser menor o igual al 5 % y razón esperada entre el 95-105.3 %. El número de sujetos con datos evaluables para el análisis estadístico no debe ser inferior a 12 por grupo de tratamiento.

8.5.6 En estudios con diseños replicado, el tamaño de muestra debe calcularse tomando en cuenta la variabilidad intra-sujeto (CV% del parámetro farmacocinético $C_{\text{máx}}$) del medicamento de referencia obtenido en el estudio, aplicando el enfoque de bioequivalencia promedio escalado a la referencia (RSABE) cuando corresponda. El cálculo del tamaño de muestra en estos casos debe considerar el uso de un diseño parcialmente o totalmente replicado, adecuado para estimar la variabilidad intra-sujeto del medicamento de referencia. Asimismo, se debe especificar la razón de medias geométricas esperada entre 90.00 % y 111.11 %; el nivel de significancia (α) del 5 % (intervalo de confianza del 90 %); y un poder estadístico ($1-\beta$) entre el 80 % y el 90 %. También deberá contemplarse la aplicación de límites de bioequivalencia ajustados en función de la variabilidad intra-sujeto del producto de referencia.

8.5.7 En estudios para medicamentos clasificados como de estrecho margen terapéutico (EMT), el cálculo del tamaño de muestra debe considerar los límites de aceptación más estrictos establecidos en la guía de intercambiabilidad de medicamentos de estrecho margen terapéutico del Consejo de Salubridad General (por ejemplo, 90.00 y 111.11 % para ABC). El cálculo debe garantizar una potencia estadística entre el 80 % y el 90 %, una razón esperada entre el 95 al 105.3 % con un nivel de significancia de 0.05.

8.5.8 En estudios con diseño de dosis múltiple, el tamaño de muestra debe calcularse con base en la variabilidad intra-sujeto del parámetro farmacocinético más variable, bajo condiciones de estado estacionario. El cálculo debe garantizar una potencia estadística entre el 80 % y el 90 %, una razón esperada entre el 95 al 105.3 % con un nivel de significancia de 0.05, y considerar los límites de aceptación del intervalo de confianza al 90 % para el cociente de medias geométricas (80.00–125.00 %).

8.5.9 En estudios con diseño secuencial, el tamaño de muestra inicial debe calcularse con base en una estimación preliminar de la variabilidad (CV %) del parámetro farmacocinético $C_{\text{máx}}$ o ABC_{0-t} intrasujeto (diseño cruzado) o intersujeto (diseño paralelo) según corresponda, cuando los resultados obtenidos en la primera etapa no permiten concluir bioequivalencia y se planea proceder a una segunda etapa, el cálculo del tamaño de muestra adicional debe realizarse considerando; la variabilidad observada (CV %) con los datos generados en la primera etapa, la razón de medias geométricas esperada en la primera etapa del estudio (prueba/referencia), la potencia tendrá que ser la misma que fue utilizada en la primera etapa del estudio, con una



penalización al nivel de significancia ($\alpha = 0.0294$), con el objetivo de controlar el error tipo I global del estudio secuencial.

8.5.10 El número de voluntarios excedentes a incluir en un estudio de bioequivalencia, por posibles retiros o abandonos, será como máximo el 20 % del tamaño de la muestra calculado, redondeado al próximo entero mayor para balancear las secuencias del estudio. Cuando se incluya un número de sujetos adicionales mayor al 20 % del tamaño de la muestra deberá justificarse bibliográficamente las posibles causas o eventos adversos que se reportan para el medicamento bajo estudio que justifiquen el abandono del estudio por parte de los sujetos de investigación.

8.5.11 El número de sujetos de investigación evaluables no debe ser menor a 12 y se debe especificar previamente en el protocolo y en el informe.

8.6 Selección de sujetos de investigación.

8.6.1 Todos los sujetos de investigación deben ser registrados en el programa de sujetos de investigación de la COFEPRIS antes de iniciar el primer periodo del estudio, ya que sólo podrán participar en un estudio cada 3 meses. La vigencia inicia a partir de la última administración del último estudio en el que participó. No se permite la sustitución o reemplazo de sujetos de investigación.

8.6.2 No deberá existir relación de subordinación entre los sujetos de investigación y los investigadores u otros involucrados.

8.6.3 Los sujetos de investigación deben ser remunerados en función del riesgo asociado al fármaco del estudio y tiempo empleado en el estudio.

8.6.4 La participación de los sujetos de investigación podrá ser hombres, mujeres o ambos sexos.

8.6.5 La asignación de sujetos de investigación a la secuencia de tratamiento o al producto de investigación, debe hacerse de acuerdo con una tabla de aleatorización o mediante otro método de aleatorización documentado en un PNO.

8.6.6 Cuando la naturaleza del fármaco así lo determine y de acuerdo a las recomendaciones de la Secretaría, el estudio debe realizarse en pacientes sujetos de investigación.

8.6.7 Antes de participar en el estudio se debe contar con una descripción detallada de las características antropométricas y exploración física de los sujetos de investigación, así como una historia clínica completa, conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

8.7 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación.

8.7.1 Criterios de inclusión.

8.7.1.1 Los sujetos de investigación deben ser personas clínicamente sanas, a excepción de los estudios en pacientes y sin antecedentes de hipersensibilidad o alergias al fármaco bajo estudio.



8.7.1.2 Los sujetos de investigación deben tener una edad entre 18 y 55 años, con un índice de masa corporal entre 18.5 a 30.0 kg/m². Su estado de salud se determina por medio de historia clínica, pruebas de laboratorio y gabinete.

8.7.1.3 Las pruebas clínicas de laboratorio deben ser como mínimo: Examen general de orina; Química sanguínea que evalúe la función hepática, renal, lípidos y glucosa en ayunas; Biometría hemática completa con cuenta diferencial, y estudios para descartar la presencia de hepatitis B y C, VIH y detección de sífilis, con vigencia máximo de 3 meses.

8.7.1.4 Incluir electrocardiograma con vigencia de 3 meses, a menos que haya patología reportada en ese periodo.

8.7.1.5 Las pruebas cualitativas de abuso de drogas y de embarazo con resultados negativos, se deben realizar durante el proceso de selección y previo al ingreso en cada periodo del estudio.

8.7.1.6 En caso de requerir pruebas especiales debido a la naturaleza del fármaco o para demostrar el estado de salud de los sujetos de investigación, antes, durante o después del estudio, éstas deben estar claramente justificadas en el protocolo.

8.7.2 Criterios de exclusión.

8.7.2.1 Los sujetos de investigación no deben tener antecedentes de abuso y dependencia de alcohol, sustancias psicoactivas o uso crónico de medicamentos.

8.7.2.2 No deben haber consumido café, tabaco o bebidas que contengan xantinas como cafeína, teobromina, teofilina, entre otros, que afecten la farmacocinética del fármaco en evaluación, al menos 10 h antes de la administración de los medicamentos en estudio.

8.7.3 Criterios de eliminación.

8.7.3.1 Los sujetos que presenten diarrea dentro de un periodo equivalente a dos veces la mediana del $t_{\text{máx}}$ esperado deben ser eliminados, siempre que dicha condición pueda afectar la absorción o el tránsito gastrointestinal del fármaco. La evaluación de la severidad y su posible impacto debe ser realizada por el investigador clínico, y su documentación debe incluir la fecha, duración y características clínicas del evento.

8.7.3.2 Los sujetos que presenten vómito dentro de un periodo equivalente a dos veces la mediana del $t_{\text{máx}}$ esperado, posterior a la administración del medicamento, ya que el vómito puede alterar significativamente la absorción del fármaco y afectar la validez de los parámetros farmacocinéticos. La ocurrencia en el momento exacto del vómito y su relación con el tiempo de dosificación deberá ser documentada inmediatamente y retirar al sujeto del estudio.

8.7.3.3 En el caso de medicamentos de liberación modificada si el vómito o diarrea se presenta dentro del intervalo de dosificación terapéutico, el sujeto de investigación debe ser retirado del estudio y eliminado del análisis estadístico.

8.7.3.4 La eliminación de sujetos del estudio por causas clínicas deberá realizarse inmediatamente después de presentarse el evento.

8.7.3.5 El sujeto incumple procedimientos establecidos, como el ayuno requerido, ingesta de alimentos no permitidos, consumo de medicamentos concomitantes.



8.7.3.6 Aparición de enfermedades agudas o eventos adversos que afecten la farmacocinética del fármaco o pongan en riesgo la seguridad del sujeto.

8.8 Estudio bajo condiciones de ayuno o con influencia de los alimentos.

8.8.1 Los estudios de bioequivalencia para medicamentos de liberación inmediata deben realizarse bajo condiciones de ayuno a menos que la información para prescribir del medicamento de referencia describa su administración con alimentos.

8.8.2 El estudio de bioequivalencia para medicamentos de liberación inmediata con influencia de los alimentos, la dieta debe ser alta en grasas (alrededor del 50 % del contenido calórico total), y en calorías (entre 900 y 1000 kcal) de donde 150, 250 y 500-600 kcal deben provenir de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente. En algunos casos es apropiado administrar alimentos previos a la dosis con un contenido calórico/graso diferente al recomendado, ejemplo estudios en pacientes.

8.9 Estandarización de las condiciones de administración.

8.9.1 La administración de los medicamentos debe ser de acuerdo a lo indicado en la IPP de uso del medicamento de referencia y descrito en el protocolo.

8.9.2 La dieta de los sujetos de investigación durante el estudio debe ser la misma durante todos los periodos de estudio y congruente con el diseño del mismo y las características del fármaco en estudio.

8.9.3 La administración de los medicamentos debe efectuarse a los 30 minutos de haber iniciado la ingesta de los alimentos.

8.9.4 Los medicamentos en estudio se deben administrar a los sujetos de investigación con un volumen estandarizado de agua a temperatura ambiente entre 150 y 250 mL. En caso de que la administración del medicamento no requiera de la ingesta de agua o se necesite un volumen diferente u otro líquido, debe justificarse científicamente en el protocolo en función de condición de uso.

8.9.5 Se puede permitir el consumo de agua según se desee, excepto 1 h antes y 1 h después de la administración del medicamento.

8.9.6 La absorción del fármaco puede verse influida por el tiempo de tránsito gastrointestinal y el flujo sanguíneo regional, por lo que es necesario estandarizar la postura y la actividad física de los sujetos durante el estudio.

8.9.7 Los sujetos deben recibir una dieta estandarizada programada a la misma hora en todos los periodos del estudio según corresponda.

8.9.8 En estudios realizados bajo la influencia de los alimentos, los sujetos deben iniciar la dieta 30 minutos antes de la administración de los medicamentos en estudio, tras un ayuno nocturno mínimo de 8 h. Los alimentos deben ser consumidos en su totalidad en un máximo de 30 minutos.



8.9.9 Las condiciones de ayuno deben ser por lo menos 8 h antes de la administración del medicamento y por 4 h como mínimo después de la administración, asegurándolo con el internamiento una noche previa al inicio del estudio.

8.9.10 Los estudios de bioequivalencia para medicamentos de liberación inmediata deben ser realizados bajo condiciones de ayuno a excepción de aquellos casos en donde el esquema de dosificación establecido en la IPP del medicamento de referencia indique la administración después de la ingesta de alimentos.

8.9.11 La mayoría de los fármacos se cuantifican en plasma, sin embargo, en algunos casos particulares, como cuando el fármaco se distribuye preferentemente en células sanguíneas, puede ser necesario utilizar sangre total para una correcta caracterización farmacocinética.

8.10 Toma de muestras.

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

8.10.2 La selección de los tiempos de muestreo debe realizarse con base en las propiedades farmacocinéticas del fármaco, sustentado en datos previos de la forma farmacéutica o referencias científicas justificadas en el protocolo clínico. Se deberán definir los tiempos de tolerancia en el protocolo. Para el caso de las muestras ambulatorias, una vez excedido el tiempo de tolerancia, la muestra no deberá ser considerada.

8.10.3 Cualquier desviación a los tiempos de muestreo debe ser documentada y reportada a la unidad analítica, ser considerada en el análisis estadístico e incluirse en el reporte final.

8.10.4 Debe ser recolectado un número suficiente de muestras para describir el perfil de concentración plasmática respecto al tiempo.

8.10.5 En estudios de dosis única, se debe incluir una muestra predosis, múltiples muestras durante la fase de absorción y muestreo frecuente alrededor del $t_{m\acute{a}x}$ estimado para determinar con precisión la $C_{m\acute{a}x}$. Asimismo, se deben recolectar al menos tres muestras en la fase terminal logarítmica lineal para estimar de forma precisa la constante de eliminación (K_e) mediante regresión lineal, y extender el muestreo generalmente al menos tres veces la vida media promedio de eliminación para asegurar que el ABC_{0-t} cubra al menos el 80 % del $ABC_{0-\infty}$, garantizando así una estimación confiable de la exposición sistémica.

8.10.6 En estudios con muestreo truncado, debe aplicarse un esquema de muestreo similar al utilizado en estudios de dosis única, con recolección de muestras al menos hasta las 72 horas y se encuentre justificada en el protocolo clínico.

8.10.7 En estudios de dosis múltiples, se debe asegurar que se ha alcanzado el estado estacionario, recolectando al menos 3 muestras previas a la administración de los medicamentos en estudio ($C_{m\acute{i}n}$), de igual forma se deben recolectar muestras suficientes para caracterizar el valor de $T_{m\acute{a}x_{ee}}$ y $ABC_{0-\tau_{auee}}$ dentro del intervalo de dosificación establecido (τ).

8.10.8 En estudios con compuestos endógenos, el método para la corrección de los valores basales debe estar especificado y justificado en el protocolo del estudio. Se recomienda considerar al menos 3 muestras basales previas a la administración.



8.10.9 Las concentraciones basales deben determinarse en cada período y sujeto de investigación en el estudio. Las concentraciones basales promedio obtenidas se deberán restar de las concentraciones post-dosis, en caso de que la diferencia arroje un resultado negativo, deberá reportarse como cero.

8.10.10 El análisis farmacocinético y estadístico deberá ser realizado tanto con las concentraciones sin corregir como con los corregidos. La conclusión de la bioequivalencia debe basarse en los datos de concentración corregidos por concentraciones basales.

8.10.11 Como alternativa, se puede evitar la necesidad de corrección del valor basal seleccionando a sujetos del estudio con baja o nula producción de compuestos endógenos.

8.10.12 Registrar el tiempo real en el que se extraen las muestras, así como el tiempo transcurrido relacionado con la administración del medicamento de acuerdo a lo indicado en el protocolo.

8.11 Manejo de muestras.

8.11.1 Las muestras deben manejarse de acuerdo a los PNOs establecidos y aprobados en la unidad respectiva, que aseguren su correcta separación (pre-proceso), identificación, almacenamiento, trazabilidad, manejo, conservación e integridad, así como traslado y disposición final de las mismas.

8.12 Selección del analito a cuantificar.

8.12.1 Se debe cuantificar el fármaco inalterado ya que refleja directamente el proceso de liberación y absorción.

8.12.2 Cuando los niveles de concentración del fármaco inalterado son demasiado bajos para permitir una cuantificación confiable, la medición del metabolito principal puede ser aceptada, siempre que se cumplan los siguientes criterios:

8.12.2.1 El metabolito se forma directamente a partir del fármaco inalterado a través del metabolismo presistémico (metabolismo en la pared intestinal o en el lumen intestinal).

8.12.2.2 El metabolito contribuye significativamente a la seguridad o eficacia del producto.

8.12.2.3 En el caso de profármacos se debe cuantificar el metabolito principal activo.

8.12.2.4 La cuantificación del analito de interés debe realizarse con el racemato, en caso de requerir el análisis del enantiómero activo deberá ser justificado en el protocolo y en cuyo caso el criterio de bioequivalencia debe aplicarse únicamente al enantiómero activo.

8.13 Criterios y requisitos generales para realizar estudios de intercambiabilidad por bioequivalencia o biodisponibilidad comparativa por parámetros farmacocinéticos a determinar.

8.13.1 Después de la administración de una dosis única del medicamento, se deben calcular los siguientes parámetros farmacocinéticos: $C_{máx}$, $T_{máx}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, K_e y $t_{1/2}$, adicionalmente se



recomienda incluir la relación $ABC_{0-t} / ABC_{0-\infty}$ para documentar la caracterización de al menos el 80 % del $ABC_{0-\infty}$.

8.13.2 En estudios con periodos de muestreo truncado se omitirá el cálculo de $ABC_{0-\infty}$, K_e y $t_{1/2}$.

8.13.3 En los estudios con dosis múltiple en estado estacionario, una vez alcanzado éste, deben calcularse los parámetros farmacocinéticos a partir de la curva de concentración caracterizada en el último intervalo de dosificación y reportarse los parámetros $C_{máx_{ee}}$, $C_{mín_{ee}}$, $C_{prom_{ee}}$, $T_{máx_{ee}}$, $ABC_{0-\tau_{au}}$, fluctuación ($C_{máx_{ee}} - C_{mín_{ee}} / C_{prom_{ee}}$) y oscilación ($C_{máx_{ee}} - C_{mín_{ee}} / C_{mín_{ee}}$).

8.13.4 En estudios farmacocinéticos se deben usar métodos no compartimentales para la determinación de los parámetros farmacocinéticos, el uso de métodos compartimentales no será aceptable.

8.14 Criterios y requisitos generales para realizar estudios de intercambiabilidad por bioequivalencia o biodisponibilidad comparativa por parámetros farmacodinámicos.

8.14.1 Los estudios de bioequivalencia farmacodinámica se utilizan cuando no es posible medir la concentración del fármaco en un fluido biológico (por ejemplo, plasma), o cuando no existe una relación directa entre la concentración y la respuesta clínica. En estos casos, la comparación entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia se basa en la medición de uno o más efectos farmacológicos que reflejen la actividad terapéutica del fármaco.

8.14.2 Para que este enfoque sea válido, los parámetros farmacodinámicos seleccionados deben ser sensibles, selectivos, reproducibles y estar relacionados con la eficacia clínica.

8.14.3 En los casos justificados en los que se emplee como parámetro de bioequivalencia la magnitud de los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal detallada y los valores basales deben ser similares al inicio de cada periodo. El método estadístico empleado para la comparación de los parámetros farmacodinámicos debe quedar asentado en el protocolo y ser científicamente justificado y reconocido internacionalmente.

8.14.4 Sólo son aplicables los métodos farmacodinámicos, que demuestren especificidad, precisión y reproducibilidad mediante la validación de estas determinaciones, en todos los casos deberán ser determinaciones paramétricas.

8.14.5 Los protocolos específicos para la conducción de estudios farmacodinámicos serán revisados y, en su caso, autorizados por la COFEPRIS.

8.15 Criterios generales para realizar estudios de intercambiabilidad por comparación de variables clínicas.

8.15.1 Cuando el Consejo de Salubridad General (CSG) determine, mediante la publicación del tipo de prueba de intercambiabilidad, que no es posible utilizar métodos farmacocinéticos o farmacodinámicos para establecer la bioequivalencia, se podrán emplear estudios clínicos controlados en pacientes.



8.16 Cuando el patrocinador opte por la realización de un estudio de Bioexención basado en el SCB en lugar de un estudio de bioequivalencia, se debe cumplir con lo señalado en el Apéndice C Normativo.

8.17 Consideraciones estadísticas.

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

8.17.2 Todos los sujetos de investigación tratados deben ser incluidos en el análisis estadístico, sin embargo, los sujetos de investigación que en un diseño cruzado no proporcionen datos evaluables, tanto del medicamento de prueba como del medicamento de referencia, o que no presentan datos evaluables en el único periodo de un diseño en paralelo, no deben ser incluidos en el análisis estadístico de acuerdo a lo establecido en el Apéndice C Normativo.

8.17.3 No se permite la sustitución o reemplazo de sujetos de investigación.

8.17.4 No es aceptable desfazar el ingreso de sujetos de investigación por grupos, excepto en los siguientes escenarios:

8.17.4.1 La capacidad del centro en donde se realizará el estudio es menor al tamaño de muestra requerido.

8.17.4.2 Se justifique una mayor vigilancia de los pacientes.

8.17.4.3 Estudios realizados en poblaciones especiales (Ej. pacientes oncológicos).

8.17.4.4 Aquellos medicamentos que requieran de un especialista para su administración (Ej. Anillos vaginales).

8.17.4.5 En caso de emergencias sanitarias.

8.18 Consentimiento Informado.

8.18.1 Para obtener el consentimiento de cada sujeto de investigación, se le debe proporcionar información clara y completa sobre los procedimientos, riesgos, beneficio terapéutico si lo hubiera y todos los aspectos relevantes de participar en el estudio. Una vez que existe certeza de que el sujeto de investigación comprendió la información y que acepta participar en el estudio, lo manifiesta mediante la firma del formato del consentimiento informado correspondiente.

8.18.2 En el formato de consentimiento informado a los sujetos de investigación con capacidad de gestar y a cualquier persona en edad reproductiva que participe en el estudio, se les deberán indicar explícitamente cuáles son los riesgos para ella, su pareja o el producto en caso de quedar embarazada durante la realización del estudio.

8.19 Monitoreo Clínico.

8.19.1 Los titulares del Tercero Autorizado y el Investigador(a) Principal, deben permitir la ejecución de visitas de verificación y supervisión por parte de la Autoridad Reguladora, así como visitas de Monitoreo Clínico y de Auditoría por parte del Patrocinador.



8.19.2 Deberá apegarse a las recomendaciones de las BPC.

8.20 Vigilancia de la seguridad en el estudio.

8.20.1 Durante todo el estudio clínico de bioequivalencia debe mantenerse una vigilancia médica continua, con personal capacitado y disponible para actuar ante cualquier evento adverso o urgencia médica. Debe contar con un equipo completo de resucitación y transporte a un centro hospitalario o a un servicio de urgencias con quien se tenga firmado un contrato de servicios.

8.20.2 El personal médico y de enfermería, debe contar con la formación y experiencia necesarias para atender eventos adversos asociados al perfil de seguridad de los medicamentos en estudio, incluyendo medidas de soporte, administración de antídotos (si aplica) y protocolos de atención de urgencias. Esta medida tiene como objetivo proteger la seguridad e integridad de los sujetos de investigación en todo momento.

8.20.3 Todos los eventos adversos y maniobras realizadas ante una urgencia médica deben ser registrados y reportados en apego al sistema de gestión de calidad, asegurando la trazabilidad, documentación y seguimiento adecuados del evento durante la realización del estudio clínico de bioequivalencia conforme a lo establecido en normatividad aplicable.

8.20.4 Indemnización del Sujeto de Investigación.

8.20.4.1 El patrocinador debe contar con políticas y procedimientos que describan el proceso de la indemnización a la que legalmente tiene derecho el Sujeto de Investigación, en caso de lesiones relacionadas con la ejecución del estudio clínico, y debe cumplir con las disposiciones señaladas en la Norma Oficial Mexicana referida en el inciso 3.4 de este proyecto de norma.

8.21 Informe Final.

8.21.1 Al concluir el estudio clínico, se debe emitir un informe clínico. El informe debe contener lo indicado inciso E.7 del Apéndice E Normativo; el cual se integrará como parte del informe final.

9. Criterios y requisitos para la validación de los métodos bioanalíticos y su aplicación en el análisis cuantitativo de fármacos y sus metabolitos.

9.1 Las disposiciones de este capítulo son de observancia obligatoria para los Terceros Autorizados o equivalente en el extranjero que realice el análisis de muestras provenientes de estudios de biodisponibilidad comparativa, bioequivalencia o farmacocinéticos que sean sometidos a la COFEPRIS con fines de obtención de un registro sanitario.



9.2 El propósito de la validación de un método bioanalítico es demostrar que es adecuado para su uso previsto. Los datos generados deben ser fiables y reproducibles para permitir una evaluación correcta de los resultados del estudio.

9.3 Documentación de la Validación.

9.3.1 Previo al inicio de los experimentos de validación, se debe elaborar un Protocolo de Validación detallado y aprobado. Este protocolo debe incluir, como mínimo: la descripción del método, los parámetros de validación a evaluar, el diseño experimental y los criterios de aceptación predefinidos para cada parámetro.

9.3.2 El método bioanalítico debe incluir el uso de estándar interno (EI) como herramienta para mejorar la precisión y exactitud del análisis. La ausencia de un EI deberá ser justificado.

9.3.3 El estándar de referencia debe estar bien caracterizado para garantizar su calidad (p. ej., pureza e identidad) y la idoneidad para el uso del EI.

9.3.4 El estándar de referencia utilizado durante la validación y el análisis de las muestras de estudio debe obtenerse de una fuente auténtica y trazable.

9.3.5 El estándar de referencia debe ser idéntico al analito. Si esto no es posible, se debe utilizar una forma establecida (p. ej., sal o hidrato) de calidad reconocida.

9.3.6 Entre los estándares de referencia adecuados se incluyen los estándares compendiales, los estándares disponibles comercialmente o los estándares suficientemente caracterizados, preparados internamente (estándares secundarios trazados a primarios) o por una organización externa.

9.3.7 Se requiere un certificado de análisis (CoA) o una alternativa equivalente para garantizar la calidad y proporcionar información sobre la pureza, las condiciones de almacenamiento, la fecha de reanálisis/caducidad y el número de lote del estándar de referencia.

9.3.8 No se requiere un CoA para el EI siempre que se demuestre su idoneidad para el uso; por ejemplo, se demuestre la ausencia de interferencias analíticas.

9.3.9 Cuando se utiliza la detección por espectrometría de masas (MS), se recomienda usar el analito marcado con isótopos estables como EI, el cual debe tener una alta pureza isotópica y que no se produzca ninguna reacción de intercambio isotópico. Se debe comprobar la presencia de analito no marcado y, si se detecta, evaluar su posible influencia durante la validación del método.

9.3.10 Las soluciones madre o stock se deben preparar a partir de estándares de referencia que se encuentren dentro del periodo de estabilidad documentado en el Certificado de Análisis (ya sea la fecha de caducidad o la fecha de reanálisis).

9.3.11 La matriz biológica utilizada (plasma, sangre entera/total/completa u otra) debe corresponder a la empleada en los estudios. En caso de emplearse una matriz sustituta, esta debe estar científicamente justificada y documentada.

9.3.12 En la preparación de los estándares de la curva de calibración y de las muestras de control de calidad (MC), el volumen de disolvente utilizado para adicionar la solución del analito no deberá exceder el 5 % del volumen total de la muestra en la matriz biológica, cualquier desviación a este criterio debe sustentarse científicamente.



9.3.13 El método bioanalítico debe analizar el fármaco inalterado excepto cuando se trate de pro fármacos en cuyo caso se debe analizar un metabolito, o se requiera del análisis de analitos alternativos (enantiómeros, isómeros de un fármaco)

9.3.14 Cuando el método bioanalítico se emplee para cuantificar más de un analito en una misma muestra, se deben cumplir los siguientes criterios:

9.3.14.1 Validar de forma independiente cada analito, demostrando ausencia de interferencias cruzadas y capacidad de detección simultánea.

9.3.14.2 Emplear curvas de calibración por analito, con sus respectivas muestras control y de ser necesario, estándares internos específicos o compartidos, siempre que se justifique.

9.3.14.3 Evaluar los parámetros de validación para cada analito de forma separada.

9.3.14.4 En el caso de fármaco y metabolito, evaluar posibles conversiones o interferencias durante la preparación y análisis.

9.3.14.5 Las condiciones operativas para la extracción, separación y detección del analito deben ser establecidas en el protocolo de validación del método bioanalítico.

9.4 Validación del método bioanalítico. Una validación completa es requerida para métodos nuevos, para cambios mayores a un método existente, optimización de métodos reportados en la literatura científica, cuando se emplean técnicas comerciales (kits), cuando se incorporan nuevos analitos al método original (metabolitos, enantiómeros o componentes de una combinación de dosis fija) o cuando se cambia de matriz biológica. Una vez establecidas las condiciones analíticas; la validación del método debe incluir como mínimo:

9.4.1 Selectividad

9.4.1.1 Se debe demostrar la capacidad del método para diferenciar y cuantificar el analito de interés y el EI en presencia de componentes que pudieran estar presentes en la muestra.

9.4.1.2 La selectividad a componentes endógenos de la matriz, debe ser evaluada analizando muestras de al menos seis lotes de matriz biológica de fuentes individuales, una matriz lipémica y una hemolizada (cuando aplique). La matriz hemolizada debe ser obtenida adicionando sangre entera (total) a la matriz, a una concentración de al menos 2 % V/V.

9.4.1.3 La selectividad debe ser evaluada analizando muestras adicionadas con fármacos de uso común, metabolitos, anticoagulantes, fármacos concomitantes (si aplica), según aplique, a una concentración representativa de la concentración plasmática máxima esperada ($C_{m\acute{a}x}$) en el ser humano

9.4.1.4 Cada unidad debe analizarse en muestras blanco de la matriz sin la adición de analito ni estándar interno, para verificar la ausencia de picos interferentes en los tiempos de retención o ventanas de detección correspondientes.

9.4.1.5 La respuesta de cualquier pico interferente en el tiempo de retención del analito debe ser menor al 20 % de la respuesta del LIC. La respuesta de interferencia en el tiempo de retención del estándar interno (EI) debe ser menor al 5 % de su respuesta.



9.4.1.6 Para analitos endógenos, se deben utilizar enfoques apropiados (p. ej., matriz sustituta, matriz tratada para reducir los niveles del analito (matriz deplecionada-stripped matrix) o calibración por adición de estándar) para construir la curva de calibración y demostrar que el método puede cuantificar el analito de forma confiable por encima de los niveles basales, justificar su empleo.

9.4.2 Límite Inferior de Cuantificación (LIC)

9.4.2.1 El LIC debe ser establecido como el punto más bajo de la curva de calibración. Se debe determinar con base en el 5 % del $C_{\text{máx}}$ promedio reportado para el analito de interés a la dosis en estudio, a menos que los objetivos del estudio especifiquen otra cosa, por ejemplo un muestreo truncado, una distribución rápida o alta variabilidad farmacocinética.

9.4.2.2 La respuesta del analito en el LIC debe ser reproducible, precisa, exacta y al menos 5 veces la respuesta observada en una muestra blanco (matriz sin analito ni EI).

9.4.2.3 La precisión en el LIC no debe exceder un 20 % de CV y la exactitud debe estar dentro del ± 20 % del valor nominal.

9.4.3 Curva de Calibración

9.4.3.1 El intervalo de la curva de calibración deberá ser suficientemente amplio para cubrir de forma representativa todas las concentraciones previstas en el estudio de bioequivalencia y se define por la concentración más baja (límite inferior de cuantificación, LIC) y la concentración más alta (límite superior de cuantificación, LSC).

9.4.3.2 Se debe preparar una curva de calibración por cada analito estudiado durante la validación del método y para cada corrida analítica.

9.4.3.3 Cada curva debe contener una muestra blanco, una muestra cero (matriz con EI) y un mínimo de seis niveles de concentración del analito, incluyendo el LIC y LSC.

9.4.3.4 Se debe evaluar la relación entre la concentración y la respuesta utilizando modelo de regresión simple.

9.4.3.5 El modelo de regresión (p. ej., lineal, cuadrático) y el esquema de ponderación (p. ej., x , $1/x$, $1/x^2$) deben ser definidos bajo procedimiento e incluidos en el protocolo de validación.

9.4.3.6 Las muestras blanco y cero no deben incluirse en la determinación de la ecuación de regresión para la curva de calibración.

9.4.3.7 Cada estándar de calibración puede ser analizado en réplica; en cuyo caso, se deben utilizar los datos de todas las réplicas aceptables en el análisis de regresión.

9.4.3.8 Se deben informar los parámetros de la curva de calibración (p. ej., pendiente e intercepto en el caso de un modelo lineal).

9.4.3.9 La concentración de cada uno de los estándares de la curva de calibración deberá calcularse utilizando la ecuación generada por el modelo de ajuste seleccionado. Las concentraciones calculadas deberán compararse con sus respectivos valores nominales, y la diferencia entre ambos se utilizará para evaluar la exactitud y precisión de cada estándar de la curva.



9.4.3.10 Las concentraciones calculadas de los estándares de calibración deben presentarse junto con los valores promedio calculados de exactitud y precisión. Se deben reportar todas las curvas aceptables obtenidas durante la validación, basadas en un mínimo de tres corridas analíticas independientes a lo largo de varios días.

9.4.3.11 Para que una curva sea aceptada, al menos el 75 % de los estándares de calibración (con un mínimo de 6 niveles) deben tener una desviación de ± 15 % del valor nominal, excepto en el LIC, donde se permite ± 20 %.

9.4.3.12 En caso de utilizar réplicas, al menos el 50 % de los estándares correspondientes a cada nivel de concentración deberán cumplir con los criterios de exactitud establecidos en el inciso anterior.

9.4.3.13 Para Ensayos de Unión a Ligando (LBA), los criterios de aceptación son ± 20 % para todos los estándares de calibración, excepto en el LIC y LSC, donde se permite ± 25 %.

9.4.3.14 Si un estándar de calibración no cumple estos criterios, se debe rechazar este estándar y reevaluar la curva de calibración, incluyendo un análisis de regresión, sin modificar el modelo matemático.

9.4.3.15 Para ensayos de exactitud y precisión, si se rechazan todas las réplicas del estándar de calibración LIC o LSC en un ensayo, este debe rechazarse, se debe determinar la posible causa del fallo y se debe revisar el método, si es necesario. Si el siguiente ensayo de validación también falla, se debe revisar el método antes de reiniciar la validación.

9.4.3.16 Durante la validación del método bioanalítico, la curva de calibración deberá prepararse utilizando estándares de calibración recién preparados (frescos) en al menos una de las evaluaciones. Posteriormente, se pueden utilizar estándares de calibración congelados dentro de su período de estabilidad definido.

9.4.4 Precisión y Exactitud. La precisión indica el grado de concordancia entre los valores obtenidos en mediciones repetidas de una misma muestra bajo condiciones definidas, y se expresa como el coeficiente de variación porcentual (% CV) de las concentraciones medidas con respecto al valor nominal. La exactitud refleja el grado de concordancia entre el valor medido y el valor nominal (conocido o verdadero) del analito en una muestra. Se expresa como porcentaje de desviación respecto al valor nominal.

9.4.4.1 La precisión y exactitud deben determinarse analizando las muestras control (MC) en una sola corrida analítica (repetibilidad) y en diferentes corridas analíticas (reproducibilidad).

9.4.4.2 La precisión (repetibilidad y reproducibilidad) y la exactitud deben ser evaluadas analizando al menos cinco réplicas de MC en cuatro niveles (LIC, MCB, MCM, MCA) en un mínimo de tres corridas de validación independientes en al menos dos días.

9.4.4.3 Criterios de Aceptación (Métodos Cromatográficos): La exactitud en cada nivel de concentración debe encontrarse dentro de ± 15 % del valor nominal, excepto en el LIC, donde se permite una variación de hasta ± 20 %. La precisión, expresada como coeficiente de variación porcentual (% CV), no debe exceder el 15 % en los niveles distintos al LIC, para el cual se permite hasta un 20 %.



9.4.4.4 Criterios de Aceptación (LBA): • Precisión (CV %): Debe ser ≤ 20 % para MCB, MCM y MCA, y ≤ 25 % para LIC. • Exactitud: El promedio debe estar dentro del ± 20 % del valor nominal para MCB, MCM y MCA, y dentro del ± 25 % para LIC.

9.4.4.5 Para permitir la evaluación de cualquier tendencia a lo largo del tiempo dentro de una corrida analítica, se recomienda demostrar la precisión y exactitud de muestras de control de calidad distribuidas de manera homogénea en al menos una de las corridas analíticas de validación, con un tamaño equivalente a la esperada durante el análisis de las muestras en estudio (tamaño de lote).

9.4.4.6 Reproducibilidad de la reinyección. Reinyectar una corrida analítica previamente procesada que incluya una curva de calibración completa y al menos cinco réplicas por nivel de concentración de las MCB, MCM y MCA, después de haber sido almacenadas bajo las condiciones de estabilidad en el automuestrador previamente validadas. Verificar el cumplimiento de la precisión y exactitud de las MC.

9.4.5 Integridad de la dilución. Capacidad del método bioanalítico para cuantificar con precisión y exactitud muestras que contienen concentraciones del analito por encima del límite superior de cuantificación (LSC), después de ser diluidas con matriz biológica libre del analito.

9.4.5.1 Preparar por quintuplicado una muestra de matriz biológica con una concentración conocida del analito por arriba del nivel de concentración del LSC.

9.4.5.2 Diluir esta muestra con matriz blanco (libre de analito), utilizando uno o más factores de dilución, de acuerdo con lo previsto en el estudio. Las muestras diluidas podrán ser analizadas de manera conjunta con las muestras de precisión y exactitud dentro de la misma corrida analítica.

9.4.5.3 La precisión y exactitud de las muestras de integridad de dilución deben cumplir los mismos criterios de precisión y exactitud que las MC.

9.4.6 Acarreo (Carry-over).

9.4.6.1 Se debe evaluar inyectando una muestra blanco después de la inyección de una muestra en el LSC.

9.4.6.2 La respuesta en la muestra blanco no debe exceder el 20 % de la respuesta del LIC para el analito, y el 5 % para el EI.

9.4.6.3 Si se considera que el arrastre es inevitable, las muestras del estudio no deben aleatorizarse. Se deben considerar, validar y aplicar medidas específicas durante el análisis de las muestras del estudio para que el arrastre no afecte la exactitud ni la precisión. Esto podría incluir la inyección de muestras en blanco después de las muestras con una alta concentración esperada, antes de la siguiente muestra del estudio.

9.4.7 Estabilidad.

9.4.7.1 Las condiciones de almacenamiento y análisis aplicadas durante las pruebas de estabilidad deben reflejar fielmente aquellas que se utilizarán para las muestras del estudio.



Esto incluye los tiempos y temperaturas de almacenamiento, matriz biológica, tipo de anticoagulante y los materiales del recipiente de almacenamiento.

9.4.7.2 El periodo de almacenamiento debe realizarse utilizando muestras control de calidad (MC) que hayan sido conservadas durante un tiempo igual o superior al periodo de almacenamiento previsto para las muestras del estudio.

9.4.7.3 La estabilidad del analito en la matriz biológica deberá evaluarse por triplicado utilizando muestras control baja (MCB) y alta (MCA). Las muestras deberán analizarse en el tiempo cero y posteriormente después de haber sido sometidas a las condiciones de almacenamiento que se desean evaluar.

9.4.7.4 Se podrá preparar un lote único para cada nivel de concentración (MCB y MCA), del cual se dividirán al menos tres alícuotas independientes que serán almacenadas bajo las condiciones específicas que se desean evaluar.

9.4.7.5 Las muestras control (MC) utilizadas en las evaluaciones de estabilidad deberán analizarse contra una curva de calibración obtenida a partir de estándares recién preparados (frescos) en la misma corrida analítica.

9.4.7.6 En el caso de medicamentos en combinación de dosis fijas las evaluaciones de estabilidad del analito en matriz biológica deberán realizarse utilizando una matriz adicionada con todos los fármacos de la formulación.

9.4.7.7 Estabilidad del analito en la matriz biológica en ciclos de congelación y descongelación. Las MC deberán someterse a un mínimo de tres ciclos completos de congelamiento y descongelamiento, manteniéndose congeladas durante al menos 12 horas entre cada ciclo. El número total de ciclos validados deberá ser igual o superior al número de ciclos que experimentarán las muestras de estudio durante el almacenamiento y análisis.

9.4.7.8 Estabilidad del analito a corto plazo en condiciones del laboratorio. Las MC deberán ser descongeladas de la misma manera que las muestras del estudio y mantenidas sobre la mesa de trabajo a la misma temperatura y durante un tiempo igual o mayor al que se prevé para las muestras reales.

9.4.7.9 Estabilidad del analito a largo plazo en congelación. Las muestras control (MC) deberán ser almacenadas en congelación bajo las mismas condiciones de temperatura y tipo de contenedor que se aplicarán a las muestras biológicas del estudio, durante un periodo que cubra desde la toma de muestra en la unidad clínica hasta la conclusión del análisis de todas las muestras en la unidad analítica.

9.4.7.10 Estabilidad del analito en las muestras procesadas. Las muestras control (MC) deberán ser almacenadas ya sea en forma de extracto seco o disueltas en el disolvente de inyección, bajo las condiciones de almacenamiento previstas antes del análisis.

9.4.7.11 Estabilidad del (os) analito(s) en la muestra procesada a la temperatura del automuestreador. Las muestras control (MC) deberán ser almacenadas en el disolvente de inyección a la temperatura que se empleará durante el análisis instrumental.

9.4.7.12 Criterio de aceptación para todas las condiciones de estabilidad evaluadas. La estabilidad se considerará aceptable si las concentraciones determinadas en muestras control (MCB y MCA) se mantienen dentro de $\pm 15 \%$ del valor nominal correspondiente con $CV \leq 15 \%$.



9.4.7.13 Estabilidad del analito y del estándar interno en solución. Se deberá evaluar por triplicado y por separado la estabilidad de las soluciones madre (stock) y de trabajo del analito y del estándar interno (EI), bajo las condiciones de almacenamiento previstas durante el análisis de las muestras del estudio.

9.4.7.13.1 Las estabilidades de la solución madre o stock deberán analizarse en una dilución apropiada que se ubique dentro del intervalo de linealidad y rango de medición del detector, a fin de asegurar que la respuesta obtenida sea representativa y confiable.

9.4.7.13.2 Cuando se detecte o se sospeche que la estabilidad del analito o del estándar interno varía en función de la concentración, deberá evaluarse la estabilidad de todas las concentraciones relevantes utilizadas en las soluciones madre y de trabajo.

9.4.7.13.3 Cuando se utilice un estándar interno marcado con isótopo estable, y se demuestre que no ocurre intercambio isotópico bajo las mismas condiciones de almacenamiento aplicadas al analito, no será necesario realizar pruebas adicionales de estabilidad específicas para dicho estándar interno.

9.4.7.13.4 Todas las respuestas analíticas obtenidas bajo las condiciones de estabilidad deben incluirse en el cálculo del valor promedio. Únicamente podrán excluirse aquellas que presenten problemas atribuibles al sistema analítico, siempre y cuando esta situación se confirme mediante la comparación con la respuesta analítica de soluciones frescas.

9.4.7.13.5 Criterio de aceptación. La estabilidad se considerará aceptable si el promedio de la respuesta analítica para las soluciones madre (stock) y de trabajo en evaluación se mantiene dentro de $\pm 15 \%$ de la respuesta analítica en soluciones de referencia (reciente preparación).

9.5 Validación parcial.

9.5.1 Se requiere una validación parcial cuando se realizan cambios menores en un método bioanalítico ya validado. La naturaleza y extensión de la validación dependerá de la magnitud del cambio.

9.5.2 Para los métodos cromatográficos, las modificaciones o cambios típicos del método bioanalítico que requieren validación parcial incluyen, pero no se limitan a:

9.5.2.1 Modificaciones menores al procedimiento analítico (por ejemplo, tiempo de extracción, temperatura, o ajustes en el volumen de la muestra biológica), siempre que el principio del método se mantenga sin cambios.

9.5.2.2 Ampliación del intervalo de la curva de calibración para incluir concentraciones más altas o más bajas observadas en un estudio específico, sin alterar el resto del método.

9.5.2.3 Procesamiento de muestras.

9.5.2.4 Cambios en los instrumentos analíticos (por ejemplo, cromatógrafos, sistemas de detección) o en las plataformas del sistema informático (software) utilizados para el procesamiento, adquisición o integración de datos.

9.5.2.5 Evaluar la selectividad del método bioanalítico para cuantificar el analito de interés en presencia de medicamentos concomitantes que puedan estar presentes en las muestras biológicas de los sujetos del estudio.



9.5.2.6 Presencia de interferencias por metabolitos (cuando aplique).

9.5.2.7 Cuando se utilice un anticoagulante diferente al empleado durante la validación original del método bioanalítico.

9.5.2.8 Extensión del periodo de estabilidad previamente validado para soluciones, extractos o muestras biológicas.

9.5.3 Documentos de la validación del método bioanalítico.

9.5.4 La validación de un método bioanalítico, ya sea validación total o validación parcial, deberá estar respaldado por un protocolo de validación documentado.

9.5.5 Elaborar un informe de la validación total y parcial (si aplica) del método analítico. El informe debe presentar los parámetros señalados en este proyecto de norma según corresponda, evaluados en su totalidad y contener lo indicado en el Apéndice E Normativo.

9.6 Análisis de Muestras del Estudio.

9.6.1 El análisis de las muestras del estudio deberá iniciarse una vez concluida la validación del método bioanalítico; no obstante, se acepta que ciertos parámetros, como la estabilidad a largo plazo, puedan completarse en una etapa posterior. El informe del estudio no debe ser liberado hasta haber completado la validación.

9.6.2 Realizar el análisis de las muestras biológicas, muestras control y curva de calibración en las mismas condiciones analíticas establecidas en la validación del método analítico.

9.6.3 Las muestras control sirven como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica y deben ser distribuidas de manera homogénea a lo largo de la corrida analítica de manera que permitan evaluar la precisión y exactitud del proceso analítico completo, asegurando que las muestras del estudio estén siempre entre las muestras control.

9.6.4 Cada corrida analítica debe incluir, como mínimo: una muestra de adecuabilidad del sistema, un blanco de reactivos, una muestra blanco, una muestra cero, estándares de calibración, muestras MC en al menos tres niveles (MCB, MCM, MCA) por duplicado, o el 5 % del total de muestras de estudio, lo que sea mayor, y las muestras del estudio correspondiente.

9.6.5 Cuando por limitaciones en la capacidad operativa no sea factible procesar todas las muestras de la corrida analítica de forma continua, estas podrán ser analizadas por lotes, siempre que se mantenga la trazabilidad, la validez del método y se cumplan los criterios de aceptación aplicables.

9.6.6 Los criterios de aceptación o rechazo de una corrida analítica, o de lotes individuales, deberán estar claramente definidos en el protocolo de análisis de las muestras del estudio.

9.6.7 Es posible que la corrida analítica cumpla con los criterios de aceptación generales, aun cuando uno o más lotes individuales sean rechazados por no cumplir con los criterios específicos de aceptación establecidos para el lote.

9.6.8 Se permite el uso de curvas de calibración y muestras control previamente preparado y almacenado en congelación, siempre que se haya demostrado previamente su estabilidad bajo las condiciones de almacenamiento previstas, de acuerdo con los estudios de estabilidad documentados y aprobados durante la validación del método.



9.6.9 Cuando el análisis de las muestras del estudio se realice en lotes que integren un gran número de muestras, como es el caso de las placas de 96 pozos, se recomienda incluir una curva de calibración en la primera y en la última placa.

9.6.10 Para el cálculo de las concentraciones, los estándares de las curvas de calibración deben combinarse para realizar un análisis de regresión. Si la curva de calibración combinada no cumple los criterios de aceptación, la corrida analítica completa debe rechazarse.

9.6.11 Criterios de aceptación de la curva de calibración.

9.6.11.1 La respuesta de interferencia de muestras blanco y muestra cero no debe ser mayor al 20 % del LIC para el analito y 5 % para el EI.

9.6.11.2 Las concentraciones calculadas de los estándares de la curva de calibración, utilizando la ecuación del modelo de ajuste, deberán estar dentro del ± 15 % respecto al valor nominal en cada nivel de concentración. Para límite inferior de cuantificación (LIC), se permite un límite de ± 20 %. Al menos el 75 % de los estándares de calibración, con un mínimo de 6 niveles de concentración, deben cumplir este criterio.

9.6.11.3 Si se emplea una curva de calibración con más de seis niveles de concentración y alguno de ellos no cumple con los criterios de exactitud establecidos, dicho estándar deberá ser rechazado y la curva de calibración deberá ser reevaluada excluyéndolo del análisis.

9.6.11.4 Si el estándar rechazado corresponde al límite inferior de cuantificación (LIC), el nuevo límite inferior del intervalo de cuantificación para esa corrida será el siguiente estándar más bajo que cumpla con los criterios de aceptación.

9.6.11.5 Si el estándar rechazado corresponde al límite superior de cuantificación (LSC), el nuevo límite superior del intervalo de cuantificación será el siguiente estándar más alto que cumpla con los criterios de aceptación establecidos.

9.6.11.6 El nuevo estándar de calibración de límite inferior y superior mantendrá sus criterios de aceptación originales (es decir, ± 15 %).

9.6.11.7 El nuevo intervalo ajustado de la curva de calibración deberá cubrir las concentraciones de las muestras control (MCB, MCM y MCA).

9.6.11.8 Las muestras del estudio cuya concentración calculada quede fuera del intervalo de cuantificación ajustado deberán ser reanalizadas.

9.6.11.9 Si durante el análisis de las muestras del estudio se observa que las concentraciones se agrupan predominantemente en uno de los extremos del intervalo de cuantificación de la curva de calibración, será necesario suspender temporalmente el análisis para ajustar dicho intervalo, así como los niveles de concentración de las muestras control (MC), con el fin de asegurar una distribución más representativa y adecuada.

9.6.11.10 No es necesario volver a analizar las muestras analizadas antes de optimizar el intervalo de la curva de calibración o las concentraciones de MC.

9.6.11.11 En cada corrida analítica deberán incluirse al menos tres niveles de concentración de muestras control (MCB, MCM y MCA) por duplicado o en una cantidad equivalente al 5 % del número total de muestras del estudio analizadas en dicha corrida, lo que resulte mayor.



9.7 Criterios de aceptación de las muestras control.

9.7.1 Al menos el 67 % del total de muestras control incluidas en la corrida analítica deberán presentar concentraciones dentro de ± 15 % del valor nominal correspondiente. Además, al menos el 50 % de las réplicas por nivel de concentración (MCB, MCM y MCA) deberán estar dentro de ± 15 % de su concentración nominal.

9.7.2 Al menos dos niveles de MC deben estar dentro del intervalo de concentraciones del perfil farmacocinético de las muestras del estudio.

9.7.3 Se deberá calcular el promedio de la exactitud y la precisión de las muestras control por nivel de concentración incluidas en todas las corridas analíticas aceptadas y reportarse en el informe analítico. Si el promedio general de la exactitud y/o precisión supera el 20 %, se deben realizar investigaciones adicionales para determinar la causa de esta desviación. Esto puede resultar en el rechazo de los datos del estudio.

9.7.4 Las MC correspondientes a un lote rechazado no podrán ser utilizados para avalar la aceptación de otros lotes dentro de la misma corrida analítica.

9.7.5 Cualquier situación en la que un lote sea rechazado deberá documentarse y justificarse, y se deberán implementar las acciones correctivas necesarias para asegurar la integridad del estudio.

9.7.6 Las especificaciones establecidas anteriormente podrán actualizarse tomando en consideración el tipo de técnica, el avance tecnológico y la actualización que de dichas especificaciones se prevea en la bibliografía científica reconocida internacionalmente.

9.8 Reanálisis de muestras por causas asignables.

9.8.1 Antes del inicio del reanálisis de las muestras del estudio, el protocolo de análisis de muestra deberá especificar claramente las posibles causas de reanálisis, el número máximo de reanálisis permitidos y los criterios de decisión para seleccionar el valor de concentración que será reportado en el informe analítico. En el caso de muestras de estudio en las que se analizan múltiples analitos, no se debe rechazar un resultado válido para un analito si el otro no cumple los criterios de aceptación. Algunos ejemplos de razones para la reanálisis de muestras del estudio son:

9.8.1.1 Rechazo de una corrida analítica debido a que no cumple con los criterios de aceptación relacionados con la exactitud de los estándares de calibración o la precisión y exactitud de las muestras control (MC).

9.8.1.2 Cuando la concentración determinada de una muestra esté por encima del límite superior de cuantificación (LSC) en la curva de calibración.

9.8.1.3 Cuando la concentración determinada esté por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC) en corridas donde el estándar más bajo de la curva haya sido rechazado, lo que haya modificado el intervalo de cuantificación de dicha corrida.

9.8.1.4 Fallas o mal funcionamiento del equipo durante el procesamiento o adquisición de datos.

9.8.1.5 Cuando una muestra diluida reporta un valor por debajo del LIC, lo que impide su cuantificación confiable.



9.8.1.6 Detección de niveles cuantificables del analito en muestras predosis, muestras de control o de placebo, lo que pueda indicar contaminación cruzada o error de procesamiento.

9.8.1.7 Si la respuesta del EI difiere significativamente de la respuesta de los estándares de la curva de calibración y las muestras control.

9.8.2 La reinyección de las muestras en caso de falla del equipo es válida si la reproducibilidad de la reinyección y la estabilidad en el automuestrador ha sido demostrada.

9.8.2.1 Cuando las muestras del estudio se analicen por replicado y se obtenga al menos un resultado no reportable debido al incumplimiento de los criterios de aceptación predefinidos.

9.8.2.2 No se permitirá el reanálisis de muestras del estudio por motivos farmacocinéticos, tales como la discrepancia de una concentración con respecto al perfil esperado del sujeto. El reanálisis por esta causa se considera inaceptable, ya que puede introducir sesgos en la interpretación de los resultados y comprometer la validez del estudio.

9.8.2.3 Las muestras reanalizadas deben identificarse con el valor inicial, motivo del reanálisis, valores obtenidos, valor final aceptado y justificación. Se requiere una tabla resumen del número total de muestras reanalizadas por motivo.

9.8.2.4 En los casos en que el primer análisis arroje un resultado no reportable, un solo reanálisis se considera suficiente. Por ejemplo, reanálisis por dilución de la muestra, alta variabilidad.

9.9 Reanálisis de muestras procesadas del estudio (Incurred sample reanalysis-ISR).

9.9.1 Cuando el patrocinador así lo especifique realizar un reanálisis de muestras procesadas (ISR) para verificar la reproducibilidad del método con muestras de estudio.

9.9.2 Este procedimiento permite verificar que el método genera resultados consistentes y confiables cuando se aplica a muestras reales de los sujetos del estudio, a diferencia de los estándares de calibración o muestras control, que se preparan utilizando matriz biológica en blanco.

9.9.3 Factores como la unión a proteínas, la reconversión de metabolitos, la heterogeneidad de la muestra, la medicación concomitante o componentes biológicos exclusivos pueden influir en la medición del analito en las muestras del estudio. Por lo tanto, el ISR es un procedimiento obligatorio para confirmar que el método bioanalítico es aplicable y confiable bajo condiciones reales de análisis.

9.9.4 Se debe reanalizar un subconjunto de muestras de estudio (p. ej., 10 % de las primeras 1,000 muestras y 5 % de las restantes), seleccionadas preferentemente alrededor de la $C_{\text{máx}}$ y en la fase de eliminación.

9.9.5 Los criterios para la selección del subconjunto de muestras de estudio destinadas al Reanálisis de Muestras Procesadas del Estudio (ISR) deberán estar predefinidos en el protocolo del estudio.

9.9.6 Las muestras seleccionadas para ISR deberán ser representativas del estudio completo, considerando diferentes sujetos, momentos del perfil y niveles de concentración.



9.9.7 Las muestras seleccionadas para ISR no deberán agruparse de forma consecutiva dentro de la corrida analítica, con el fin de preservar la capacidad de detección de resultados atípicos o inconsistencias del método.

9.9.8 Las muestras seleccionadas y los controles de calidad incluidos en la corrida de ISR deberán procesarse y analizarse exactamente bajo las mismas condiciones que en el análisis original y deberá realizarse al finalizar la etapa analítica pero dentro del periodo de estabilidad previamente demostrado para el analito, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas.

9.9.9 Criterio de Aceptación: Al menos el 67 % (2/3) de las muestras reanalizadas deben tener una diferencia porcentual con respecto al resultado original que esté dentro del $\pm 20\%$ para métodos cromatográficos y $\pm 30\%$ para LBA. La diferencia porcentual se calcula como:

$$\text{Diferencia \%} = \frac{\text{Valor repetido} - \text{valor original}}{\text{Valor promedio}} \times 100$$

9.9.10 Si los resultados generales del ISR no cumplen los criterios de aceptación, se debe realizar una investigación para subsanar las causas.

9.9.11 Ejemplos de tendencias preocupantes pueden incluir:

9.9.11.1 Todas las muestras de ISR de un sujeto fallan.

9.9.11.2 Todas las muestras de ISR de una corrida analítica fallan.

9.9.11.3 Todos los aspectos de las evaluaciones de ISR deben documentarse para permitir la reconstrucción del estudio y cualquier investigación. Las muestras individuales que difieren significativamente del valor original (p. ej., $> 50\%$, "atípicos") no deben dar lugar a un nuevo análisis de la muestra original y no es necesario investigarlas. Los datos de la muestra de ISR no deben reemplazar los datos de la muestra original del estudio.

9.10 Informes y Documentación.

9.10.1 El Informe Analítico del Estudio debe ser un documento completo que incluya, entre otros: un resumen del método, referencia al informe de validación, resultados de todas las corridas analíticas (calibradores y MC), concentraciones finales de las muestras de estudio, documentación de reanálisis y cuando aplique los resultados del ISR y contener lo indicado en el Apéndice E Normativo.

9.10.2 Toda la documentación, datos crudos (brutos) y registros asociados deben ser archivados y estar disponibles para inspección por la autoridad sanitaria, de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio.

10. Criterios de aceptación para estudios de Bioequivalencia.

10.1 Los parámetros a evaluar para establecer la conclusión acerca de la posible bioequivalencia de los productos, serán $C_{\text{máx}}$ ($C_{\text{máx}}$ en el caso de estudios al estado estacionario)



como indicativo de velocidad de absorción y ABC (ABC_{0-t} , ABC_{0-tau} , ABC_{0-72} , ABC_{0-inf}) como indicativo de la cantidad absorbida, según corresponda al diseño.

10.2 Para evaluar la bioequivalencia, se debe emplear la razón de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$ y ABC del medicamento de prueba respecto al medicamento de referencia, previa transformación logarítmica de los parámetros farmacocinéticos, de acuerdo con los siguientes tipos de estudio:

10.2.1 Estudio en dosis única. La bioequivalencia se demuestra si los intervalos de confianza clásicos al 90 % (IC 90 %) de la razón de medias geométricas (prueba/referencia) de los parámetros $C_{máx}$ y ABC_{0-t} se encuentran dentro de los márgenes 80.00-125.00 %. Adicionalmente, se debe demostrar que el ABC_{0-t} cubre al menos el 80 % del ABC_{0-inf} en al menos el 80% de los sujetos de investigación en el estudio.

10.3 Estudio en dosis única con muestreo truncado. La bioequivalencia se demuestra si los intervalos de confianza clásicos al 90 % (IC 90 %) de la razón de medias geométricas (prueba/referencia) de los parámetros $C_{máx}$ y ABC_{0-t} se encuentran dentro de los márgenes 80.00-125.00 %.

10.4 Estudio en dosis múltiple. La bioequivalencia se demuestra si los intervalos de confianza clásicos al 90 % (IC 90 %) de la razón de medias geométricas (prueba/referencia) de los parámetros $C_{máx_{ee}}$ y ABC_{0-tau} se encuentran dentro de los márgenes 80.00-125.00 %.

10.5 Estudio con formulaciones de liberación modificada. La bioequivalencia se demuestra si los intervalos de confianza clásicos al 90 % (IC 90 %) de la razón de medias geométricas (prueba/referencia) de los parámetros $C_{máx}$, ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} se encuentran dentro de los márgenes 80.00-125.00 %.

10.6 Para fármacos con alta variabilidad intrasujeto demostrada y que no presenten un rango terapéutico estrecho, el rango de aceptación para el IC clásico al 90 % de la razón de medias geométricas prueba/referencia para $C_{máx}$ podrá ampliarse previa justificación científica de la variabilidad intrasujeto en el protocolo.

10.7 Para fármacos altamente variables la ampliación de los márgenes de bioequivalencia para $C_{máx}$ podrá implementarse, siempre y cuando el diseño del estudio sea cruzado semireplicado o replicado completo y el coeficiente de variación intrasujeto observado en el estudio, para $C_{máx}$ del medicamento de referencia, sea mayor que 30.00 %.

10.7.1 La ampliación de los márgenes de bioequivalencia para $C_{máx}$ se calculará en función de la variabilidad intrasujeto observada en el estudio para el medicamento de referencia, de acuerdo con la siguiente expresión: $[L, U] = \exp [\pm k \cdot Swr]$, donde L es el margen inferior de aceptación, U es el margen superior de aceptación, k es la constante regulatoria (0.760) y Swr es la desviación estándar intrasujeto obtenida de los datos transformados logarítmicamente para $C_{máx}$ del producto de referencia.

10.7.2 Cuando se observen Swr para $C_{máx}$ del medicamento de referencia mayores al 50%, la ampliación máxima de los márgenes debe ser del 69.84 – 143.19 %



10.7.3 La posibilidad de ampliar los márgenes de aceptación en función de la alta variabilidad intrasujeto no se aplica al ABC, en donde el margen de aceptación debe permanecer entre 80.00 y 125.00 %, independientemente de la variabilidad observada.

10.7.4 La bioequivalencia se demostrará para $C_{\text{máx}}$ cuando:

10.7.4.1 La estimación puntual del cociente de medias geométricas prueba/referencia esté contenida en el margen 80.00-125.00 % y

10.7.4.2 El intervalo de confianza clásico de la razón de medias geométricas al 90 % de confianza se encuentre dentro de los márgenes previamente calculados.

10.8 Para los fármacos con estrecho margen terapéutico el intervalo de confianza clásico al 90% de la razón de medias geométricas para ABC se deben encontrar entre 90.00 y 111.11 % mientras que para $C_{\text{máx}}$ el intervalo de confianza clásico debe encontrarse dentro de los márgenes 80.00-125.00 %.

10.9 En el caso de los fármacos de alta variabilidad demostrada o de estrecho margen terapéutico, los criterios de aceptación se determinarán de conformidad con lo establecido en el sitio oficial de la COFEPRIS.

10.10 Los intervalos de confianza clásicos al 90% de la razón de medias geométricas (prueba/referencia) para $C_{\text{máx}}$ y ABC deben presentarse redondeados a dos dígitos después del punto decimal.

10.11 De manera complementaria a los intervalos de confianza clásicos al 90 % de la razón de medias geométricas (prueba/referencia), se puede incluir la prueba t doble unilateral de Schuirmann para los parámetros $C_{\text{máx}}$ y ABC, cuyo criterio para dictaminar bioequivalencia es cuando se obtienen valores de p menores o igual a α en cada contraste; es decir, rechazar las hipótesis nulas de bioinequivalencia.

10.12 Se debe reportar la potencia, la cual será sólo de carácter informativo cuando la conclusión sea a favor de la bioequivalencia de los medicamentos evaluados.

10.13 Para los fármacos o formulaciones cuya prueba de intercambiabilidad corresponda a una prueba especial definida por el Consejo de Salubridad General (CSG), los requisitos para el diseño y la conducción del estudio, así como los criterios de aceptación, serán los establecidos en la guía específica que emita dicho Consejo.

10.14 Para estudios que no sean de bioequivalencia y sean comparativos, en el protocolo deben estar previa y científicamente justificados los criterios a emplear para realizar dichas comparaciones, junto con los valores de los errores tipo I y tipo II a considerar.

10.15 Informe final.

10.15.1 Las conclusiones del análisis estadístico se registrarán en un informe final o global, acompañados del informe clínico y del informe analítico, el cual debe contener los puntos que se indican en el Apéndice E Normativo y cumplir con las guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS y CSG.



11. Criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de bioequivalencia, biodisponibilidad comparativa o bioexención basada en el SCB y estudios de perfiles de disolución comparativos.

11.1 Disposiciones generales.

11.1.1 Los Terceros Autorizados como unidades clínicas, analíticas y de perfiles de disolución, para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben Cumplir los requisitos que se establezcan en la Ley General de Salud, en el Reglamento de Insumos para la Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en este proyecto de norma, en la Convocatoria dirigida a Terceros Autorizados, en los Lineamientos, las Guías y Criterios que se encuentren establecidas en el sitio oficial de la COFEPRIS y en las demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.1.2 Cumplir con la Convocatoria dirigida a las personas físicas y morales interesadas en fungir como Terceros Autorizados, auxiliares en el control sanitario para realizar pruebas de intercambiabilidad de medicamentos.

11.1.3 Facilitar, la evaluación, verificación y supervisión de las autoridades sanitarias, así como del personal del patrocinador solicitante del estudio que realice el monitoreo y auditoria al Tercero Autorizado.

11.1.4 Cuando los estudios se realicen en conjunto por los Terceros Autorizados se debe asegurar la interrelación de los procesos, la coordinación de actividades, incluido el aseguramiento de la calidad, así como la confiabilidad y la integridad de datos en los registros generados del trabajo global.

11.1.5 El Tercero Autorizado debe resguardar la información documentada de los estudios durante 5 años a partir de la conclusión del informe final, protegiendo la confidencialidad de la información, evitando pérdida, alteración y deterioro.

11.2 Figuras Responsables en la conducción del Estudio Clínico.

Deberán cumplir con las disposiciones legales aplicables en materia de investigación en seres humanos y observar lo siguiente:

11.2.1 El Comité de Ética en Investigación.

11.2.1.1 Debe contar con el registro vigente emitido por la CONBIOÉTICA, conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

11.2.2 El Comité de Investigación.

11.2.2.1 Debe Contar con el registro vigente emitido por la COFEPRIS, conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

11.2.3 El Investigador Principal.

11.2.3.1 Ser un profesional en el área de la salud, médico titulado con formación académica comprobable y experiencia probada en la materia que se pretenda investigar, para responsabilizarse de la ejecución correcta del estudio clínico.



11.2.3.2 Informar a los sujetos de investigación que solo pueden participar en máximo 4 estudios al año, (en intervalos de 3 meses entre cada estudio), llevar registro de éste en el programa de sujetos de investigación de la COFEPRIS y solo permitir su participación cuando se cumplan con los criterios establecidos.

11.2.4 El Monitor Clínico.

11.2.4.1 Ser un profesional de la salud designado por el Patrocinador, que se encarga del monitoreo de un estudio clínico y que cuenta con competencias documentadas de los PNO que proporciona el Patrocinador, de las BPC y de los requerimientos regulatorios del país.

11.3 Figuras Responsables del proceso analítico.

Deben coordinar las actividades conforme a las BPL y requisitos de este proyecto de norma

11.3.1 El Responsable del estudio analítico de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad o estudios de exención al menos debe:

11.3.1.1 Ser un profesional titulado del área química biológica, químico farmacéutica o carrera a fin, con la capacitación y experiencia demostrada en el desarrollo y validación de métodos analíticos que le permita asumir la responsabilidad de la realización de los estudios de perfiles de disolución.

11.3.1.2 Asegurar la factibilidad del estudio tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible.

11.3.1.3 Revisar y verificar que se cumpla con cada uno de los criterios y requisitos generales establecidos en el inciso 6 de este proyecto de norma.

11.3.1.4 Elaborar o en su caso revisar y autorizar el protocolo de validación del método analítico, así como determinar el cumplimiento de los parámetros de validación con el fármaco y con el medicamento.

11.3.1.5 Elaborar o en su caso revisar y autorizar el protocolo de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad o exención, acorde al Apéndice A Normativo.

11.3.1.6 Supervisar la ejecución del perfil de disolución, con base en el inciso 7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata o estudios de exención.

11.3.1.7 Elaborar el informe del estudio de perfiles de disolución de intercambiabilidad o exención de acuerdo a los requisitos señalados en el Apéndice B Normativo.

11.3.1.8 Supervisar que el personal responsable y los analistas siguen los procesos operativos y las actividades en apego a los protocolos y PNO's

11.3.2 El Responsable del estudio analítico de biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia debe:

11.3.2.1 Ser un profesional titulado del área químico biológico, químico farmacéutica o carrera afín, con la competencia, capacitación y experiencia en el desarrollo y validación de métodos bioanalíticos que le permita asumir la responsabilidad de la realización de los estudios de biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia.

11.3.2.2 Elaborar o, en su caso, revisar y autorizar el apartado analítico del protocolo clínico y el protocolo de validación del método bioanalítico.



- 11.3.2.3** Elaborar o en su caso revisar el protocolo de validación del método bioanalítico conforme al inciso 9 de este proyecto de norma.
- 11.3.2.4** Revisar el plan de trabajo y resultados del análisis en apego al inciso 9.6 de este proyecto de norma
- 11.3.2.5** Elaborar o en su caso revisar el informe de la validación total o parcial del método bioanalítico conforme a los requisitos normativos.
- 11.3.2.6** Elaborar o en su caso revisar el informe del estudio de perfil de disolución con apego al Apéndice B normativo.
- 11.3.3** El Responsable del análisis farmacocinético y estadístico al menos debe:
- 11.3.3.1** Ser profesional titulado del área ciencias químicas, estadística, matemáticas aplicadas o carrera afín con la competencia, capacitación y experiencia demostrable en las áreas de farmacocinética, estadística, manejo de software y programas estadísticos, programas bioestadísticos, que le permita asumir la responsabilidad de realizar correctamente el análisis farmacocinético y estadístico del estudio.
- 11.3.3.2** Participar en la revisión, planteamiento del diseño del estudio y apartado de farmacocinética/estadística del protocolo clínico.
- 11.3.3.3** Realizar correctamente el cálculo de los parámetros farmacocinéticos y análisis estadístico de acuerdo al diseño del estudio y con un software que permita las buenas prácticas de programación (cuando aplique), reproducibilidad de los resultados, trazabilidad de la información (fecha/hora/uso), historial de registro de control de cambio (audit trial) y control que evite la manipulación de datos.
- 11.3.3.4** Debe asumir la responsabilidad de la realización del correcto análisis de los datos del estudio, así como realizar las siguientes funciones:
- 11.3.3.4.1** Colaborar con la unidad clínica en la revisión del diseño del estudio, tamaño de muestra, aleatorización y apartado de farmacocinética y estadística del protocolo clínico autorizado, conforme a los requisitos de este proyecto de norma.
- 11.3.3.4.2** Asegurar que el análisis farmacocinético y estadístico es congruente con el diseño del estudio establecido en el protocolo clínico autorizado y plan estadístico así como requisitos normativos.
- 11.3.3.4.3** Realizar la correcta captura de datos, transferencia, de las bases de datos de concentración del fármaco (s) de interés al software empleado. El software debe cumplir con los requisitos establecidos en la norma.
- 11.3.3.4.4** Mantener la integridad y seguridad de la información.
- 11.3.3.4.5** Realizar el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, empleando los tiempos reales de toma de muestra entregados por la unidad clínica y de acuerdo al protocolo clínico autorizado.
- 11.3.3.4.6** Determinar los valores extremos, con los criterios establecidos en este proyecto de norma y protocolo clínico autorizado.
- 11.3.3.4.7** Elaborar el informe del análisis farmacocinético y estadístico de acuerdo a este proyecto de norma.



11.4 Figuras de la Gestión de la Calidad para los procesos clínico y analítico (bioequivalencia, biodisponibilidad comparativa, bioexención basada en el SCB y estudios de perfiles de disolución comparativos).

11.4.1 Los responsables de la gestión de la calidad del estudio, aseguramiento y control de calidad deben:

11.4.1.1 Ser independientes de los procesos de la operación clínica, analítica y estadística.

11.4.1.2 Ser profesionales titulados del área químico-biológica, químico- farmacéutica, o carrera afín con la competencia, capacitación y experiencia demostrable en las áreas de sistemas de gestión de la calidad y regulación, que le permita asumir la responsabilidad de la validez y confiabilidad del estudio.

11.4.1.3 El responsable de aseguramiento de calidad al menos debe:

11.4.1.3.1 Planificar, implementar, controlar y mejorar los procesos de gestión de la calidad para cumplir con los requisitos en la provisión de los estudios, en tiempo, forma y con calidad.

11.4.1.3.2 Realizar el seguimiento y verificación del proceso clínico, analítico, farmacocinético-estadístico y de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad o exención, por etapas (antes, durante y después) en los puntos críticos para asegurar su conformidad con los requisitos de calidad.

11.4.1.3.3 Elaborar o en su caso revisar y autorizar los PNO's, instructivos, programas y planes para la gestión del sistema de calidad.

11.4.1.3.4 Revisar y autorizar las versiones finales de los documentos inherentes al estudio como protocolos e informes finales conforme a los requisitos establecidos.

11.4.1.3.5 Autorizar el reanálisis de las muestras biológicas cuando exista la justificación acorde a lo establecido en este proyecto de norma.

11.4.1.3.6 Verificar con enfoque a riesgos las etapas de los estudios (antes, durante y después) en los puntos críticos de los procesos además de registros y documentos. Establecer indicadores para medir el desempeño de los procesos operativos con oportunidad y confiabilidad.

11.4.1.3.7 Elaborar el informe de aseguramiento de calidad del estudio de intercambiabilidad, el cual debe describir las actividades verificadas, las desviaciones, detectadas, las acciones evaluadas y ejecutadas para resolverlas, los indicadores establecidos para el seguimiento de los procesos operativos del estudio. El informe debe ser acorde al Apéndice F Normativo.

11.4.1.3.8 Comunicar a la Dirección del Tercero Autorizado de forma expedita de cualquier desviación que comprometa la confiabilidad y veracidad de los resultados obtenidos.

11.4.1.3.9 Revisar la conformación, respaldo y resguardo del archivo maestro del estudio.

11.4.1.3.10 Supervisar las actividades del personal responsable del control de la calidad.

11.4.2 El responsable (s) de control de la calidad al menos debe:

11.4.2.1 Verificar con enfoque a riesgos las actividades operativas para constatar que se aplican y se cuenta con cada uno de los requisitos establecidos en los procesos: clínico, analítico



farmacocinético y estadístico, así como en los Apéndices A, B, C, D, E, y F en apego a los protocolos y Procedimientos Normalizados de Operación del SGC del Tercero Autorizado.

11.4.2.2 Reportar al responsable de aseguramiento de calidad las desviaciones, no conformidades o riesgos detectados durante su verificación.

11.4.2.3 El control(es) de la calidad en el estudio de perfiles de disolución, al menos debe verificar que:

11.4.2.3.1 En el desarrollo del estudio se cumple con las BPL.

11.4.2.3.2 Se cuenta previamente con la documentación que avala que el medicamento de prueba y de referencia cumplen con los requisitos establecidos en el inciso 6.3 de este proyecto de norma.

11.4.2.3.3 Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas.

11.4.2.3.4 Se emplean métodos analíticos validados de acuerdo al inciso 7.4 este proyecto de norma.

11.4.2.3.5 Los perfiles de disolución se realizan de acuerdo a los procedimientos, protocolo analítico autorizado y requisitos de este proyecto de norma.

11.4.2.3.6 El análisis de las muestras se realiza bajo las mismas condiciones establecidas en el protocolo de la validación del método analítico y los requisitos establecidos en este proyecto de norma.

11.4.2.3.7 La transferencia de datos a las hojas de cálculo empleadas es completa, correcta, trazable manteniendo su integridad y que no se omitieron o alteraron los valores obtenidos.

11.4.2.3.8 Los datos técnicos se registren en los formatos establecidos y son rastreables a los documentos fuente y están revisados por el responsable analítico.

11.4.2.3.9 Que se encuentre vigente la calibración, calificación y que se realice la verificación como parte del control de los equipos e instrumentos utilizados.

11.4.2.3.10 Se lleva registro, control y balance de las sustancias de referencia primaria o secundaria las cuales deben estar vigentes y almacenarse bajo condiciones ambientales monitoreadas y controladas de temperatura y humedad.

11.4.2.3.11 La preparación de soluciones estándar y soluciones reactivos se realiza de acuerdo a los protocolos y procedimientos.

11.4.2.3.12 Se emplea material volumétrico calibrado con el certificado respectivo y vigente.

11.4.2.3.13 El lavado de material de vidrio se realiza conforme a los procedimientos y se cuenta con los registros de los controles aplicados.

11.4.2.3.14 Se cuenta con registro, control e inventario de los reactivos y disolventes, se mantienen las condiciones de seguridad para su manejo y almacenamiento de acuerdo al procedimiento establecido.

11.4.2.3.15 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, insumos, procedimientos y documentación requerida para el estudio.

11.4.2.3.16 Se documentan y resuelven las desviaciones detectadas en el proceso.

11.4.2.4 El responsable (s) de control de la calidad en el estudio clínico al menos debe verificar que:



11.4.2.4.1 Las BPC se aplican en todo el desarrollo del estudio por el personal participante y el investigador principal.

11.4.2.4.2 Se cuenta con la evidencia de comunicación, envío y dictaminación favorable del protocolo clínico, consentimiento informado y demás documentos del estudio clínico, así como sus enmiendas y actualizaciones por los Comités correspondientes.

11.4.2.4.3 Se cumpla con cada uno de los requisitos establecidos en el inciso 8. Criterios y requisitos generales para realizar pruebas de intercambiabilidad (biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia) en humanos.

11.4.2.4.4 Se registró a las personas participantes en la investigación en el programa establecido por COFEPRIS de acuerdo a este proyecto de norma.

11.4.2.4.5 Que se encuentre vigente la calibración, calificación y que se realice la verificación como parte del control de los equipos e instrumentos utilizados.

11.4.2.4.6 La recepción, manejo, almacenamiento, balance, devolución, así como disposición final de los medicamentos de prueba y de referencia se realiza con apego a los criterios establecidos y a los procedimientos implementados.

El tiempo para la disposición final está establecido en un procedimiento y considera desde la recepción hasta un año después de la conclusión del estudio o hasta el término de la vigencia de su fecha de caducidad.

11.4.2.4.7 Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan en un área específica bajo condiciones ambientales monitoreadas y controladas de temperatura y humedad dentro de los valores de aceptación y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes.

11.4.2.4.8 La administración de los medicamentos de prueba y referencia, se lleva a cabo de acuerdo a la tabla de aleatorización, en los tiempos y condiciones del protocolo clínico autorizado y en caso de existir desviaciones, éstas se documentan.

11.4.2.4.9 El formato de reporte de caso presente datos correctos, oportunamente registrados y trazables al documento fuente.

11.4.2.4.10 Los tubos de toma de muestra están bien etiquetados con los datos completos, correctos y trazables al estudio.

11.4.2.4.11 La toma de muestra biológica se efectúa en los tiempos indicados en el protocolo clínico autorizado, dentro del tiempo de tolerancia establecida y, en su caso, se documentaron las desviaciones.

11.4.2.4.12 La toma de signos vitales se realiza de acuerdo al protocolo clínico autorizado y en caso de existir desviaciones, éstas se documentan.

11.4.2.4.13 El manejo, almacenamiento, disposición final de las muestras biológicas se debe realizar en el tiempo establecido y de acuerdo con los procedimientos internos, cumpliendo regulación aplicable.

11.4.2.4.14 Las muestras biológicas se encuentran completas, codificadas, y almacenadas bajo condiciones monitoreadas y controladas, en un ultracongelador calificado y adecuado para la cantidad de muestras, y ante cualquier contingencia se deberá registrar el evento conforme al procedimiento establecido.

11.4.2.4.15 El envío, entrega, manejo, transporte y cadena fría de las muestras biológicas de la unidad clínica a la unidad analítica se realiza de acuerdo con los procedimientos establecidos.



- 11.4.2.4.16** Los eventos adversos se documentan con apego a la normativa aplicable.
- 11.4.2.4.17** Los sujetos de investigación en el estudio son vigilados adecuadamente por el personal médico y de enfermería para asegurar su bienestar durante el desarrollo del estudio.
- 11.4.2.4.18** Que se encuentre vigente la calibración, calificación y que se realice la verificación como parte del control de los equipos e instrumentos utilizados.
- 11.4.2.4.19** El carro de paro se encuentra con la cantidad necesaria de medicamentos e insumos con fecha de caducidad vigente, los tanques de oxígeno deben contar con la carga suficiente y el desfibrilador está en óptimas condiciones para su uso.
- 11.4.2.4.20** Que la eliminación de sujetos del estudio por causas clínicas se haya realizado inmediatamente después de presentarse el evento.
- 11.4.2.4.21** Los datos técnicos se registren en forma oportuna, precisa, veraz, completa y trazable manteniendo la integridad y confidencialidad.
- 11.4.2.5** Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, insumos, procedimientos y documentación requerida para el estudio.
- 11.4.2.6** Se documentan y resuelven las desviaciones detectadas en el proceso.
- 11.4.2.7** Otras que señalen las disposiciones jurídicas aplicables.
- 11.4.3** El responsable (s) de control de la calidad al menos debe:
- 11.4.3.1** Verificar con enfoque a riesgos las actividades operativas para constatar que se aplican y se cuenta con cada uno de los requisitos establecidos en los procesos: clínico, analítico farmacocinético y estadístico, así como en los apéndices A, B, C, D, E, y F Normativos, en apego a los protocolos y PNO del SGC del Tercero Autorizado.
- 11.4.3.2** Reportar al responsable de aseguramiento de calidad las desviaciones, no conformidades o riesgos detectados durante su verificación.
- 11.4.3.3** El control(es) de la calidad en el estudio de perfiles de disolución, al menos debe verificar que:
- 11.4.3.3.1** En el desarrollo del estudio se cumple con las BPL.
- 11.4.3.3.2** Se cuenta previamente con la documentación que avala que el medicamento de prueba y de referencia cumplen con los requisitos establecidos en el inciso 6.3 de este proyecto de norma.
- 11.4.3.3.3** Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas.
- 11.4.3.3.4** Se emplean métodos analíticos validados de acuerdo a este proyecto de norma.
- 11.4.3.3.5** Los perfiles de disolución se realizan de acuerdo a los procedimientos, protocolo analítico autorizado y requisitos de este proyecto de norma.
- 11.4.3.3.6** El análisis de las muestras se realiza bajo las mismas condiciones establecidas en el protocolo de la validación del método analítico y los requisitos establecidos en este proyecto de norma.
- 11.4.3.3.7** La transferencia de datos a las hojas de cálculo empleadas es completa, correcta, trazable manteniendo su integridad y que no se omitieron o alteraron los valores obtenidos.
- 11.4.3.3.8** Los datos técnicos se registren en los formatos establecidos y son rastreables a los documentos fuente y están revisados por el responsable analítico.



- 11.4.3.3.9** Que se encuentre vigente la calibración, calificación y que se realice la verificación como parte del control de los equipos e instrumentos utilizados.
- 11.4.3.3.10** Se lleva registro, control y balance de las sustancias de referencia primaria o secundaria las cuales deben estar vigentes y almacenarse bajo condiciones ambientales monitoreadas y controladas de temperatura y humedad.
- 11.4.3.3.11** La preparación de soluciones estándar y soluciones reactivos se realiza de acuerdo a los protocolos y procedimientos.
- 11.4.3.3.12** Se emplea material volumétrico calibrado con el certificado respectivo y vigente.
- 11.4.3.3.13** El lavado de material de vidrio se realiza conforme a los procedimientos y se cuenta con los registros de los controles aplicados.
- 11.4.3.3.14** Se cuenta con registro, control e inventario de los reactivos y disolventes, se mantienen las condiciones de seguridad para su manejo y almacenamiento de acuerdo al procedimiento establecido.
- 11.4.3.3.15** Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, insumos, procedimientos y documentación requerida para el estudio.
- 11.4.3.3.16** Se documentan y resuelven las desviaciones detectadas en el proceso.
- 11.4.3.4** Las BPL se aplican por el personal del área analítica en todo el desarrollo del estudio.
- 11.4.3.5** Se verifiquen cada uno de los puntos descritos en el inciso 8.0 de este proyecto de norma.
- 11.4.3.6** La recepción de las muestras biológicas cumple con los criterios de aceptación, conservan su integridad, seguridad y rastreabilidad, y que ante cualquier contingencia se deberá registrar el evento conforme al procedimiento establecido.
- 11.4.3.7** Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas de acuerdo con los procedimientos internos y requisitos regulatorios.
- 11.4.3.8** Se emplean métodos bioanalíticos validados total o parcialmente de acuerdo a este proyecto de norma.
- 11.4.3.9** Verificar que el análisis de las muestras biológicas se realice en apego al inciso 9.6 y 9.9 de este proyecto de norma.
- 11.4.3.10** El modelo de regresión, ponderación y bondad de ajuste usados para la curva de calibración durante el análisis de las muestras biológicas sea el mismo que el utilizado en la validación del método.
- 11.4.3.11** Se emplean hojas de cálculo validadas en la operación analítica.
- 11.4.3.12** Que se encuentre vigente la calibración, calificación y que se realice la verificación como parte del control de los equipos e instrumentos utilizados.
- 11.4.3.13** La recepción, manejo, almacenamiento, balance, devolución, así como disposición final de los medicamentos de prueba y de referencia se realiza con apego a los criterios establecidos y a los procedimientos implementados.
- El tiempo para la disposición final está establecido en un procedimiento y considera desde la recepción hasta un año después de la conclusión del estudio o hasta el término de la vigencia de su fecha de caducidad.



- 11.4.3.14** Los medicamentos de prueba y de referencia se almacenan en un área específica bajo condiciones ambientales monitoreadas y controladas de temperatura y humedad dentro de los valores de aceptación y que se llevan los registros de contabilidad correspondientes.
- 11.4.3.15** El formato de reporte de caso presente datos correctos, oportunamente registrados y trazables al documento fuente.
- 11.4.3.16** Los tubos de toma de muestra están bien etiquetados con los datos completos, correctos y trazables al estudio.
- 11.4.3.17** La toma de muestra biológica se efectúa en los tiempos indicados en el protocolo clínico autorizado, dentro del tiempo de tolerancia establecida y, en su caso, se documentaron las desviaciones.
- 11.4.3.18** La toma de signos vitales se realiza de acuerdo al protocolo clínico autorizado y en caso de existir desviaciones, éstas se documentan.
- 11.4.3.19** El procesamiento de las muestras biológicas en apego al inciso 9.5.2.3 de este proyecto de norma.
- 11.4.3.20** Las muestras biológicas en apego al apéndice D normativo (D.18) de este proyecto de norma.
- 11.4.3.21** El envío, entrega, manejo, transporte y cadena fría de las muestras biológicas de la unidad clínica a la unidad analítica se realiza de acuerdo con los procedimientos establecidos.
- 11.4.3.22** Los eventos adversos se documentan en apego a la normativa correspondiente.
- 11.4.3.23** Los sujetos de investigación en el estudio son vigilados adecuadamente por el personal médico y de enfermería para asegurar su bienestar durante el desarrollo del estudio.
- 11.4.3.24** Que se encuentre vigente la calibración, calificación y que se realice la verificación como parte del control de los equipos e instrumentos utilizados.
- 11.4.3.25** El carro de paro se encuentra con la cantidad necesaria de medicamentos e insumos con fecha de caducidad vigente, los tanques de oxígeno deben contar con la carga suficiente y el desfibrilador está en óptimas condiciones para su uso.
- 11.4.3.26** Que la eliminación de sujetos del estudio por causas clínicas se haya realizado inmediatamente después de presentarse el evento.
- 11.4.3.27** Los datos técnicos se registren en forma oportuna, precisa, veraz, completa y trazable manteniendo la integridad y confidencialidad.
- 11.4.3.28** Los documentos y registros que se generan durante el estudio cumplan con las BPD.
- 11.4.3.29** Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, insumos, procedimientos y documentación requerida para el estudio.
- 11.4.3.30** Se documentan y resuelven las desviaciones detectadas en el proceso.
- 11.4.3.31** Otras que señalen las disposiciones jurídicas aplicables.

11.4.4 El responsable(s) de control de la calidad en el estudio analítico de biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia debe verificar que:

- 11.4.4.1** Las BPL se aplican por el personal del área analítica en todo el desarrollo del estudio.



11.4.4.2 La recepción de las muestras biológicas cumple con los criterios de aceptación, conservan su integridad, seguridad y rastreabilidad, y que ante cualquier contingencia se deberá registrar el evento conforme al procedimiento establecido.

11.4.4.3 El procesamiento de separación (pre-proceso) se realiza acorde a los procedimientos establecidos.

11.4.4.4 El manejo, almacenamiento y disposición final de las matrices y muestras biológicas se debe realizar en el tiempo establecido y de acuerdo con los procedimientos internos, cumpliendo regulación aplicable. Las muestras biológicas se encuentran completas, codificadas, y almacenadas bajo condiciones monitoreadas y controladas, en un ultracongelador calificado y adecuado para la cantidad de muestras, y ante cualquier contingencia se deberá registrar el evento conforme al procedimiento establecido.

11.4.4.5 Se cuenta con los protocolos para las actividades analíticas de acuerdo con los procedimientos internos y requisitos regulatorios.

11.4.4.6 Se emplean métodos bioanalíticos validados total o parcialmente de acuerdo a este proyecto de norma.

11.4.4.7 Los parámetros de validación total o parcial, los resultados de la corrida analítica, las curvas de calibración y muestras control cumplen los criterios de aceptación.

11.4.4.8 El análisis de las muestras biológicas se realizó bajo las mismas condiciones establecidas en el protocolo de validación del método bioanalítico y plan de trabajo, considerando la adecuabilidad del sistema, blancos, corrida analítica, muestras control, estándar de referencia y estándar interno y curvas de calibración los cuales cumplen los criterios de aceptación.

11.4.4.9 El reanálisis de las muestras biológicas se encuentra justificado, documentado y autorizado por el responsable analítico y aseguramiento de calidad, y se realiza bajo las mismas condiciones establecidas en la validación del método.

11.4.4.10 El modelo de regresión, ponderación y bondad de ajuste usados para la curva de calibración durante el análisis de las muestras biológicas sea el mismo que el utilizado en la validación del método.

11.4.4.11 Se emplean hojas de cálculo validadas en la operación analítica.

11.4.4.12 Los datos técnicos se registren oportunamente en el formato interno correspondiente y sean rastreables a los documentos fuente.

11.4.4.13 Que se encuentre vigente la calibración, calificación y que se realice la verificación como parte del control de los equipos e instrumentos utilizados.

11.4.4.14 Se lleve registro, control y balance de las sustancias de referencia, las cuales deben estar vigentes y contar con el certificado correspondiente de su pureza, además de estar almacenadas bajo condiciones ambientales monitoreadas y controladas de temperatura y humedad indicadas de acuerdo a sus especificaciones.

11.4.4.15 Los estándares internos empleados cumplen con lo establecido en la norma.

11.4.4.16 La preparación de soluciones estándar (pesada) y diluciones y así como de soluciones reactivos se realiza de acuerdo a los protocolos y procedimientos establecidos.

11.4.4.17 El material volumétrico empleado se encuentra calibrado.



11.4.4.18 El lavado de material de vidrio se realiza conforme a los procedimientos y que se cuenta con los registros de los controles aplicados.

11.4.4.19 Se cuenta con registro, control e inventario de los reactivos y disolventes se mantienen las condiciones de seguridad para su manejo y almacenamiento de acuerdo al procedimiento establecido.

11.4.4.20 Los documentos y registros que se generen durante el estudio cumplen con las BPD.

11.4.4.21 Se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, insumos procedimientos y documentación requerida para el estudio.

11.4.4.22 Se documentan y resuelven las desviaciones, detectadas.

11.4.5 El responsable (s) de control de la calidad para la parte farmacocinética y estadística, debe verificar que:

11.4.5.1 La captura de datos se realice en las bases correspondientes, de manera oportuna, correcta y veraz para el análisis correspondiente, garantizando la integridad de la información

11.4.5.2 El software para el análisis estadístico farmacocinético o farmacodinámico cuente con licencia vigente, estar validado y verificado, garantizando la confiabilidad e integridad de los resultados y el dictamen emitido. El empleo de software libre no está permitido.

11.4.5.3 La transferencia de datos de concentración al software, sea completa, correcta, trazable y que no omita o altere datos respecto de los documentos fuente.

11.4.5.4 El análisis de valores extremos se realizó conforme a lo establecido en los requisitos normativos y procedimientos.

11.4.5.5 Se realiza el cálculo de los parámetros farmacocinéticos utilizando los tiempos reales de toma de muestra.

11.4.6 El Responsable Sanitario debe:

11.4.6.1 Ser un profesional titulado del área química biológica o de la salud, con la capacitación y experiencia para cubrir los requisitos y cumplir con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y verificar que se cumplan las BPC, BPL y demás disposiciones jurídicas aplicables.

11.5 Infraestructura.

11.5.1 Unidad Clínica de Intercambiabilidad

11.5.1.1 Dormitorio con el número de camas necesario de acuerdo a los sujetos de investigación participantes en el estudio.

11.5.1.2 En caso de realizarse dentro de una instalación hospitalaria, las camas deben estar en un área separada del resto de la institución, sobre todo en el caso de los sujetos de investigación sanos, para evitar contagios en términos de lo dispuesto por las disposiciones jurídicas aplicables.



- 11.5.1.3** Los dormitorios deben contar con suficiente espacio, iluminación y ventilación, así como con las comodidades y factibilidad de control, vigilancia y atención médica inmediata.
- 11.5.1.4** Baños (regaderas y sanitarios) en cantidad suficiente para el número de camas con las que se cuenta y que sean exclusivos para el uso de los sujetos de investigación participantes en el estudio.
- 11.5.1.5** Área de comedor con disponibilidad de espacio con ventilación, iluminación, así como la cantidad de sillas y mesas para cubrir el número de sujetos de investigación que ingresen al estudio y con los servicios requeridos como: alimentos y limpieza.
- 11.5.1.6** Área de recreo con disponibilidad de espacio para descanso y servicios de recreo para los sujetos de investigación.
- 11.5.1.7** Área para mantener bajo resguardo las pertenencias de los sujetos de investigación.
- 11.5.1.8** Área para el almacén de insumos para los sujetos de investigación como ropa de cama, cobijas, sabanas, así como de materiales auxiliares.
- 11.5.1.9** Área de toma de muestras exclusiva con condiciones de ventilación e iluminación y funcionalidad, que permita el libre tránsito de los sujetos de investigación y del personal involucrado (médicos y enfermeras) en el desarrollo del estudio clínico, ésta debe contar con relojes sincronizados.
- 11.5.1.10** Área de preparación de muestras exclusiva y separada para preparar las muestras, con espacio para la manipulación de las muestras y su disposición, con centrífuga y demás insumos necesarios.
- 11.5.1.11** Área de Consultorios equipados con: mesa de exploración, estuche diagnóstico, esfigmomanómetro, estetoscopio y báscula clínica, así como lavabo.
- 11.5.1.12** Área de enfermería con botiquín de primeros auxilios y disponibilidad de espacio para la ejecución de sus actividades y para el resguardo de los instrumentos e insumos médicos.
- 11.5.1.13** Área de emergencia médica con disponibilidad de varias camas para emergencia, que deberá contar con los recursos suficientes para la reanimación cardio-pulmonar de un sujeto de investigación, paciente con soporte de oxígeno, carro de paro, electrocardiógrafo y desfibrilador, la presencia de un médico especialista en urgencias médicas o de un médico con certificación vigente en reanimación cardio-pulmonar avanzada, independientemente de contar con el apoyo de un servicio de urgencias debidamente acreditado, ya sea en las inmediaciones de la unidad o dentro del mismo Tercero Autorizado, así como un contrato vigente con ambulancia para transporte y hospital.
- 11.5.1.14** Área de archivo para el almacenamiento de expedientes clínicos y estudios, que cuente con las medidas de control de las condiciones ambientales y seguridad necesarias para garantizar la integridad y confidencialidad de los mismos.
- 11.5.1.15** Área para la recepción, manejo y almacenamiento de medicamentos con acceso restringido, condiciones de luz, temperatura y humedad monitoreadas y controladas.
- 11.5.1.16** Área de almacenamiento de muestras biológicas con disponibilidad de espacio para ultracongelador(es) calificado(s) y adecuado(s) para la cantidad de muestras.
- 11.5.1.17** Área de médico de guardia que permita monitorear a los sujetos de investigación durante su internamiento.



11.5.1.18 Área de tránsito confinada y delimitada para el almacenamiento temporal de residuos biológicos- infecciosos.

11.5.2 Unidad Analítica para estudios de bioequivalencia, biodisponibilidad comparativa, bioexención basada en el SCB y estudios de perfiles de disolución comparativos.

11.5.2.1 Área que permita realizar las pruebas y análisis bajo condiciones ambientales monitoreadas y controladas de acuerdo a las características del fármaco (termolábil/fotosensible) cuando así se requiera.

11.5.2.2 Área para la recepción, manejo y almacenamiento de medicamentos (para perfiles de disolución), bajo condiciones ambientales monitoreadas y controladas.

11.5.2.3 Área para el almacenamiento de reactivos y disolventes la cual debe estar equipada con un sistema de extracción, alarma de detección de humo, lámpara anti explosión y estantes con bandas de protección.

11.5.2.4 Área para la recepción manejo y almacenamiento de muestras biológicas.

11.5.2.5 Área de lavado de material equipada con tarjas, escurridores, horno para el secado de material y equipo para la obtención de agua de alta pureza.

11.5.2.6 Área de pesado que cuente con balanzas analíticas colocadas sobre superficies diseñadas para evitar vibraciones, delimitada y sin corrientes de aire.

11.5.2.7 Área destinada para almacenar las sustancias de referencia con condiciones ambientales monitoreadas y controladas de humedad y temperatura.

11.5.2.8 Áreas de instrumentación y equipo.

11.5.2.9 Área de preparación y análisis de muestras.

11.5.2.10 Área de archivo general para el reguardo de los estudios.

11.5.2.11 Área de tránsito confinada y delimitada para el almacenamiento temporal de residuos peligrosos biológicos-infecciosos.

11.6 Sistema de Gestión de Calidad.

11.6.1 Los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de bioequivalencia o biodisponibilidad comparativa y estudios de perfiles de disolución comparativos deben contar con un SGC que asegure la planificación, el control, el seguimiento y medición del desempeño de los procesos, la gestión de riesgos así como el análisis y evaluación de resultados, para una gestión eficaz y mejora continua, considerando lo siguiente:

11.6.2 Contener elementos de documentación relativos a las políticas, lineamientos, manuales, programas, planes, procedimientos, protocolos, informes, métodos, instructivos, formatos, registros y bitácoras.

11.6.3 Contar con políticas y procedimientos para proteger la información confidencial y la integridad de los datos en los medios de soporte (papel y electrónico).

11.6.4 Asegurar que la documentación sea comunicada, comprendida, disponible, idónea, y aplicada correctamente.

11.6.5 Asegurar la correcta transferencia de datos, a fin de evitar su pérdida, modificación, alteración, omisión, falsificación y manteniendo la integridad de los mismos.



11.6.6 Contar con un Manual de Calidad que contenga la descripción del SGC, el alcance, aplicabilidad, la política, y objetivos de calidad, establecidos, revisados y aprobados por la Alta Dirección. Así como contener o hacer referencia a los requisitos, procesos, procedimientos de su aplicabilidad y describir la estructura de la documentación utilizada en el sistema de gestión conforme a la normativa.

11.6.7 Contar con un Manual de Organización con la descripción actualizada de los perfiles de puestos, con las funciones, responsabilidades, formación y experiencia para cada uno de ellos. Así como con un organigrama actualizado de la estructura de la organización, indicando las líneas de comunicación los niveles jerárquicos de autoridad y las interrelaciones de áreas y del personal que la conforma considerando los requisitos normativos.

11.6.8 Contener todos los procedimientos necesarios para asegurar el desarrollo correcto del estudio. Cualquier desviación de la ejecución de las actividades establecidas en los protocolos y procedimientos debe documentarse, resolverse y justificarse.

11.6.9 Controlar que todos los productos finales de los procesos sean liberados por el responsable de aseguramiento de calidad.

11.6.10 Control de documentos.

11.6.10.1 El SGC debe garantizar una correcta gestión de los documentos, que incluye su identificación, emisión, revisión, aprobación, distribución, control, actualización, almacenamiento y disposición final. Los documentos deben ser adecuados, rastreables, vigentes, accesibles y claros para asegurar la correcta ejecución de las actividades según las normativas legales. Además, deben contar con un control de cambios y una lista maestra para gestionar su estado de revisión, identificación y distribución, evitando el uso de documentos obsoletos. Los documentos obsoletos deben ser claramente identificados si son retenidos por razones legales o de preservación.

11.6.11 Control de registros.

11.6.11.1 El SGC debe garantizar el control de los registros físicos y electrónicos, asegurando su correcta identificación, uso, almacenamiento, conservación, respaldo, recuperación y disposición final. Estos registros deben ser legibles, completos, trazables, correctos y almacenados de forma segura para preservar su integridad y confidencialidad. Los registros electrónicos deben estar protegidos contra accesos no autorizados, contar con respaldo y validación si contienen cálculos. Los datos y observaciones de estudios deben conservarse por al menos 5 años. Las BPD deben aplicarse conforme a un procedimiento establecido.

11.6.12 Revisión de las solicitudes y contratos.

11.6.12.1 Deben existir procedimientos para la elaboración y revisión de solicitudes y contratos. Todo contrato debe formalizarse por escrito, con firmas y fechas de las partes involucradas. Cualquier discrepancia entre la solicitud y el contrato debe resolverse antes de iniciar el trabajo, y ambos documentos deben ser aceptados por las partes. Si el contrato se modifica durante el desarrollo del trabajo, debe repetirse el proceso de revisión y comunicar los cambios al personal correspondiente.



11.6.13 Control de productos y servicios suministrados externamente.

11.6.13.1 El SGC debe contar con procedimientos para la compra, recepción, verificación y almacenamiento de insumos, reactivos, materiales y consumibles necesarios para los estudios. Los servicios y productos de proveedores externos deben cumplir con los controles de calidad establecidos, y debe haber registros de la selección, evaluación y seguimiento de estos proveedores. Además, se debe verificar que los productos y servicios suministrados cumplan con los requisitos y especificaciones técnicas solicitadas, especialmente aquellos que impacten la calidad de los estudios.

11.6.14 Medición de la satisfacción del cliente.

11.6.14.1 Debe existir un procedimiento para gestionar todas las quejas o retroalimentación recibida de los patrocinadores o del personal involucrado en el estudio. Es fundamental mantener registros sobre la recepción, investigación, tratamiento y eficacia de las acciones tomadas, ya sean correctivas o de mejora, así como el seguimiento y respuesta. Además, se deben conservar registros del grado de satisfacción del cliente, así como de los métodos utilizados para el seguimiento y medición de este.

11.6.15 Control de trabajos no conformes y no conformidad.

11.6.15.1 Debe implementarse un procedimiento para identificar, controlar, revisar, analizar, evaluar y dar seguimiento al trabajo no conforme y las no conformidades. La causa raíz de las no conformidades debe determinarse utilizando herramientas específicas. Es necesario mantener la información sobre la no conformidad, las acciones tomadas, su eficacia y los resultados obtenidos. Además, se debe definir quién es responsable de autorizar la reanudación del estudio una vez resuelta la no conformidad.

11.6.16 Acciones correctivas.

11.6.16.1 Debe establecerse un procedimiento para implementar acciones correctivas cuando se identifiquen trabajos no conformes, no conformidades, desviaciones de políticas, objetivos, procesos o procedimientos del SGC, o requisitos operativos. Se deben designar a las personas autorizadas para llevar a cabo dichas acciones. La no conformidad debe ser revisada y analizada para determinar la(s) causa(s) raíz mediante técnicas específicas y establecer acciones para eliminar dichas causas y evitar su repetición. Además, se debe realizar un seguimiento oportuno de las acciones correctivas implementadas, asegurando su eficacia y que sean adecuadas y proporcionales al impacto o riesgo de la no conformidad.

11.6.17 Auditorías internas.

11.6.17.1 Se deben realizar auditorías internas siguiendo un procedimiento y programa anual que cubra los procesos del SGC, incluidas las actividades operativas de los estudios. Las auditorías deben realizarse al menos una vez al año por personal auditor interno competente e independiente de la actividad auditada. Además, debe existir un procedimiento para la selección y evaluación de los auditores. Se debe mantener información sobre la gestión del programa de auditoría y los resultados obtenidos. También se deben realizar auditorías de seguimiento para



verificar la implementación y eficacia de las acciones correctivas. Los resultados de las auditorías internas y de seguimiento deben ser informados a la Alta Dirección y a la organización.

11.6.18 Riesgos y oportunidades.

11.6.18.1 Se debe contar con un procedimiento para la gestión de riesgos y oportunidades en los procesos del SGC, incluyendo las actividades operativas de los estudios. Los riesgos identificados deben ser comunicados, analizados, evaluados, tratados y monitoreados utilizando criterios y métodos definidos para reducir su probabilidad de ocurrencia. Además, se debe dar seguimiento a las acciones tomadas para abordar los riesgos y evaluar su eficacia.

11.6.19 Mejora.

11.6.19.1 La organización debe tener un procedimiento para identificar oportunidades de mejora y definir acciones para implementarlas. La mejora continua de la eficacia del SGC se logra mediante la política de calidad, los objetivos de calidad, los resultados de auditorías, análisis de datos, acciones correctivas, análisis de riesgos, medición del desempeño de procesos y proveedores, y las revisiones de la Alta Dirección.

11.6.20 Organización.

11.6.20.1 La organización debe tener personalidad jurídica propia y, si está ubicada en un hospital o establecimiento similar, debe acreditar su designación como Tercero Autorizado. Debe contar con una descripción actualizada de puestos y evidencia de la competencia del personal, incluyendo formación, capacitación, conocimientos y experiencia necesarios. La estructura organizacional debe ser clara, con líneas de comunicación y niveles jerárquicos definidos, asegurando que todos conozcan sus funciones, responsabilidades y autoridad. Además, deben mencionarse los roles clave como Alta Dirección, Representante Legal, Responsable Sanitario, Investigador Principal y otros. Es crucial asegurar la imparcialidad, confidencialidad, confiabilidad y seguridad de los datos de los estudios, así como mantener un registro actualizado del personal y sus firmas o rúbricas.

11.6.21 Personal.

11.6.21.1 La organización debe tener un procedimiento para gestionar los recursos humanos en todas las etapas, desde selección hasta autorización de funciones. El personal debe estar contratado y calificado, demostrando competencias basadas en su formación, experiencia y habilidades. Los nuevos empleados deben pasar por un periodo de inducción y capacitación antes de realizar tareas específicas, con supervisión hasta su liberación. Además, la organización debe ofrecer capacitación continua, tanto interna como externa, mediante un programa anual y conservar registros de la evaluación y efectividad de la capacitación.

11.6.22 Instalaciones y condiciones ambientales.

11.6.22.1 Las instalaciones deben contar con un plano actualizado que indique las áreas operativas, asegurando que sean adecuadas, funcionales y con la simbología de seguridad correspondiente. Estas áreas deben estar identificadas, ordenadas, limpias y cumplir con condiciones ambientales apropiadas (iluminación, temperatura, humedad, ventilación) según la operación. Además, deben contar con servicios necesarios y condiciones de seguridad requeridas.

11.6.23 Instalaciones y condiciones ambientales.



11.6.23.1 El acceso a las áreas operativas debe estar controlado y no deben utilizarse para fines distintos a los establecidos. Las condiciones ambientales deben ser monitoreadas y controladas para asegurar la validez de los resultados y la seguridad de los sujetos de investigación.

11.6.24 Seguridad.

11.6.24.1 De forma general, el texto establece que el tercero autorizado debe contar con una Comisión de Higiene y Seguridad, procedimientos claros y manuales para la atención de contingencias y medidas de seguridad. Se deben definir y señalizar rutas de evacuación, zonas de seguridad y salidas de emergencia, contar con un programa anual de capacitación en primeros auxilios, uso de extintores y manejo de residuos peligrosos y RPBI. El personal debe tener equipos de protección y procedimientos para evitar contaminación en el manejo de muestras biológicas. Además, debe existir un programa anual de seguridad con simulacros de evacuación.

11.6.24.2 El manejo de residuos peligrosos y RPBI debe cumplir con las normas oficiales mexicanas.

11.6.25 Muestras biológicas.

11.6.25.1 El personal debe estar capacitado para manejar muestras biológicas como fluidos potencialmente riesgosos. Los procesos relacionados con estas muestras (obtención, separación, análisis, almacenamiento, traslado y disposición final) deben estar documentados en procedimientos y contar con registros. Además, el personal debe conocer las propiedades de los materiales para garantizar un manejo adecuado y seguro.

11.6.26 Transporte de muestras biológicas.

11.6.26.1 El traslado de muestras biológicas debe realizarse siguiendo un procedimiento establecido que incluya: tipo de contenedor, control de temperatura y tiempo, identificación adecuada, verificación del estado de la muestra y acciones ante contingencias, definiendo claramente las responsabilidades de la unidad clínica y analítica en la cadena fría.

11.6.26.2 Al recibir las muestras en la unidad analítica, se debe verificar número, integridad, identificación, temperatura y estado físico de las muestras, asegurando que cumplan con las condiciones acordadas con la unidad clínica.

11.6.27 Almacenamiento de medicamento en estudio y muestras biológicas.

11.6.27.1 Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse bajo condiciones controladas de temperatura, luz y humedad, conforme a las indicaciones de la etiqueta, desde su recepción hasta un año después de finalizar el estudio o hasta su caducidad. Luego, deben devolverse al patrocinador o destruirse mediante una empresa autorizada, siguiendo la normativa aplicable.

11.6.27.2 Las muestras biológicas deben ser manejadas por personal capacitado y autorizado, y almacenarse en condiciones monitoreadas y controladas que aseguren su identidad e integridad, con registros continuos de temperatura, utilizando un ultracongelador calificado.

11.6.27.3 Debe existir un procedimiento para contingencias o mantenimiento que garantice el manejo y almacenamiento adecuado de las muestras.

11.6.28 Manejo y desecho de las muestras biológicas.



11.6.28.1 Las muestras biológicas deben manejarse conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y a las disposiciones jurídicas aplicables en cuanto a bioseguridad. Además, se debe contar con un contrato vigente de servicios, con empresas autorizadas para el desecho final de los RPBI.

11.6.29 Equipo e instrumentos.

11.6.29.1 Se debe contar con equipos, instrumentos y consumibles adecuados y suficientes para garantizar la correcta realización de los estudios. Los equipos deben estar calificados por proveedores especializados, y los instrumentos de medición deben tener certificados vigentes de calibración emitidos por organismos acreditados, asegurando la trazabilidad.

11.6.29.2 Los equipos deben estar ubicados e instalados según especificaciones del fabricante y contar con un sistema de control para su identificación, limpieza, calibración, calificación y mantenimiento preventivo y correctivo, conforme a un programa anual, así como mantener un inventario actualizado y conservar los registros de todas las acciones de mantenimiento y verificación.

11.6.29.3 En sistemas híbridos, se requiere un protocolo de calificación que evalúe la integración de los equipos y el software. Además, se deben tener procedimientos e instructivos accesibles para la operación y atención de contingencias por fallas.

11.6.30 Materiales, reactivos y consumibles.

11.6.30.1 Los materiales, reactivos y consumibles deben adquirirse a proveedores que cumplan con los requisitos de calidad establecidos. Los reactivos y disolventes deben almacenarse de acuerdo con sus propiedades físicas y químicas, y mantenerse bajo un control de inventario.

11.6.30.2 Las soluciones de reactivos y estándares preparados deben estar etiquetadas claramente, indicando: nombre del reactivo o estándar, fecha de preparación, responsable de la preparación, fecha de vencimiento, condiciones de conservación y concentración.

11.6.31 Sustancias de referencia.

11.6.31.1 Los materiales de referencia deben contar con certificado de calibración y trazabilidad. Se deben usar sustancias de referencias primarias o secundarias con trazabilidad a una primaria, acompañadas de certificado de análisis, trazabilidad, balance y almacenamiento controlado.

11.6.31.2 Si no hay una fuente oficial, se permite usar sustancias con pureza conocida de un laboratorio o proveedor, siempre indicando número de lote, vigencia y certificado de análisis. Si no se dispone de un certificado oficial, debe consultarse y registrarse la vigencia del lote actualizado.

11.6.31.3 Para el estándar interno, no se requiere certificado, siempre que se demuestre su idoneidad para el uso previsto.

12. Concordancia con normas internacionales

Este proyecto de norma es parcialmente equivalente a los siguientes documentos:

12.1 ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice.



- 12.2 ICH E8 Harmonised Tripartite Guideline General Considerations for Clinical Trials.
- 12.3 ICH E9 Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials.
- 12.4 ICH M9 Harmonised Tripartite Guideline on Biopharmaceutics classification system-based biowaivers.
- 12.5 ICH M10 bioanalytical method validation and study sample analysis
- 12.6 ICH M13A Harmonised Tripartite Guideline on bioequivalence for immediate – release solid oral dosage forms.

13. Bibliografía

- 13.1 Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Resolucao DRC No. 27 Dispoe sobre os requisitos Mínimos para a validacao de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fns de registro e pósregistro de medicamentos. 27 Maio 2012.
- 13.2 Braggio, S., Grossi, R.J. y Cugola, M. A strategy for validation of bioanalytical methods. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1996; 14: 375-388.
- 13.3 Brescolle, F., Bromet-Petrit, M. y Audran, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics Journal of Chromatography B., 1996; 686: 3-10.
- 13.4 Causon, R. J Validation of chromatographic methods in biomedical analysis. Viewpoint and discussion. Journal of Chromatography B., 1997; 689: 175-180.
- 13.5 Chow, S. C. & Liu, J. P. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Chapman and Hall/CRC; 3a. edition., 2008
- 13.6 Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. 2000, con sus enmiendas en 2002, 2004, 2008, 2013 y 2024.
- 13.7 European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on the investigation of bioequivalence. 20 Jan 2010.
- 13.8 European Medicines Agency. Science Medicines Health. Guideline on bioanalytical method validation. 21 Jul 2011.
- 13.9 FDA, Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence Guidance for Industry. Dec. 2022
- 13.10 Guía nacional para la integración y funcionamiento de los CEI, 6a edición, 2018
- 13.11 Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités Hospitalarios de Bioética Quinta edición 2015.
- 13.12 Hauck, W.W., Anderson, S. A new statistical procedure for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. J. Pharmacokin. Biopharm, 1984; 12:83-91.
- 13.13 Health Canada. Guidance Document. Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies. 08 Feb 2012.
- 13.14 ICH E3 Harmonised Tripartite Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports.
- 13.15 ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice.
- 13.16 ICH E8 Harmonised Tripartite Guideline General Considerations for Clinical Trials.
- 13.17 ICH E9 Harmonised Tripartite Guideline Statistical Principles for Clinical Trials.



- 13.18** ICH M9 Harmonised Tripartite Guideline on Biopharmaceutics classification. system-based biowaivers.
- 13.19** ICH M10 bioanalytical method validation and study sample analysis.
- 13.20** ICH M13A Harmonised Tripartite Guideline on bioequivalence for immediate – release solid oral dosage forms.
- 13.21** Interchangeable multi-source pharmaceutical products. WHO draft guideline on marketing authorization requirements? December 1993.
- 13.22** ISO 9001: 2015 Quality management systems – Requirements
- 13.23** Karnes, H. T., Shiu, G. y Shah, V. P. Bioanalytical Method Validation. Pharmaceutical Research, 1991;9:421-426.
- 13.24** Ley General de Salud.
- 13.25** Locke, C. S. An exact, confidence interval from untransformed data for the ratio of two formulation means. J. Pharmacokin. Biopharm, 1984; 12:649-655.
- 13.26** Lund, R. E. Tables for an approximate test for outliers in linear models. Technometrics. 1975, 17: 473-476.
- 13.27** Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7.
- 13.28** Norma técnica No. 313. Para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las Instituciones de Salud.
- 13.29** Norma técnica No. 314. Para el registro y seguimiento en materia de investigación para la Salud.
- 13.30** Norma técnica No. 315. Para el funcionamiento de Comisiones de investigación en las Instituciones de atención a la Salud.
- 13.31** Reglamento de Insumos para la Salud.
- 13.32** Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- 13.33** Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- 13.34** Ring A, Lang B, Kazaroho C, Labes D, Schall R, Schütz H. Sample size determination in bioequivalence studies using statistical assurance. Br J Clin Pharmacol. 2019 Oct; 85(10):2369-2377. doi: 10.1111/bcp.14055. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31276603; PMCID: PMC6783617.
- 13.35** Shrikant, D. Pharmaceutical Research, 1992; 9(4).
- 13.36** Shah V., Midha K, Findlay J, Hill H, Hulse J, I McGilveray I, et.al Bioanalytical Method Validation-A Revisit with a Decade of Progress. Pharmaceutical Research. 2000: 17: 1551 – 1557.
- 13.37** Shaik Mastan, Thirunagari Bhavya Latha, Sathe Ajay- The basic regulatory considerations and prospects for conducting bioavailability/bioequivalence (BA/BE) studies—an overview Comparative Effectiveness Research 2011;1: 1-25.
- 13.38** Shah, V.P. The History of Bioanalytical Method Validation and Regulation: Evolution of a Guidance Document on Bioanalytical Methods Validation The AAPS Journal 2007;9(1), E43 - E47.
- 13.39** Shein-Chung Chow, Jen-pei Liu. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 3rd Edition. 2008. Chapman and Hall/CRC



- 13.40** Sokal, R. R., Rohlf, F.J. Biometry: The principles and practice of statistics in biological research. 4th ed. New York: W.H. Freeman and Co., 2011.
- 13.41** Schuirman, D. J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J. Pharmacokin. Biopharm, 1987; 715:657-680.Pj.
- 13.42** Schuirmann, D.J. Treatment of bioequivalence data: log transformation. In: Proceedings of Bio- International '89 issues in the evaluation of bioavailability data, Toronto, Canada, October 1-4, 1989; 159-161.
- 13.43** Tothfalusi L, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. J Pharm Pharm Sci. 2012; 15(1):73-84. doi: 10.18433/j3z88f. PMID: 22365089.
- 13.44** Yacobi, T.L., Viswanathan, C.T., Cook, C.E., McDowall, R.D., Pittman, K.A. y Spector, S. Pharmaceutical research, 1992; 9:588-592.
- 13.45** Yan F, Zhu H, Liu J, Jiang L, Huang X. Design and inference for 3-stage bioequivalence testing with serial sampling data. Pharm Stat. 2018 Sep; 17(5):458-476. doi: 10.1002/pst.1865. Epub 2018 May 3. PMID: 29726096; PMCID: PMC6146059.
- 13.46** Westlake, W. J. Response to Kikwood, TBL.: bioequivalence testing-a need to rethink. Biometrics 1981; 37:589-594.
- 13.47** Westlake, W. J. The design and analysis of comparative blood-level trial. In: Swarbick J. Ed. Current concepts in the pharmaceutical sciences, dosage form design and bioavailability, Philadelphia: Lea and Febiger, 1973; 149-179.
- 13.48** Westlake, W. J. Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In. Peace KE. Ed. Biopharmaceutical statistics for drug development. New York: Marcel Dekker, Inc., 1988; 329-352.

14. Vigilancia.

14.1 La vigilancia del cumplimiento del presente proyecto de norma corresponde a la Secretaría, a través de la COFEPRIS y a los gobiernos de las Entidades Federativas en el ámbito de sus respectivas competencias, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias, en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

15. Evaluación de la Conformidad.

15.1 La evaluación de la conformidad podrá ser solicitada por el representante legal o la persona que tenga facultades para ello, ante la autoridad competente o las personas acreditadas y aprobadas para tales efectos.

16. Vigencia

El presente Proyecto de Norma entrará en vigor a los 180 días naturales posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación.



TRANSITORIOS

ÚNICO.- La entrada en vigor de la presente Norma, deja sin efectos a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad., publicada en el Diario Oficial de la Federación el 20 de septiembre de 2013 y la “Modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad, publicada el 20 de septiembre de 2013”, publicada el 5 de septiembre de 2023.

Ciudad de México a 16 de diciembre de 2025.



Salud
Secretaría de Salud



HOJA DE FIRMA DEL PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-177-SSA1-2025, QUE ESTABLECE LOS REQUISITOS PARA REALIZAR LAS PRUEBAS DE BIOEQUIVALENCIA, BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA, BIOEXENCIÓN BASADA EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA Y ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS QUE REALICEN DICHAS PRUEBAS.

LA COMISIONADA FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS Y
PRESIDENTA DEL COMITÉ CONSULTIVO NACIONAL DE NORMALIZACIÓN DE REGULACIÓN Y
FOMENTO SANITARIO

DRA. ARMIDA ZÚÑIGA ESTRADA



APÉNDICE A NORMATIVO

PROTOCOLO PARA PERFILES DE DISOLUCIÓN

A.1 Portada.

A.1.1 Título del protocolo.

A.1.2 Nombre del laboratorio patrocinador.

A.1.3 Clave del protocolo.

A.1.4 Tercero Autorizado (para los estudios realizados en Territorio Nacional) o entidad acreditada (para los estudios realizados en el extranjero) que realizará el estudio.

A.1.5 Nombre y firma del responsable o coordinador del estudio.

A.1.6 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad.

A.1.7 Fecha de emisión del protocolo.

A.2 Índice.

A.3 Objetivo.

A.4 Alcance.

A.5 Justificación.

A.6 Generalidades del fármaco.

A.6.1 Fórmula desarrollada, fórmula condensada y peso molecular.

A.6.2 Propiedades fisicoquímicas, apariencia, solubilidad, punto de fusión y pKa.

A.6.3 Precauciones y medidas de seguridad.

A.7 Generalidades de los medicamentos de prueba y de referencia.

A.7.1 Denominación genérica.

A.7.2 Denominación distintiva.

A.7.3 Forma farmacéutica; y consideración de uso.

A.7.4 Dosis.

A.7.5 Número de lote.

A.7.6 Número de registro del medicamento de referencia o el equivalente para el medicamento en el extranjero.

A.7.7 Fabricante; del producto terminado.

A.7.7.1 Titular del registro sanitario.

A.7.8 Fecha de caducidad.

A.7.9 Recepción criterios, manejo y almacenamiento.

A.8 Resultados de las pruebas de valoración, disolución (cuando aplique) y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido. Así como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

A.9 Método Analítico.

A.9.1 Equipos e Instrumentos.

A.9.2 Reactivos.

A.9.3 Materiales.

A.9.4 Sustancia(s) de referencia.

A.9.5 Preparación de la curva de calibración.



- A.10 Variables funcionales de la prueba de perfil de disolución (MGA 291 FEUM).
- A.11 Resumen de la validación del método analítico (previo a la prueba).
- A.12 Procedimiento de la prueba del perfil de disolución (Acondicionamiento del equipo, preparación de la muestra, ejecución de la prueba y análisis de las muestras).
 - A.12.1 Preparación del o los medios de disolución.
 - A.12.1.1 Método de desgasificación.
 - A.12.1.2 Prueba B de perfil de disolución; preparar el medio de disolución indicado de acuerdo a la monografía.
 - A.12.1.3 Prueba B*** de perfil de disolución; preparar los siguientes medios:
 - A.12.1.3.1 Solución de ácido clorhídrico pH 1.2 o fluido gástrico simulado sin enzima.
 - A.12.1.3.2 Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.
 - A.12.1.3.3 Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.
 - A.12.2 Aparato de disolución.
 - A.12.3 Condiciones de la prueba.
 - A.12.4 Volumen del medio de disolución con o sin reposición.
 - A.12.5 Volumen de alícuota.
 - A.12.6 Velocidad de agitación.
 - A.12.7 Temperatura.
 - A.12.8 Tiempos de muestreo.
 - A.12.9 Forma de muestreo.
 - A.12.10 Forma de colocar la unidad de dosis (simultánea o secuencial).
 - A.12.11 Dispositivo de hundimiento (si aplica).
 - A.12.12 Tipo de filtro.
 - A.12.13 Unidades de dosis empleadas.
- A.13 Análisis de datos.
 - A.13.1 Determinación de porcentaje de fármaco disuelto.
 - A.13.2 Estadística descriptiva.
 - A.13.3 Evaluación estadística comparativa para cada condición analizada.
- A.14 Referencias y bibliografía.



APÉNDICE B NORMATIVO.

INFORME DEL ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCIÓN

B.1 Portada.

B.1.1 Título del estudio.

B.1.2 Clave del estudio.

B.1.3 Nombre del patrocinador.

B.1.4 Tercero Autorizado (para los estudios realizados en Territorio Nacional) o entidad acreditada (para los estudios realizados en el extranjero) que realizó el estudio.

B.1.5 Nombre y firma del responsable o coordinador del estudio.

B.1.6 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad.

B.1.7 Periodo en el que se llevó a cabo el estudio.

B.1.8 Fecha de emisión del informe final.

B.2 Índice.

B.3 Resumen.

B.4 Objetivo.

B.5 Alcance.

B.6 Medicamentos evaluados.

B.6.1 Medicamento de referencia.

B.6.1.1 Descripción:

B.6.1.1.1 DCI.

B.6.1.1.2 Denominación genérica.

B.6.1.1.3 Denominación distintiva.

B.6.1.1.4 Forma farmacéutica y consideración de uso.

B.6.1.1.5 Titular del registro sanitario.

B.6.1.1.6 Dosis.

B.6.1.1.7 Número de lote.

B.6.1.1.8 Fabricante del producto terminado.

B.6.1.1.9 Número de registro sanitario.

B.6.1.1.10 Fecha de caducidad.

B.6.2 Medicamento de prueba.

B.6.2.1 Descripción:

B.6.2.1.1 DCI.

B.6.2.1.2 Denominación genérica.

B.6.2.1.3 Denominación distintiva (si aplica).

B.6.2.1.4 Forma farmacéutica.

B.6.2.1.5 Dosis.

B.6.2.1.6 Número de lote.

B.6.2.1.7 Fabricante.

B.6.2.1.8 Fecha de caducidad.



B.6.3 Resultados de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido para el medicamento de prueba y referencia. Así como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

B.6.4 Balance del medicamento empleado y almacenamiento.

B.7 Método analítico.

B.7.1 Equipos e instrumentos, reactivos, materiales y sustancia(s) de referencia empleadas

B.7.2 Curva de calibración empleada para la interpolación de la concentración.

B.8 Resumen del cumplimiento de las variables funcionales de la prueba de perfil de disolución (MGA 291 FEUM).

B.9 Comparación de los perfiles de disolución.

B.9.1 Descripción del método de evaluación del perfil de disolución que incluya:

B.9.1.1 El medio de disolución.

B.9.1.2 Volumen.

B.9.1.3 Reposición del medio.

B.9.1.4 Temperatura.

B.9.1.5 Aparato.

B.9.1.6 La velocidad de agitación.

B.9.1.7 El método de desgasificación.

B.9.1.8 Los tiempos de muestreo.

B.9.1.9 La forma de muestreo.

B.9.1.10 El volumen de alícuota.

B.9.1.11 Forma de colocar la unidad de dosis (simultánea o secuencial).

B.9.1.12 Dispositivo de hundimiento (si aplica).

B.9.1.13 El tipo de filtro.

B.9.1.14 El método de análisis.

B.9.1.15 La fórmula de cálculo del por ciento disuelto.

B.9.2 Tabla de resultados del perfil de disolución, del medicamento de referencia y del medicamento de prueba, que incluya los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

B.9.3 Gráfica de los porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia y del medicamento de prueba.

B.10 Análisis estadístico.

B.10.1 Para cada condición analizada:

B.10.1.1 Método matemático (f_2) o en su caso, el modelo y método estadístico de comparación y su justificación.

B.10.1.2 Resultados del estudio.

B.11 Bioexenciones basadas en el SCB (cuando aplique).

B.11.1 Incluir además, los estudios de solubilidad y permeabilidad con base en el Apéndice C Normativo.

B.12 Conclusiones.

B.12.1 Concluir si existe similitud entre los perfiles estudiados.



B.13 Anexos.

B.13.1 Anexo 1. Listado de la Secretaría que indica el medicamento de referencia.

B.13.2 Anexo 2. Carta bajo protesta de decir verdad avalada por el responsable sanitario o su equivalente del patrocinador donde avale que el lote de prueba sometido al perfil de disolución corresponde a la fórmula cuali-cuantitativa de la que se solicitará registro, cuando aplique.

B.13.3 Anexo 3. Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

B.13.4 Anexo 4. Copia del certificado de análisis del medicamento de prueba y referencia que contenga las pruebas de control de calidad entre las que se incluyan valoración y uniformidad de dosis y, si aplica, disolución; avalados por el responsable sanitario del patrocinador o figura equivalente en el extranjero.

B.13.5 Anexo 5. Informe de validación del método para cuantificar muestras provenientes de perfiles de disolución, conforme a este proyecto de norma.

B.13.5.1 Resultados analíticos generados (cromatogramas, registros de absorbancia, etc)

B.13.5.2 Conclusiones de la validación del método.

B.13.6 Anexo 6. Resultados analíticos generados (cromatogramas registros de absorbancia, etc) representativos de una corrida analítica para el análisis de las muestras del medicamento de prueba y de referencia.



APÉNDICE C NORMATIVO

BIOEXENCIONES BASADAS EN EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

C.1 Antecedentes y Objetivo.

C.1.1 El enfoque de bioexención basado en SCB pretende reducir la necesidad de estudios de bioequivalencia *in vivo*, es decir, proporciona un sustituto de la bioequivalencia *in vivo*. Se pueden exentar los estudios si el desempeño *in vivo* se justifica mediante estudios *in vitro*.

C.1.2 El SCB está basado en la solubilidad acuosa y las características de permeabilidad intestinal de los fármacos y se clasifica en:

C.1.2.1 Clase I: alta solubilidad, alta permeabilidad.

C.1.2.2 Clase II: baja solubilidad, alta permeabilidad.

C.1.2.3 Clase III: alta solubilidad, baja permeabilidad.

C.1.2.4 Clase IV: baja solubilidad, baja permeabilidad.

C.1.3 Este apéndice proporciona recomendaciones para respaldar la clasificación biofarmacéutica de fármacos así como la bioexención basada en el SCB.

C.2 Alcance.

C.2.1 Este apéndice es aplicable a medicamentos en formas farmacéuticas sólidas (cápsulas, tabletas o suspensiones) para administración oral de liberación inmediata y de acción sistémica, que contengan fármacos que presentan una alta solubilidad y una alta permeabilidad (SCB Clase I) y que cumplan con los criterios de elegibilidad.

C.2.2 Los medicamentos de CDF son elegibles para una bioexención basada en el SCB, cuando todos los fármacos contenidos en la CDF sean clase I y cumplan con los criterios de elegibilidad.

C.3 Criterios de elegibilidad.

C.3.1 Ser de Clase I.

C.3.2 Cuando los fármacos de los medicamentos de prueba y de referencia contienen el mismo principio activo. Una bioexención también puede ser aplicable si los productos de prueba y de referencia contienen sales diferentes, siempre que ambos pertenezcan a la Clase I.

C.3.3 Los profármacos pueden considerarse para una bioexención basada en el SCB cuando se absorben como profármaco y pertenezcan a la Clase I.

C.3.4 En los casos en que la dosis terapéutica única más alta no cumpla con el criterio de alta solubilidad, pero la concentración más alta del producto de referencia sea soluble en las condiciones requeridas, se puede respaldar la bioexención si se demuestra una farmacocinética proporcional a la dosis (es decir, ABC y $C_{máx}$) en un rango de dosis que incluya la dosis terapéutica única más alta.

C.3.5 Para que un medicamento pueda optar por una bioexención basada en el SCB, se deben cumplir los criterios relativos a su composición (excipientes) y su velocidad de disolución *in vitro*.

C.3.6 Criterios no elegibilidad.



C.3.6.1 Los medicamentos conteniendo fármacos de estrecho margen terapéutico no se consideran para una bioexención.

C.3.6.2 Una bioexención no es aplicable cuando el producto de prueba contiene un éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejo o derivado de un principio activo diferente del producto de referencia, ya que estas diferencias pueden dar lugar a biodisponibilidades diferentes no visualizados en los experimentos utilizados para el concepto de bioexención basado en el SCB.

C.3.6.3 Los medicamentos con absorción bucal o sublingual no son elegibles para una solicitud de bioexención, además, el enfoque de bioexención solo es aplicable cuando la vía de administración incluye agua. Si se pretende la administración sin agua (p. ej., productos orodispersables), se debe realizar un estudio de bioequivalencia en el que el producto se dosifique sin agua.

C.4 Pruebas a realizar:

C.4.1 Solubilidad.

C.4.1.1 La prueba de solubilidad se realiza con el fármaco y se clasifica como altamente soluble, si la dosis terapéutica única más alta es completamente soluble en 250 ml o menos de medio acuoso, en un rango de pH de 1.2 a 6.8 a 37 ± 1 °C.

C.4.1.2 En los casos en que la dosis terapéutica más alta no cumpla este criterio, pero la concentración más alta del producto de referencia es soluble en las condiciones mencionadas, se deben presentar datos adicionales para justificar la bioexención basado en el SCB.

C.4.1.3 Se debe determinar experimentalmente la solubilidad del fármaco en un rango de pH de 1,2 a 6,8 a 37 ± 1 °C. Se deben evaluar al menos tres pH dentro de este rango, incluyendo soluciones amortiguadoras a pH 1,2, 4,5 y 6,8. Además, se debe evaluar la solubilidad al pH de menor solubilidad del fármaco si se encuentra dentro del rango de pH especificado. Estos experimentos deben demostrar que la solubilidad se mantiene durante períodos de tiempo relacionados con la duración prevista de la absorción.

C.4.1.4 Los experimentos de solubilidad al equilibrio se pueden realizar utilizando la técnica de matraz agitado o un método alternativo, si se justifica. El pH de cada solución de prueba debe medirse después de la adición del fármaco y al final del estudio de solubilidad en equilibrio para garantizar que la medición de la solubilidad se realice al pH especificado. El pH debe ajustarse si es necesario. El experimento debe realizarse durante un período de tiempo adecuado para alcanzar el equilibrio.

C.4.1.5 Como alternativa, se pueden considerar experimentos de solubilidad en los que se examina la dosis terapéutica única más alta en un volumen de 250 ml, o una cantidad proporcionalmente menor examinada en un volumen proporcionalmente menor de amortiguador.

C.4.1.6 La solubilidad más baja obtenida en el rango de pH de 1.2 a 6.8 se utilizará para clasificar al fármaco.

C.4.1.7 Se requiere un mínimo de tres réplicas en cada condición de solubilidad/pH utilizando medios compendiales apropiados, el método analítico deberá ser validado.



C.4.1.8 Además, debe demostrarse la estabilidad del fármaco en cada medio. En los casos en que el fármaco no sea estable, con una degradación superior al 10 % durante la evaluación de la solubilidad, ésta no se podrá determinar adecuadamente y, por lo tanto, el fármaco no se podrá clasificar.

C.4.2 Permeabilidad

C.4.2.1 La evaluación de la permeabilidad debe basarse preferentemente en el grado de absorción obtenido a partir de estudios farmacocinéticos en humanos, por ejemplo, la biodisponibilidad absoluta o el balance de masas.

C.4.2.2 Se puede concluir que existe una alta permeabilidad cuando la biodisponibilidad absoluta es ≥ 85 %. También se puede concluir que existe una alta permeabilidad si ≥ 85 % de la dosis administrada se recupera en la orina sin cambio (fármaco inalterado) o como la suma del fármaco inalterado, los metabolitos oxidativos de fase 1 y los metabolitos conjugativos de fase 2.

C.4.2.3 Los metabolitos en heces, solo se pueden considerar los oxidativos y conjugativos. Los metabolitos producidos por reducción o hidrólisis no deben incluirse, a menos que se demuestre que no se producen antes de la absorción, por ejemplo, por acción microbiana en el tracto gastrointestinal.

C.4.2.4 El fármaco inalterado en las heces no puede contabilizarse para el grado de absorción, a menos que se pueda respaldar con información científica que la cantidad de fármaco en las heces proviene de la excreción biliar, secreción intestinal o se origina a partir de un metabolito inestable, por ejemplo, glucurónido, sulfato, N-óxido, que se ha convertido de nuevo en el fármaco original por la acción de microorganismos.

C.4.2.5 Los datos humanos *in vivo* derivados de la información bibliográfica publicada (por ejemplo biodisponibilidad absoluta o balance de masa) pueden ser aceptables. La selección de la información bibliográfica debe incluir la justificación técnica correspondiente con una evaluación de la calidad de la información.

C.4.2.6 La permeabilidad también puede evaluarse mediante métodos *in vitro* validados y estandarizados utilizando células Caco-2, véase inciso C.7. Los resultados de los ensayos de permeabilidad de Caco-2 deben analizarse en el contexto de los datos disponibles sobre farmacocinética humana. Si se infiere una alta permeabilidad mediante un sistema celular *in vitro*, debe demostrarse la permeabilidad independiente del transporte activo, como se describe en el inciso C.7 del presente Apéndice Normativo.

C.4.2.7 Si no se demuestra una alta permeabilidad, se considera que el fármaco tiene baja permeabilidad para fines de clasificación SCB.

C.4.2.8 Para la permeabilidad evaluada *in vitro*, se requiere demostrar la estabilidad en el tracto gastrointestinal si se utilizan líneas celulares de Caco-2 para respaldar la alta permeabilidad. La estabilidad en el tracto gastrointestinal puede documentarse utilizando fluidos gástricos e intestinales compendiales o simulados. Se pueden utilizar otros métodos pertinentes con la debida justificación. Las soluciones del fármaco deben incubarse a 37 °C durante un período representativo del contacto *in vivo* del fármaco con estos fluidos, es decir, una hora en el fluido gástrico y tres horas en el fluido intestinal. Las concentraciones del fármaco deben determinarse posteriormente mediante un método debidamente

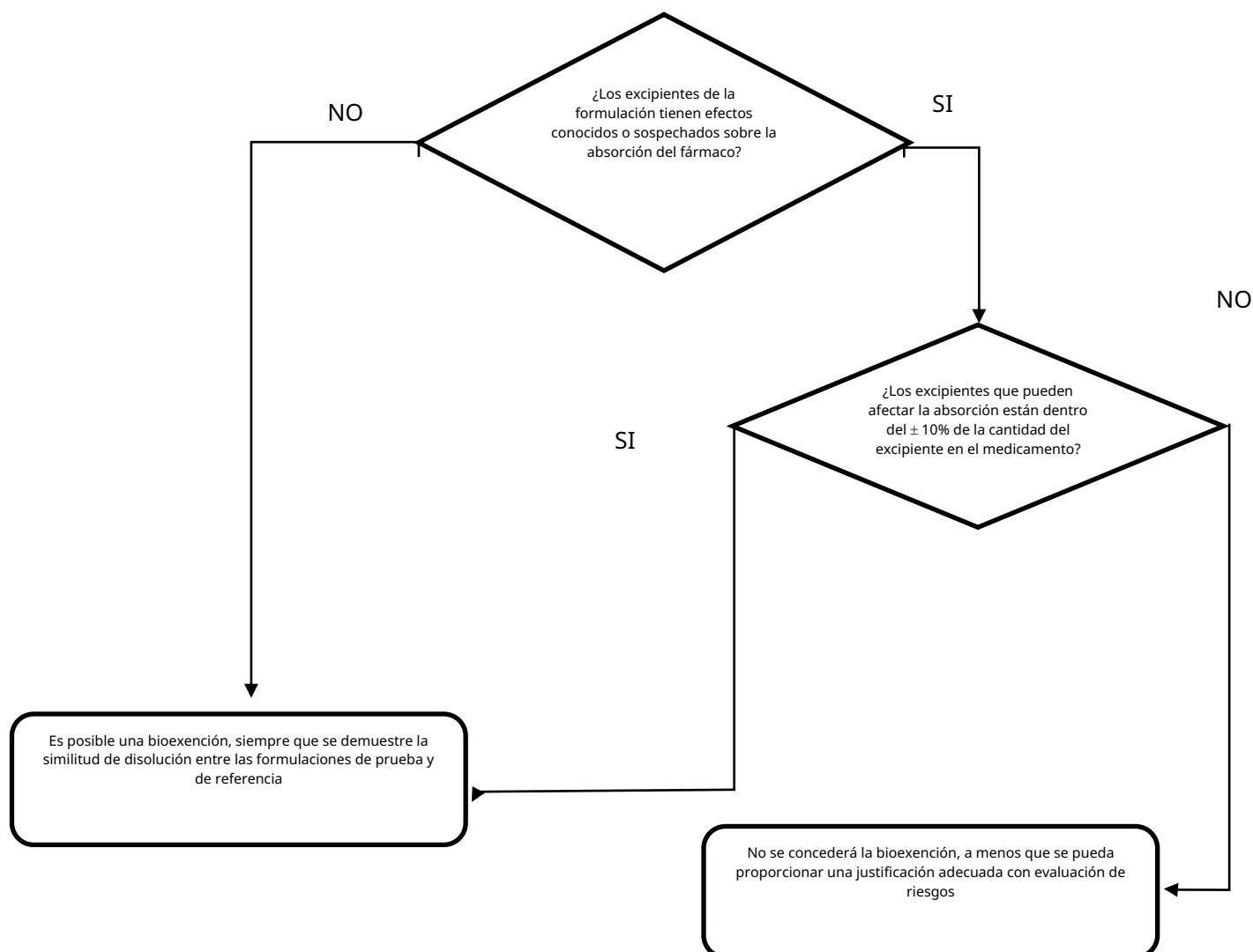
validado. Una degradación significativa ($> 10\%$) de un fármaco impide la clasificación de alta permeabilidad según la escala SCB.

C.5 Consideraciones adicionales para la bioexención.

C.5.1 Excipientes.

C.5.1.1 Idealmente, los excipientes del medicamento de prueba deben ser iguales a los del medicamento de referencia, conforme a lo indicado en referencia normativa señalada en el inciso 3.15 de este proyecto de norma. Sin embargo, cuando existan diferencias en los excipientes, se debe evaluar su potencial para afectar la absorción *in vivo*. Esto debe incluir la consideración de las propiedades del fármaco, así como de sus efectos. Para optar por la bioexención se debe justificar por qué las diferencias en los excipientes no afectarán el perfil de absorción del fármaco en cuestión, es decir, la velocidad y el grado de absorción, utilizando un enfoque mecanicista y basado en el riesgo. El árbol de decisiones para realizar dicha evaluación se describe en la Figura 1.

Figura 1. Fármacos de clase I del SCB.





C.5.1.2 Se deben considerar los posibles efectos de los excipientes sobre aspectos de la absorción *in vivo*, como la solubilidad, la motilidad gastrointestinal, el tiempo de tránsito y la permeabilidad intestinal, incluyendo los mecanismos de transporte. Entre los excipientes que pueden afectar la absorción se incluyen el manitol y el sorbitol, y los tensoactivos, como el lauril sulfato de sodio. El riesgo de que un excipiente determinado afecte la absorción de un fármaco debe evaluarse considerando:

C.5.1.2.1 La cantidad de excipiente utilizada,

C.5.1.2.2 El mecanismo por el cual el excipiente puede afectar la absorción.

C.5.1.2.3 Las propiedades de absorción (velocidad, grado y mecanismo de absorción) del fármaco.

C.5.1.3 Por definición, los fármacos de clase I del SCB presentan un alto grado de absorción por lo que su absorción no está limitada por su solubilidad ni permeabilidad. Por lo tanto, representan un grupo de compuestos de bajo riesgo en cuanto al potencial de que los excipientes afecten la absorción, en comparación con otras clases del SCB. La consideración de los efectos de los excipientes en los fármacos de clase I del SCB debe centrarse en los posibles cambios en la velocidad o el grado de absorción. Por ejemplo, si se sabe que el fármaco tiene una alta permeabilidad debido a la un mecanismo de absorción activa, es probable que los excipientes que pueden inhibir los transportadores de captación sean motivo de preocupación. En el caso de los fármacos de clase I del SCB que presentan una absorción lenta, también debe considerarse la posibilidad de que un excipiente determinado aumente la velocidad de absorción.

C.5.1.4 Cuando la composición del medicamento de prueba incluya excipientes diferentes a los que contiene el medicamento de referencia, se debe demostrar bibliográfica o experimentalmente que no se modifican las propiedades de solubilidad, permeabilidad así como el mecanismo de absorción del fármaco, en caso contrario no aplicará el enfoque de bioexención.

C.5.2 Estudios de perfiles de disolución comparativos.

C.5.2.1 Al aplicar el enfoque de bioexención basado en SCB, se deben realizar pruebas comparativas de disolución *in vitro* utilizando el medicamento de referencia contra un lote piloto del medicamento de prueba.

C.5.2.2 Las condiciones para el estudio de disolución deben de ejecutarse como se establece en los incisos 7.2.6 al 7.2.13 con excepción del inciso 7.2.8 de este proyecto de norma. No se aceptan disolventes orgánicos ni se deben añadir surfactantes, considerando lo siguiente:

C.5.2.2.1 Aparato: canastilla o paleta.

C.5.2.2.2 Volumen del medio de disolución: 900 ml o menos (se recomienda utilizar el volumen seleccionado para la prueba de control de calidad).

C.5.2.2.3 Temperatura del medio de disolución: 37 ± 1 °C.

C.5.2.2.4 Agitación:

C.5.2.2.4.1 Aparato 1, canastilla, 100 rpm.



C.5.2.2.4.2 Aparato 2, paletas, 50 rpm.

C.5.2.2.5 Se deben utilizar al menos 12 unidades de producto de referencia y de prueba para cada determinación del perfil de disolución.

C.5.2.2.6 Tres medios de disolución: pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.

C.5.2.2.7 Utilizar soluciones amortiguadoras con base en lo establecido en la farmacopea.

C.5.2.2.8 Podría requerirse una investigación adicional al pH de mínima solubilidad (si es diferente de los valores de pH mencionados anteriormente).

C.5.2.2.9 No se aceptan disolventes orgánicos ni se deben añadir surfactantes.

C.5.2.2.10 Las muestras deben filtrarse durante la recolección, a menos que se utilicen métodos de detección in situ.

C.5.2.2.11 En el caso de cápsulas o comprimidos de gelatina con recubrimiento de gelatina en los que se haya demostrado la reticulación, el uso de enzimas puede ser aceptable, si está debidamente justificado.

C.5.2.2.12 Cuando se observa alta variabilidad o formación del cono en el aparato de paletas a 50 rpm, tanto para el medicamento de referencia como para el medicamento de prueba, se recomienda utilizar el aparato 1 a 100 rpm. Además, se pueden considerar métodos alternativos (p. ej., el uso de dispositivos de hundimiento) para solucionar problemas como la formación del cono, si están científicamente fundamentados. Se deben proporcionar todos los resultados experimentales.

C.5.2.2.13 Para optar por la bioexención basada en el SCB para fármacos de Clase I del SCB, tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia deben presentar características de disolución *in vitro* muy rápidas (≥ 85 % para el porcentaje medio disuelto en ≤ 15 minutos), o rápidas (≥ 85 % para el porcentaje medio disuelto en ≤ 30 minutos) y similares (es decir, basadas en la comparación f_2), en todas las condiciones definidas. En los casos en que un producto se disuelva rápidamente y el otro muy rápidamente, se debe demostrar la similitud de los perfiles.

C.5.2.2.14 Para la comparación de los perfiles de disolución, cuando corresponda, el factor de similitud f_2 debe estimarse utilizando la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \frac{1}{\sqrt{\left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]}} * 100 \right\}$$

C.5.2.2.15 Donde, f_2 es el factor de similitud, n es el número de puntos de tiempo, $R(t)$ es el porcentaje promedio disuelto del fármaco de referencia en el tiempo t después del inicio del estudio y $T(t)$ es el porcentaje promedio del fármaco de prueba disuelto en el tiempo t después del inicio del estudio.

C.5.2.2.16 La evaluación del factor de similitud se basa en las siguientes condiciones:

C.5.2.2.16.1 Un mínimo de tres tiempos de muestreo (sin contar el cero).

C.5.2.2.16.2 Los tiempos de muestreo deben ser los mismos para ambos medicamentos.

C.5.2.2.16.3 Valor promedio de los valores individuales para cada tiempo de muestreo de cada medicamento.



C.5.2.2.16.4 No más de un valor medio de ≥ 85 % de disolución para el medicamento de referencia.

C.5.2.2.16.5 Para permitir el uso de los datos promedio, el coeficiente de variación no debe superar el 20 % en los primeros tiempos de muestreo (hasta 10 minutos) ni el 10 % en los demás tiempos de muestreo.

C.5.2.2.17 Para productos con más de una concentración, se debe aplicar el método SCB para cada concentración, es decir, se espera que los perfiles de disolución del producto de prueba y de referencia se comparen en cada concentración.

C.6 Documentación a presentar.

C.6.1 El patrocinador debe proporcionar la mayor cantidad posible información sobre los atributos críticos de calidad del fármaco y medicamento de prueba así como la mayor cantidad posible de información sobre el medicamento de referencia, incluyendo revisiones bibliográficas.

C.6.2 Se deben proporcionar todos los protocolos e informes de los estudios de solubilidad, permeabilidad y perfil de disolución.

C.6.3 La información sobre los métodos de prueba validados debe detallarse adecuadamente de acuerdo con las directrices y políticas regulatorias vigentes.

C.6.4 El formato del informe debe incluir presentaciones tabulares y gráficas que muestren resultados individuales y promedios, así como estadística resumida.

C.6.5 El informe debe incluir todos los excipientes, sus diferencias cualitativas y, cuando aplique, cuantitativas entre los productos de prueba y de referencia.

C.6.6 Se debe proporcionar una descripción completa de los métodos analíticos empleados, incluyendo la validación y calificación de los parámetros analíticos. También se debe proporcionar una descripción detallada de todos los métodos y medios de prueba, incluyendo información sobre los lotes de prueba y de referencia [dosis unitaria (concentración y ensayo), número de lote, fecha de fabricación y tamaño del lote, si se conoce, fecha de caducidad]. El informe de disolución conforme al Apéndice B Normativo debe incluir una descripción detallada de los entornos experimentales y los métodos analíticos, incluyendo información sobre las condiciones de disolución, como el equipo, la desgasificación, la filtración durante el muestreo, el volumen, etc.

C.7 Consideraciones sobre el método de ensayo de permeabilidad empleando la línea celular Caco-2

C.7.1 Los ensayos de permeabilidad que emplean monocapas de células epiteliales Caco-2 cultivadas, derivadas de una línea celular de adenocarcinoma de colon humano, se utilizan ampliamente para estimar la absorción intestinal de fármacos en humanos. Las células Caco-2 experimentan una diferenciación enterocítica morfológica y bioquímica espontánea y expresan polaridad celular, con un borde en cepillo apical, uniones intercelulares estrechas y varios transportadores activos, como en el intestino delgado. Debido a la posible baja o nula expresión de transportadores de eflujo (p. ej., P-gp, BCRP, MRP2) y de captación (p. ej., PepT1, OATP2B1, MCT1), el uso de ensayos de células Caco-2 como único dato que respalde la alta permeabilidad



para la clasificación SCB se limita a fármacos transportados pasivamente (véase más adelante "Consideraciones sobre el ensayo, C.7.2.6").

C.7.2 Validación del método de permeabilidad.

C.7.2.1 La idoneidad de los ensayos celulares Caco-2 para la determinación de la permeabilidad del SCB debe demostrarse estableciendo una relación de orden jerárquico entre los valores experimentales de permeabilidad y el grado de absorción del fármaco en sujetos humanos, utilizando fármacos modelo con permeabilidad nula, baja (<50%), moderada (50-84%) y alta (≥85%). Para la validación, se recomienda utilizar un número suficiente de fármacos modelo para la validación a fin de caracterizar la permeabilidad alta, moderada y baja (un mínimo de 5 para cada uno), además de un marcador de permeabilidad cero. C.7.2.2 Se proporcionan ejemplos de los marcadores en la Tabla 2. Además, se debe emplear un número suficiente (mínimo de 3) de réplicas del ensayo celular para proporcionar una estimación fiable de la permeabilidad del fármaco. La relación establecida debe permitir la diferenciación entre fármacos con permeabilidad baja, moderada y alta.

C.7.2.3 La integridad de la monocapa celular Caco-2 debe confirmarse comparando las mediciones de resistencia eléctrica transepitelial (TEER) y/u otros indicadores adecuados, antes y después del experimento. Además, la integridad de la monocapa celular debe demostrarse mediante compuestos con permeabilidad cero demostrada (véase la Tabla 2).

C.7.2.4 El informe de la validación del método. debe incluir una lista de los fármacos modelo seleccionados, junto con datos del grado de absorción en humanos (media, desviación estándar, coeficiente de variación), los valores de permeabilidad de cada fármaco modelo (media, desviación estándar, coeficiente de variación), la clase de permeabilidad para cada fármaco modelo y un gráfico del grado de absorción en función de la permeabilidad (media ± desviación estándar o intervalo de confianza del 95 %) con la identificación del límite de la clase de alta permeabilidad y el fármaco modelo seleccionado para de alta permeabilidad seleccionado para clasificar la sustancia farmacológica de prueba.

C.7.2.5 proporcionar una descripción del método de estudio, las concentraciones del fármaco en el fluido del donante, así como una descripción del método analítico y la ecuación utilizada para calcular la permeabilidad. Asimismo, se debe proporcionar información sobre el potencial de eflujo, por ejemplo, datos de transporte bidireccional para un sustrato conocido.

C.7.2.6 Consideraciones sobre el ensayo. Se debe demostrar el transporte pasivo del compuesto de prueba. Esto puede verificarse mediante un sistema de ensayo adecuado que exprese transportadores de eflujo conocidos, por ejemplo, demostrando la independencia de la permeabilidad medida *in vitro* con respecto a la concentración inicial del fármaco (p. ej., 0,01, 0,1 y 1 veces la concentración máxima disuelta en 250 ml), o con respecto a la dirección de transporte (cociente de eflujo, es decir, cociente de la permeabilidad aparente (Papp) entre las direcciones basolateral-apical y apical-basolateral <2 para las concentraciones del fármaco seleccionado).

$$\text{relación eflujo} = \frac{P_{apBL \rightarrow AP}}{P_{apAP \rightarrow BL}}$$



C.7.2.7 La expresión funcional de los transportadores de eflujo debe verificarse mediante estudios de transporte bidireccional que demuestren la permeabilidad asimétrica de determinados sustratos de transportadores de eflujo, por ejemplo, digoxina, vinblastina y rodamina 123, en concentraciones no saturables.

C.7.2.8 Las concentraciones del fármaco de prueba utilizadas en los estudios empleando las células Caco-2 para la determinación de la permeabilidad de fármacos deben corresponder a las condiciones establecidas durante la validación e incluir un fármaco modelo de permeabilidad moderada y alta en el fluido del donante, junto con el fármaco de prueba, como estándares internos para demostrar la consistencia del método. La elección de los estándares internos debe basarse en la compatibilidad con el fármaco de prueba; es decir, no deben presentar interacciones físicas, químicas o de permeabilidad significativas. Cuando no sea posible incluir los estándares internos en el mismo cultivo celular que el usado para la evaluación de la permeabilidad del fármaco, la permeabilidad de los estándares internos puede determinarse en las mismas monocapas o en la monocapa de la misma placa del fármaco de prueba.

C.7.2.9 Los valores de permeabilidad de los estándares internos deben ser consistentes entre las diferentes pruebas, incluidas las realizadas durante la validación del método. Se deben establecer criterios de aceptación para los estándares internos y el fármaco modelo de eflujo. Se debe evaluar la recuperación media del fármaco y de los estándares internos al final de la prueba. Para recuperaciones < 80 %, se debe realizar una evaluación del balance de masa que incluya la medición de la cantidad residual de fármaco en la monocapa celular y un aparato de prueba.

C.7.2.10 La evaluación de la permeabilidad del fármaco de prueba para la clasificación SCB puede facilitarse mediante la selección de un estándar interno de alta permeabilidad con una permeabilidad cercana al límite de la clase de permeabilidad moderada/alta. El fármaco de prueba se considera altamente permeable cuando su valor de permeabilidad es igual o mayor que el del estándar interno seleccionado con alta permeabilidad.

C.7.2.11 La información que respalda la alta permeabilidad de una sustancia farmacológica de prueba (media, desviación estándar, coeficiente de variación) debe incluir datos de permeabilidad de la sustancia farmacológica de prueba, los estándares internos, información sobre la estabilidad gastrointestinal *in vitro* y datos que respalden el mecanismo de transporte pasivo.

Tabla 1. Fármacos modelo para la validación del método de ensayo de permeabilidad.

Grupo	Fármaco
Alta permeabilidad ($f_a \geq 85\%$)	Antipirina Cafeína Ketoprofeno Naproxeno Teofilina Metoprolol



	Propranolol Carbamazepina Fenitoína Disopiramida Minoxidil
Permeabilidad moderada (fa = 50-84 %)	Clorfeniramina Creatinina Terbutalina Hidroclorotiazida Enalapril Furosemida Metformina Amilorida Atenolol Ranitidina
Baja permeabilidad (fa < 50%)	Famotidina Nadolol Sulpirida Lisinopril Aciclovir Foscarnet Manitol Clorotiazida Polietilenglicol 400 Enalaprilato
Permeabilidad cero	FITC-Dextrano Polietilenglicol 4000 Amarillo Lucifer Inulina Lactulosa
Sustratos de eflujo	Digoxina Paclitaxel Quinidina Vinblastina

Ejemplos de diferencias aceptables en excipientes. Bioexención de clase I del SCB.

La formulación del producto de prueba es cualitativamente igual a la del producto de referencia. Además, contiene sorbitol, un excipiente con efectos conocidos o sospechados sobre la absorción del fármaco. La cantidad de sorbitol en la formulación de prueba se encuentra dentro del rango permitido de 45 mg a 55 mg, basándose en la cantidad de sorbitol en la formulación de referencia (es decir, 50 mg \pm 10 %).



Componente	Cantidad medicamento de referencia (mg)	Cantidad medicamento de prueba (mg)
Fármaco	100	100
Celulosa microcristalina (diluyente)	100	95
Sorbitol (diluyente)	50	55
HPMC (aglutinante)	10	10
Talco (lubricante)	5	5
Total	265	265



APÉNDICE D NORMATIVO

PROTOCOLOS CLÍNICOS PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA REALIZADOS EN TERRITORIO NACIONAL

D.1 Información general.

D.1.1 Portada con:

D.1.1.1 Título y número de identificación del protocolo.

D.1.1.2 Denominación genérica del fármaco en estudio, y

D.1.1.3 Fecha de elaboración y Versión.

D.1.1.4 Nombre y firma del:

D.1.1.4.1 Investigador Principal;

D.1.1.4.2 Responsable Sanitario de la unidad clínica;

D.1.1.4.3 Responsable de aseguramiento de calidad de la unidad clínica;

D.1.1.4.4 Responsable Sanitario de la unidad analítica;

D.1.1.4.5 Responsable del estudio unidad analítica;

D.1.1.4.6 Responsable de aseguramiento de calidad de la unidad analítica.

D.1.1.4.7 Responsable de estadística.

D.1.1.4.8 Patrocinador.

D.1.2 Nombre, domicilio y teléfono donde se realizará el estudio, unidad clínica y analítica u otras Instituciones donde se realizará el estudio cuando aplique.

D.1.3 Nombre, domicilio y teléfono de los laboratorios clínicos u otras instituciones que participen en el estudio.

D.1.4 Nombre de los Comités.

D.2 Índice.

D.3 Introducción.

D.3.1 Declaración de que el estudio será conducido en cumplimiento al protocolo, a las BPC y a cualquier otro requisito establecido en las disposiciones jurídicas aplicables.

D.4 Antecedentes.

D.4.1 Debe incluir una descripción del fármaco, información farmacodinámica y farmacocinética, entre otra información que sea relevante para el estudio.

D.5 Justificación del estudio.

D.6 Objetivo(s).

D.6.1 Se debe señalar el(los) objetivo(s) del estudio general(es) y específico(s), de acuerdo con el tipo de estudio.

D.7 Hipótesis estadística.

D.8 Diseño experimental.

D.8.1 En caso de que el diseño experimental sea diferente al clásico 2x2, debe documentarse y justificarse la racionalidad del diseño propuesto.

D.8.2 Descripción del diseño del estudio a conducirse y un diagrama esquemático de los procedimientos y etapas del estudio.

D.9 Cálculo del tamaño de muestra.



D.9.1 Presentar la justificación y cálculo del tamaño de muestra, basado en consideraciones estadísticas y con capacidad de proveer un indicador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes y su variabilidad, que satisfaga los requerimientos respecto del error de tipo I (α) de 0.05, error tipo II (β) y una diferencia mínima por detectar, con relación a la biodisponibilidad promedio entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia (δ), incluyendo la consideración de la potencia (p) y la razón esperada entre el 95-105% del estudio; incluir referencias y fórmula empleada.

D.9.2 Descripción de las medidas a tomar para minimizar o evitar el sesgo, incluyendo:

D.10 Aleatorización y Cegamiento.

D.11 Población.

D.11.1 Caracterización clínica y demográfica (sujetos de investigación sanos o pacientes) sexo y edad.

D.12 Duración del tratamiento.

Incluir el tiempo de duración de la participación de los sujetos de investigación en el estudio y descripción de la secuencia y duración de todos los periodos del estudio, así como lavado en cada dosificación.

D.13 Medicamento de prueba y de referencia.

D.13.1 Descripción de los medicamentos del estudio:

D.13.1.1 Fabricante(s) del producto terminado y titular del registro sanitario.

D.13.1.2 Forma farmacéutica y consideración de uso;

D.13.1.3 Fármaco, DCI y concentración.

D.13.1.4 Denominación genérica;

D.13.1.5 Denominación distintiva;

D.13.1.6 Fecha de caducidad (para el medicamento de referencia incluir su número de registro).

D.13.1.7 La dosis y el régimen de dosificación en el estudio, especificar dosis única o dosis múltiple con la justificación respectiva.

D.13.1.8 Responsable de importación de productos en investigación (si aplica).

D.14 Administración del medicamento.

D.14.1 Debe realizarse una descripción de la manera en que los medicamentos se administran a los sujetos de investigación (tipo de líquido, volumen) y condiciones de ayuno o alimentos (dieta estandarizada).

D.15 Manejo del medicamento, debe indicarse:

D.15.1 Su forma de manejo bajo códigos.

D.15.2 Etiquetado.

D.15.3 Su recepción (criterios de aceptación y rechazo).

D.15.4 Balance.

D.15.5 Almacenamiento.

D.15.6 Retención.

D.15.7 Resguardo.



D.15.8 Disposición final.

D.16 Estudios de laboratorio y gabinete.

D.16.1 Descripción de las pruebas a realizar. En caso de requerir pruebas especiales para demostrar el estado de salud, antes, durante o después del estudio deberá describirse y justificarse.

D.17 Tipo de fluido biológico a obtener, se debe especificar:

D.17.1 La matriz biológica que se obtendrá.

D.17.2 Los procedimientos de recolección.

D.17.3 Número y tiempos de muestreo (frecuencia de muestreo y su tolerancia).

D.17.4 Anticoagulante.

D.17.5 Volumen de las muestras, y

D.17.6 Volumen total del muestreo.

D.17.7 Retención.

D.17.8 Resguardo.

D.17.9 Disposición final.

D.18 Muestras biológicas.

D.18.1 Debe realizarse la descripción del manejo de las muestras:

D.18.1.1 Procesamiento.

D.18.1.2 Identificación.

D.18.1.3 Manejo.

D.18.1.4 Almacenamiento y resguardo por la unidad clínica, y

D.18.1.5 Transporte y entrega a la unidad analítica.

D.19 Recepción de las muestras por la unidad analítica

D.19.1 Describir la forma de recepción (criterios de aceptación y rechazo) de las muestras biológicas, su manejo, almacenamiento y desecho.

D.20 Frecuencia de toma de signos vitales y alimentos

D.20.1 Especificar mediante tabla o cronograma.

D.21 Desarrollo del estudio.

D.21.1 Establecer el programa de todos los procedimientos a realizarse, así como los posibles riesgos que implican.

D.22 Selección de los sujetos de investigación.

D.22.1 Se deben describir los listados completos de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, así como, de los procedimientos de selección de los sujetos de investigación, sanos o pacientes (si aplica), revisión física y estudios de laboratorio y gabinete completos.

D.23 Variables de seguridad.

D.23.1 Describir los procedimientos de seguridad para los sujetos de investigación.

D.23.2 Monitoreo de su estado de salud.

D.23.3 Vigilancia en su internamiento.

D.23.4 Indicaciones y restricciones.

D.23.5 Procedimientos especiales y seguimiento al concluir el estudio (si lo hubiera), y



D.23.6 Contrato vigente con ambulancia y servicio de hospital para el manejo de casos de urgencia médica.

D.24 Eventos adversos.

D.24.1 Deben describirse los procedimientos para detectar, evaluar, manejar y notificar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad de acuerdo a la NOM-220-SSA1-vigente.

D.25 Retiro de sujetos de investigación.

D.25.1 Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales los sujetos de investigación pueden retirarse o ser retirados del estudio y, en su caso, deben incluirse también los procedimientos.

D.26 Suspensión del estudio.

D.26.1 Debe incluirse una descripción de las condiciones en las cuales puede suspenderse un estudio, suspensión parcial o completa, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

D.27 Plan de análisis estadístico.

D.27.1 Debe especificar:

D.27.1.1 El tipo de datos por analizar.

D.27.1.2 Los parámetros que se obtendrán y los métodos estadísticos y pruebas que se emplearán para el análisis y establecimiento de intercambiabilidad.

D.27.1.3 ANOVA de acuerdo con el diseño del estudio.

D.27.1.4 Criterios de aceptación de intercambiabilidad justificado de acuerdo con el diseño del estudio.

D.27.1.5 Procedimientos para reportar cualquier desviación del plan estadístico.

D.28 Metodología Analítica.

D.28.1 Definir el fármaco(s) o metabolito(s) con el(os) cual(es) se va(n) a establecer la intercambiabilidad.

D.28.1.1 Describir la metodología para su cuantificación.

D.28.1.2 Condiciones de análisis, reanálisis, aceptación y rechazo.

D.29 Aseguramiento de calidad del proceso clínico.

D.29.1 Resumen de las actividades a realizar para asegurar la calidad de la ejecución del estudio clínico y el cumplimiento de las BPC, así como sus responsables.

D.29.1.1 Procedimientos para reportar cualquier desviación del protocolo autorizado, incluyendo el plan de análisis estadístico. Cualquier desviación del protocolo y del plan de análisis estadístico, debe ser descrita y justificada en el informe final.

D.30 Manejo de la confidencialidad de la información del estudio.

D.30.1 Consideraciones de cumplimiento éticas y regulatorias y, en su caso, las enmiendas correspondientes.

D.31 Documentación anexa al protocolo.

D.31.1 CBPF del fabricante emitido por COFEPRIS o por una autoridad reconocida, vigente a la fabricación del medicamento.

D.31.2 Formato de reporte de casos e instrucciones para su llenado.



D.31.3 Consentimiento informado, de acuerdo con lo dispuesto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en las BPC, los principios éticos y demás disposiciones jurídicas aplicables; conteniendo al menos:

D.31.3.1 Los datos de identificación del estudio.

D.31.3.2 El propósito.

D.31.3.3 La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.

D.31.3.4 Información sobre el medicamento.

D.31.3.5 Indicaciones.

D.31.3.6 Restricciones.

D.31.3.7 Responsabilidades de la institución o establecimiento, el Investigador principal y el patrocinador.

D.31.3.8 Todos los procedimientos que se llevarán a cabo.

D.31.3.9 En el caso de que el estudio se lleve a cabo en pacientes, se deberán informar los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.

D.31.3.10 Riesgos esperados y asociados al estudio; al medicamento; duración y periodos de internamiento.

D.31.3.11 La seguridad de proporcionar información actualizada.

D.31.3.12 Confidencialidad de la información.

D.31.3.13 Consideraciones sobre el embarazo.

D.31.3.14 Indemnización por daños; o compensación por retiro o cancelación del estudio y con apego a la normatividad aplicable.

D.31.3.15 Compensación por participación

D.31.3.16 Datos del Investigador Principal, de los comités.

D.31.3.17 Responsables.

D.31.3.18 Direcciones.

D.31.3.19 Medios de contactos, y

D.31.3.20 Testigos.

D.31.4 Cartas de aprobación de los Comités correspondientes, indicando fechas y versiones de todos los documentos aprobados.

D.31.5 Flujograma, descripción gráfica de los procedimientos y tiempos para la realización del estudio.

D.31.6 Monografía o información para prescribir amplia del producto que contenga al menos:

D.31.6.1 Información previamente obtenida del medicamento de estudio que justifique su uso.

D.31.6.2 Dosis.

D.31.6.3 Forma farmacéutica y consideración de uso.

D.31.6.4 Vía de administración.

D.31.6.5 Indicación terapéutica.

D.31.6.6 Población de estudio.



Salud
Secretaría de Salud



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS



- D.31.6.7 Reacciones adversas.
- D.31.6.8 Interacciones.
- D.31.6.9 Genotoxicidad.
- D.31.6.10 Carcinogenicidad.
- D.31.6.11 Teratogénesis.
- D.31.6.12 Precauciones generales.
- D.31.6.13 Manejo de sobredosis, y
- D.31.6.14 Demás información relevante para el estudio.
- D.32 Referencias y bibliografía.
- D.32.1 Completa y actualizada.



APÉNDICE E NORMATIVO

INFORME FINAL DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

E.1 Información general.

E.1.1 Portada:

E.1.1.1 Título del estudio.

E.1.1.2 Nombre de la unidad clínica y analítica o entidad donde se desarrolló el estudio en el extranjero.

E.1.1.3 Nombre y firma del Investigador Principal, responsable analítico y estadístico.

E.1.1.4 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad del estudio clínico y analítico.

E.1.1.5 Nombre y firma del patrocinador, y

E.1.1.6 Fecha de emisión.

E.2 Índice

E.3 Objetivo

E.4 Alcance

E.5 Resumen

E.6 Medicamentos evaluados

E.6.1 Medicamento de referencia.

E.6.1.1 Descripción:

E.6.1.1.1 Fármaco, DCI y concentración.

E.6.1.1.2 Denominación genérica;

E.6.1.1.3 Denominación distintiva;

E.6.1.1.4 Forma farmacéutica y consideración de uso;

E.6.1.1.5 Dosis;

E.6.1.1.6 Número de lote;

E.6.1.1.7 Fabricante del producto terminado y titular del registro sanitario.

E.6.1.1.8 Número de registro sanitario o equivalente para fabricante del extranjero, y

E.6.1.1.9 Fecha de caducidad.

E.6.2 Medicamento de prueba.

E.6.2.1 Descripción:

E.6.2.1.1 Fármaco, DCI y concentración.

E.6.2.1.2 Denominación genérica;

E.6.2.1.3 Denominación distintiva (si aplica);

E.6.2.1.4 Forma farmacéutica;

E.6.2.1.5 Dosis;

E.6.2.1.6 Número de lote;

E.6.2.1.7 Fabricante del producto terminado;

E.6.2.1.8 Fecha de fabricación;

E.6.2.1.9 Fecha de caducidad.



E.6.3 Resultados de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido o variación de masas del medicamento de prueba y referencia; sí como la diferencia de valoración entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia.

E.6.4 Anexos: 1, 2 y 3 (incisos E.9.1, E.9.2 y E.9.3 de este Apéndice Normativo).

E.7 Informe Clínico.

E.7.1 Portada:

E.7.1.1 Título.

E.7.1.2 Código del protocolo y número del oficio de autorización emitido por COFEPRIS o número de aprobación o equivalente cuando el estudio sea realizado en el extranjero.

E.7.1.3 Nombre y firma del:

E.7.1.3.1 Investigador Principal;

E.7.1.3.2 Responsable de aseguramiento de calidad, y

E.7.1.3.3 Responsable sanitario o equivalente en el extranjero.

E.7.1.4 Unidad clínica o entidad donde se realizó el estudio en el extranjero;

E.7.1.5 Nombre del patrocinador;

E.7.1.6 Fecha de emisión, y

E.7.1.7 Fecha de ejecución de cada periodo.

E.7.2 Introducción.

E.7.3 Objetivo.

E.7.4 Hipótesis estadística.

E.7.5 Diseño experimental.

E.7.6 Tamaño de muestra.

E.7.7 Población de estudio.

E.7.8 Estudios de laboratorio y gabinete.

E.7.8.1 Resultados de laboratorio y gabinete.

E.7.8.2 Listado y valores de referencia.

E.7.9 Administración de medicamentos (tabla de aleatorización).

E.7.10 Muestras recolectadas (número por sujeto de investigación en cada periodo por tiempo de muestreo y desviaciones en los tiempos de tolerancia).

E.7.11 Toma de signos vitales (frecuencia).

E.7.12 Dieta (consumo y desviaciones).

E.7.13 Balance de medicamentos.

E.7.14 Eventos adversos presentados, manejo y reporte.

E.7.15 Retiro de sujetos de investigación de acuerdo con los criterios establecidos en el protocolo.

E.7.16 Medicamentos concomitantes.

E.7.17 Variables demográficas de los sujetos de estudio.

E.7.18 Conclusiones.

E.7.19 Informe de aseguramiento de calidad.

E.7.20 Referencias bibliográficas.



E.7.21 Anexos: 4, 5, 6 y 7 (incisos E.9.4, E.9.5, E.9.6 y E.9.7, de este Apéndice normativo).

E.8 Informe Analítico.

E.8.1 Portada.

E.8.1.1 Título.

E.8.1.2 Código.

E.8.1.3 Unidad analítica donde se realizó el estudio o equivalente en el extranjero.

E.8.1.4 Nombre y firma del:

E.8.1.4.1 Responsable del estudio;

E.8.1.4.2 Responsable de aseguramiento de calidad, y

E.8.1.5 Fecha de emisión del informe analítico.

E.8.1.6 Fecha de inicio y fecha de término de cada etapa analítica:

E.8.1.6.1 Validación.

E.8.1.6.2 Análisis de muestras, y

E.8.1.6.3 Re análisis de muestras (si aplica).

E.8.2 Introducción.

E.8.3 Descripción de la muestra biológica.

E.8.4 Descripción del método analítico.

E.8.5 Resumen de la validación del método indicando los parámetros y criterios de aceptación.

E.8.6 Informe de análisis de las muestras, seguimiento:

E.8.6.1 Curvas de calibración de cada día de análisis.

E.8.6.2 Parámetros de las curvas de calibración.

E.8.6.3 Puntos control de cada día de análisis.

E.8.6.4 Criterios de aceptación de la corrida analítica, y

E.8.6.5 Resultados.

E.8.7 Informe de reanálisis de muestras.

E.8.8 Resultados individuales de las concentraciones plasmáticas del(los) analito(s) del producto de referencia y de prueba.

E.8.9 Conclusiones.

E.8.10 Referencias bibliográficas.

E.9 Documentos Anexos

E.9.1 Anexo 1. Copia del listado de medicamentos de referencia o evidencia obtenida de una Autoridad incluida en el listado de la OMS (Lista WHO-Listed Authority (WLA)).

E.9.2 Anexo 2. Copia de la orden de producción para el lote del medicamento de prueba, donde se indique el sitio de fabricación, la fecha de fabricación, el número de lote, el tamaño del lote, así como los números de lote de las materias primas surtidas para su fabricación.

E.9.3 Anexo 3. Copia de los certificados (informes) de análisis emitidos para los lotes de prueba y de referencia con las pruebas de control de calidad entre las que se incluyan valoración y uniformidad de dosis y si aplica, disolución; avalados por el responsable sanitario del patrocinador o su equivalente en el extranjero.



E.9.4 Anexo 4. Copia del dictamen favorable del protocolo emitida por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación o su equivalente en el extranjero.

E.9.5 Anexo 5. Para estudios realizados en México, copia de la autorización del protocolo clínico y enmiendas cuando apliquen, emitidas por la COFEPRIS.

E.9.6 Anexo 6. Informe del monitoreo clínico del patrocinador que incluya: inicio del estudio, reportes de monitoreo y cierre del estudio.

E.9.7 Anexo 7. Informe de seguridad.

E.9.8 Anexo 8. Resultados analíticos generados, por ejemplo, cromatogramas representativos de los parámetros de validación del método.

E.9.9 Anexo 9. Resultados analíticos generados en una corrida analítica (adecuabilidad del sistema, curvas de calibración, muestras control y muestras de los sujetos de investigación).

E.9.10 Anexo 10. Resultados analíticos generados en una corrida analítica de reanálisis (adecuabilidad del sistema, curvas de calibración, muestras control y muestras de los sujetos de investigación) cuando aplique.

E.9.11 Anexo 11. Informe de validación del método para cuantificar muestras biológicas.

E.9.11.1 Matriz biológica con la que se validó el método analítico.

E.9.11.2 Criterios para aceptar o rechazar los parámetros de validación (características de desempeño).

E.9.11.3 Resultados de los parámetros de validación de acuerdo a Este Proyecto de Norma.

E.9.11.4 Conclusiones de la validación del método.

E.9.12 Anexo 12. Informe del análisis de muestras.

E.9.12.1 Descripción de la muestra biológica.

E.9.12.2 Tiempo y condiciones de almacenamiento de las muestras biológicas.

E.9.12.3 Descripción del análisis de muestras que incluya:

E.9.12.3.1 Sujetos de investigación analizados por corrida analítica.

E.9.12.3.2 Orden de inyección y reanálisis, y

E.9.12.3.3 Criterios de aceptación o rechazo de la corrida analítica.

E.9.12.4 Resumen de resultados de adecuabilidad del sistema de todos los análisis de muestras.

E.9.12.5 Resultados de las curvas de calibración obtenidas durante el análisis de las muestras.

E.9.12.6 Resultados de los puntos control durante el análisis de las muestras.

E.9.12.7 Resultados de concentraciones en las muestras biológicas de todos los sujetos de investigación.

E.9.12.8 Conclusiones.



APENDICE F NORMATIVO

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

F.1 Objetivo.

F.1.1 El presente Apéndice Normativo tiene como propósito describir los lineamientos generales para el diseño y el análisis estadístico de estudios de bioequivalencia basados en parámetros farmacocinéticos, aplicables a formas farmacéuticas sólidas y semisólidas orales de liberación inmediata, como tabletas o comprimidos, cápsulas y suspensiones. Los principios aquí expuestos también pueden extenderse a otros productos de administración no oral —como los rectales, inhalables o nasales, intramusculares, implantes subcutáneos e intravenosa liposomal— siempre que la evaluación de la exposición sistémica resulte adecuada para establecer la bioequivalencia.

F.2. Introducción

F.2.1. El método más sensible para identificar diferencias entre formulaciones es la evaluación de la bioequivalencia mediante parámetros farmacocinéticos, los cuales permiten realizar comparaciones objetivas en términos de la velocidad y la cantidad de fármaco absorbido.

F.2.2. El diseño cruzado 2×2 constituye el estándar para demostrar la bioequivalencia de medicamentos; no obstante, en situaciones específicas pueden aplicarse diseños paralelos o diseños de orden superior, como los replicados.

F.2.3. La metodología estadística tradicional de prueba de hipótesis no es adecuada para evaluar la bioequivalencia, porque dichas pruebas buscan detectar diferencias, mientras que en bioequivalencia el objetivo es demostrar similitud dentro de un margen predefinido. En su lugar, se utiliza un enfoque basado en el logaritmo de los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración de los medicamentos, que permite determinar si las medias poblacionales son comparables. Este procedimiento calcula el intervalo de confianza (IC) del cociente de las medias geométricas de las variables farmacocinéticas entre ambos productos, cuyos márgenes y nivel de confianza se establecen previamente para determinar si los medicamentos son bioequivalentes.

F.2.4. La información específica para la aplicación de procedimientos para el análisis estadístico de los datos de algunos diseños, se describe brevemente a continuación:

F.3 Justificación para la transformación de datos farmacocinéticos

F.3.1. Fundamento clínico.

En estudios de bioequivalencia, se compara principalmente el cociente de las medias de los parámetros farmacocinéticos del medicamento de prueba y el de referencia. Mediante la transformación logarítmica, se analizan las diferencias de medias en escala logarítmica, que al retransformarse permiten evaluar el cociente en la escala original, facilitando la comparación de manera directa.

F.3.2. Fundamento farmacocinético



Asumiendo que la eliminación del fármaco (ABC) sigue una cinética de primer orden y ocurre únicamente a partir de un compartimento central, la ecuación del Área Bajo la Curva posterior a una administración extravascular se expresa de la siguiente manera:

$$ABC = \frac{F \cdot D}{Cl}; ABC = \frac{F \cdot D}{Vd \cdot Ke}$$

Donde:

F = fracción absorbida.

D = dosis administrada.

F×D = cantidad de fármaco absorbida.

Cl = depuración total para un sujeto de investigación dado, determinada a su vez por el producto del volumen de distribución aparente (Vd) y la constante de velocidad de eliminación (Ke).

El ABC, como medida de la cantidad de fármaco absorbido, incluye el término multiplicativo de la depuración (Cl), la cual constituye una característica propia de cada sujeto de investigación. Por ello, el efecto del sujeto no es aditivo cuando los datos se analizan en la escala aritmética de medición.

La transformación logarítmica de los datos de ABC permite que la Cl (Vd × Ke), como término de la ecuación, se convierta en un efecto aditivo. Tras esta transformación logarítmica, la ecuación se expresa de la siguiente manera:

$$\ln ABC = \ln F + \ln D - \ln Vd - \ln Ke$$

De manera análoga, se han presentado argumentos similares en relación para el C_{máx}:

$$C_{máx} = \frac{(FD)}{Vd} \times e^{-Ke \times T_{máx}}$$

Donde, nuevamente, F, D y Vd se introducen en el modelo de manera multiplicativa. Sin embargo, tras la transformación logarítmica, la ecuación se expresa de la siguiente manera:

$$\ln C_{máx} = \ln F + \ln D - \ln Vd - Ke \times T_{máx}$$

Por lo tanto, la transformación logarítmica de los datos de C_{máx} también permite que el término Vd se considere de manera aditiva en el modelo.

F.3.3. Fundamento estadístico

La transformación logarítmica de C_{máx} y ABC responde al supuesto multiplicativo del modelo farmacocinético—los datos biológicos suelen ajustarse mejor a una distribución log-normal que a una distribución normal—y corrige la asimetría y la dependencia de la varianza respecto de la media, facilitando así el uso de modelos lineales (ANOVA) y la interpretación de los intervalos de confianza en la escala original mediante la exponenciación. Se admite el uso de logaritmo natural o de base 10 siempre que la elección se aplique de modo consistente a todo el análisis. El tamaño de muestra limitado en un estudio típico de bioequivalencia impide una



determinación confiable de la distribución del conjunto de datos. No se recomienda realizar pruebas de normalidad de la distribución de los errores después de la transformación logarítmica, ni utilizar la normalidad de la distribución de errores como justificación para llevar a cabo el análisis estadístico en la escala original ni el empleo de estadística no paramétrica para determinar bioequivalencia en la comparación de los parámetros farmacocinéticos primarios.

F.4. Pruebas estadísticas y criterios de Bioequivalencia

El análisis estadístico de los estudios de bioequivalencia se basa generalmente en un diseño cruzado donde cada sujeto recibe tanto el medicamento de prueba como el de referencia, lo que permite controlar la variabilidad intraindividual. El parámetro central de comparación es el cociente de las medias geométricas (prueba/referencia) de variables farmacocinéticas concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y área bajo la curva (ABC).

El análisis de varianza se efectuará utilizando sumas de cuadrados tipo III. El uso de sumas de cuadrados tipo I no es recomendable, dado que su resultado depende del orden de inclusión de los factores y puede inducir sesgos en diseños desbalanceados.

Deberá presentarse la tabla de análisis de varianza con las fuentes de variación, los grados de libertad, las sumas de cuadrados, cuadrados medios, los valores de F y los valores de p correspondientes.

El efecto de secuencia deberá evaluarse contra el término de sujeto anidado en secuencia, mientras que los efectos de tratamiento y periodo deberán evaluarse contra el error residual (cuadrado medio del error).

Los valores de F y p deberán reportarse con fines informativos.

La determinación de bioequivalencia deberá establecerse exclusivamente a través de la construcción de intervalos de confianza clásicos al 90% del cociente de las medias geométricas prueba/referencia de los parámetros farmacocinéticos principales. Este enfoque, conocido como método de intervalo de confianza, asegura el control del error tipo I y permite concluir bioequivalencia si no hay diferencias clínicamente relevantes entre ambas formulaciones.

El medicamento de prueba se considera bioequivalente al de referencia si dichos intervalos se encuentran dentro de los márgenes de aceptación previamente establecidos en el protocolo clínico. Este método es equivalente al empleo de dos pruebas unilaterales con la hipótesis nula de "no bioequivalencia" con nivel de significancia α del 5 % (prueba t doble unilateral de Schuirmann).

El nivel de significancia unilateral α empleado para cada prueba será del 5%. En el caso de un único estudio de bioequivalencia con múltiples productos de prueba, si el objetivo es demostrar bioequivalencia para todas las formulaciones de prueba frente al producto de referencia, no se requiere ajuste del nivel de significancia; sin embargo, si el objetivo es demostrar bioequivalencia para al menos una de las formulaciones de prueba, puede ser necesario un ajuste del nivel de significancia por multiplicidad. El objetivo del estudio y el método para la corrección por multiplicidad deben justificarse y especificarse en el protocolo del estudio.



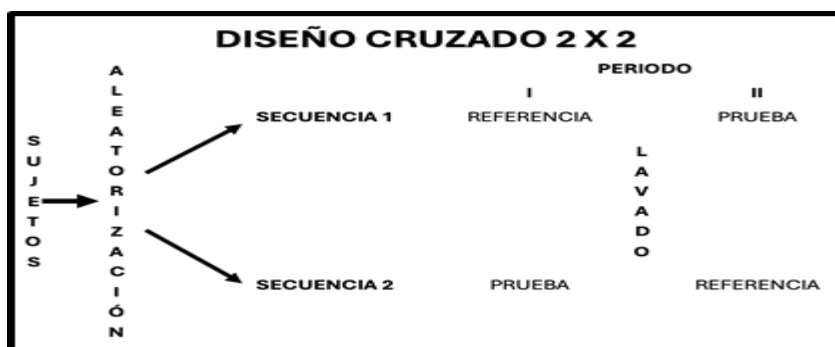
En casos especiales, como medicamentos de estrecho margen terapéutico o fármacos altamente variables, pueden aplicarse ajustes en los márgenes de aceptación para garantizar una evaluación adecuada.

El análisis estadístico de los datos de bioequivalencia se realizará utilizando software estadístico con licencia vigente, validado y verificado, que incluya los algoritmos requeridos acorde al diseño del estudio. El software deberá contar con un sistema de “audit trail” habilitado, que registre de manera automática, inalterable y trazable todas las modificaciones realizadas en los datos. El software deberá garantizar la trazabilidad en su propio manejo, de tal manera que la configuración y ejecución del mismo permanezca controlado y reproducible, asegurando que en todo momento se utilicen los procedimientos previamente validados y que garanticen la integridad, transparencia y reproducibilidad de los resultados.

F.5. Diseños de estudios de Bioequivalencia

F.5.1. Diseño cruzado 2 x 2

Corresponde al diseño estándar de dos formulaciones, dos secuencias y dos periodos. La figura muestra un ejemplo de cómo se asignan los sujetos de investigación a la combinación grupo (secuencia de administración) – período – tratamiento en un diseño cruzado 2x2.



En este esquema, los sujetos de investigación se asignan aleatoriamente a una de dos secuencias de administración. En el primer periodo, un grupo recibe el producto de prueba y el otro el producto de referencia; tras un periodo de lavado, en el segundo periodo se invierte la administración. De esta manera, cada sujeto recibe ambos productos en diferentes periodos, lo que permite una comparación directa y reduce la variabilidad, razón por la cual se denomina diseño cruzado.

Cuando el número de sujetos asignados a cada secuencia es igual y permanece así al término del estudio, se considera un diseño balanceado.

El modelo estadístico lineal de efectos mixtos que representa este diseño experimental debe incluir como efectos fijos el período, el tratamiento, secuencia y el posible efecto de acarreo, así como efectos aleatorios correspondientes al sujeto y al error. Para el análisis de las variables farmacocinéticas, dicho modelo debe considerar las siguientes fuentes de variación, expresadas en la ecuación:



$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + \varepsilon_{ijk}$$

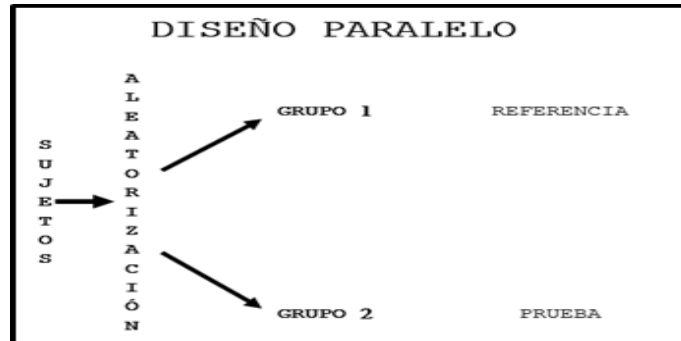
Donde:

- Y_{ijk} = valor del log de la variable farmacocinética del i-ésimo sujeto en la k-ésima secuencia y en el j-ésimo período.
- M = media general
- S_{ik} = efecto aleatorio del i-ésimo sujeto dentro de la k-ésima secuencia (variabilidad intersujeto), donde $i=1,2,\dots,g$
- P_j = efecto fijo del j-ésimo periodo, donde $j=1,2,\dots,p$ y $\sum_j P_j = 0$
- $F_{(j,k)}$ = es el efecto fijo del tratamiento en la k-ésima secuencia, la cual es administrada en el j-ésimo periodo y $\sum_k F_{(j,k)} = 0$
- $C_{((j-1,k))}$ = es el efecto residual fijo o de acarreo de primer orden de la formulación de la k-ésima secuencia, la cual es ministrada en el (j-1)-ésimo periodo, donde $C_{((0,k))} = 0$ y $\sum_k C_{((j-1,k))} = 0$
- ε_{ijk} = es el error aleatorio (variabilidad intrasujeto) en la observación Y_{ijk}

Las varianzas asociadas con los dos tratamientos, así como con las dos secuencias de administración, deben ser iguales o al menos comparables. Las fuentes de variación del modelo estadístico —secuencia, sujetos anidados en secuencia, período y tratamiento— deben ser aditivos; por lo tanto, no deben presentarse interacciones entre ellos, como la interacción período–tratamiento. Esta última puede observarse, por ejemplo, cuando el producto de referencia muestra una mayor absorción en el segundo período, mientras que el producto de prueba presenta una absorción menor en ese mismo período.

F.5.2. Diseño en paralelo

En un diseño en paralelo, los sujetos de investigación se asignan aleatoriamente a uno de los dos grupos: un grupo recibe únicamente el medicamento de prueba y el otro grupo recibe únicamente el medicamento de referencia. Cada sujeto recibe un solo tratamiento durante todo el estudio, a diferencia del diseño cruzado en el que cada sujeto recibe ambos tratamientos en periodos distintos



El modelo estadístico lineal que representa este diseño puede expresarse como:

$$Y_{ij} = \mu + F_i + \varepsilon_{ij}$$

Donde:

Y_{ij} = valor del log de la variable farmacocinética del j-ésimo sujeto en el tratamiento i

μ = media general

F_i = es el efecto del i-ésimo tratamiento

ε_{ij} = error aleatorio

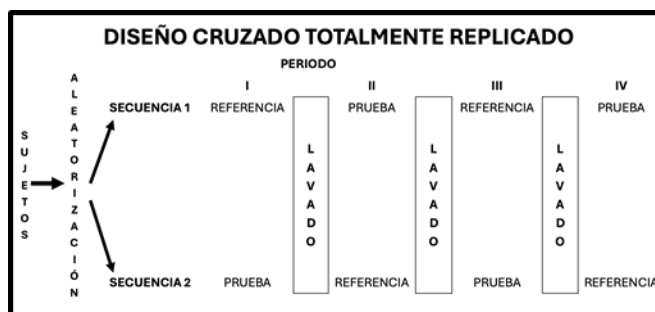
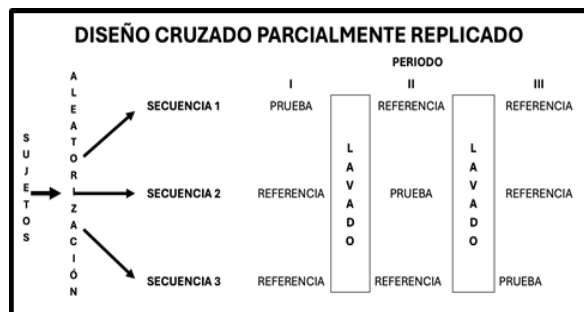
El diseño en paralelo se utiliza principalmente en las siguientes situaciones:

- La variabilidad intersujeto es relativamente pequeña comparada con la variabilidad intrasujeto
- Cuando el fármaco tiene una vida media larga, lo que haría inviable un diseño cruzado por requerir periodos de lavado demasiado prolongados
- En estudios donde la seguridad del voluntario limita la posibilidad de recibir dos tratamientos diferentes
- Cuando el beneficio de incrementar al número de sujetos de investigación es mucho menor al beneficio de incrementar el número de periodos.

F.5.3. Diseños cruzado replicado u optimizado de orden superior.

Son diseños cruzados en los que cada sujeto recibe más de una ocasión el mismo tratamiento (prueba y/o referencia). Esto permite estimar directamente la variabilidad intrasujeto de cada producto y ajustar el análisis estadístico en consecuencia.

Como ejemplos de estudios replicados de bioequivalencia son el diseño cruzado parcialmente replicado (3 secuencias, 3 periodos) y diseño totalmente replicado (2 secuencias, 4 periodos).



La ecuación general del modelo estadístico en estudios parcialmente y totalmente replicados comparte la misma estructura básica que el diseño cruzado, pero presenta diferencias importantes con respecto al error aleatorio.

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_{-j} + F_{-(j,k)} + C_{-(j-1,k)} + \varepsilon_{ijk}$$

En un diseño parcialmente replicado, el error intrasujeto (variabilidad intrasujeto) puede modelarse únicamente para el producto administrado dos ocasiones (generalmente el de referencia). En cambio, en un diseño totalmente replicado, el término de error se estima por separado para cada tratamiento, lo que permite obtener la variabilidad intrasujeto específica tanto para el medicamento de prueba como para el medicamento de referencia. Esta información resulta fundamental para la aplicación de la metodología de bioequivalencia promedio escalada a la referencia (Reference-Scaled Average Bioequivalence, RSABE), utilizado en la evaluación de fármacos de alta variabilidad.

F.5.4. Diseños cruzados en dos etapas (diseños “add on”)

Los estudios de bioequivalencia en dos etapas (two-stage designs) pueden emplearse en los casos en los cuales no se dictamine bioequivalencia y la potencia sea menor al 80%. La aceptación de este enfoque depende de que se documente previamente en el protocolo del estudio, incluyendo: las reglas de decisión, el procedimiento para el recálculo del tamaño muestral en la segunda etapa, el método para combinar los datos de ambas etapas y el nivel de significancia requerido para garantizar el control del error tipo I.

Primera etapa. Se lleva a cabo con el número de sujetos de investigación inicialmente justificados en el protocolo y se calculan los parámetros farmacocinéticos principales ($C_{máx}$, ABC) y sus varianzas.

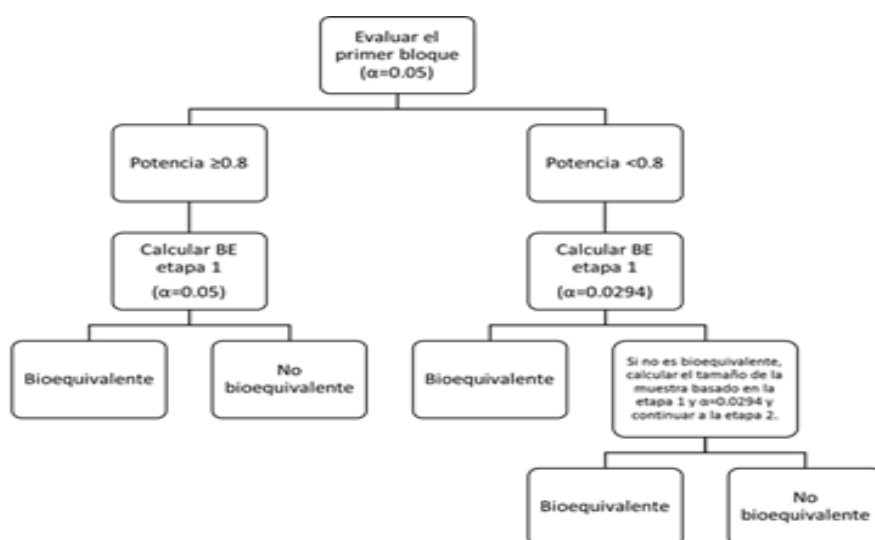
Análisis intermedio. Con base en estos resultados se determina si los intervalos de confianza cumplen los criterios regulatorios de bioequivalencia. Si los intervalos se encuentran dentro del margen establecido en el protocolo, el estudio concluye.



Segunda etapa. En caso contrario, se recluta un segundo grupo de sujetos con base en la variabilidad intrasujeto o intersujeto dependiendo del diseño del estudio y se combinan los datos de ambas etapas en un análisis final y se verifica la bioequivalencia.

Es indispensable preservar el control global del error tipo I. Para ello, el análisis de la primera etapa debe considerarse como intermedio y ambos análisis realizarse con niveles de significancia ajustados, de manera que los intervalos de confianza mantengan una probabilidad de cobertura del 94.12%. En el análisis final, el término "etapa" debe incluirse como factor en el modelo estadístico del ANOVA.

La siguiente representación gráfica describe la conducción de estudios cruzados en dos etapas:



Los estudios en dos etapas son una estrategia flexible y eficiente cuando se observa una variabilidad mayor a la esperada, permitiendo re-estimar el tamaño de muestra suficiente para reducir el riesgo de rechazar una formulación bioequivalente por falta de tamaño de muestra.

F.6. Criterios de eliminación de sujetos de investigación del análisis estadístico

F.6.1. Es fundamental que todos los criterios para la eliminación de datos en el análisis estadístico de bioequivalencia estén claramente definidos y justificados en el protocolo del estudio.

F.6.2. La exclusión de los datos de un sujeto debe estar respaldada por registros documentados en tiempo real y realizarse antes del análisis estadístico del estudio.

F.6.3. Únicamente se permitirá la exclusión de datos de sujetos en los casos que se describen a continuación.

F.6.3.1. Sujetos que retiran su consentimiento y dejan de participar en el estudio.



F.6.3.2. Violaciones al protocolo o incumplimiento documentado en tiempo real que comprometa la validez del perfil (p.ej., no deglutir el medicamento verificado por revisión bucal, dosificación equivocada, ingesta de alimento/bebida fuera de ventana, confusión de tratamientos/periodos, errores críticos de manejo de muestra), conforme al protocolo. No se permite eliminar sujetos por estas causas una vez realizado el análisis estadístico.

F.6.3.3. Los datos de un sujeto con concentración predosis $> 5\%$ de su $C_{m\acute{a}x}$ deberán excluirse de todas las evaluaciones del estudio de bioequivalencia. Por el contrario, si la concentración predosis es $\leq 5\%$ de la $C_{m\acute{a}x}$ del sujeto, todos los datos del sujeto podrán incluirse en los cálculos y análisis farmacocinéticos sin ajuste alguno.

F.6.3.4 Eliminación de datos de un sujeto por baja exposición para el medicamento de referencia. Se considera que un sujeto presenta concentraciones muy bajas si el ABC durante ese período es inferior al 5% de la media geométrica del ABC del medicamento de referencia, la cual debe calcularse sin incluir los datos del sujeto. La exclusión de datos por este motivo solo se aceptará en casos excepcionales, generalmente no más de un sujeto por estudio, y podría poner en duda la fiabilidad de la administración de la dosis.

F.6.3.5 En estudios de medicamentos de liberación inmediata, los datos de sujetos que experimenten vómito o diarrea antes de transcurrir el doble del tiempo hasta la concentración máxima ($2 \times t_{m\acute{a}x}$), considerando la mediana de $t_{m\acute{a}x}$ del fármaco administrado en ese periodo (ya sea de prueba o de referencia), podrán considerarse para exclusión del análisis, dado que el evento puede afectar la absorción del medicamento.

F.6.3.6 En estudios de bioequivalencia de liberación modificada, se recomienda excluir los datos de un sujeto si experimenta vómito o diarrea durante un periodo menor o igual al intervalo posológico establecido en la información para prescribir (IPP). A pesar de la exclusión para el análisis de bioequivalencia, todas las concentraciones del sujeto deberán ser reportadas en los listados individuales y en los reportes de farmacocinética para asegurar la transparencia y trazabilidad de los datos.

F.6.3.7 Como se indica en Este Proyecto de Norma, el ABC_{0-t} debe cubrir al menos el 80% del $ABC_{0-\infty}$, si más del 20% de los sujetos presentan un ABC_{0-t} inferior al 80% del $ABC_{0-\infty}$, la validez del estudio puede ser cuestionada y esta situación debe ser justificada en el reporte del estudio. Esta consideración no aplica cuando el periodo de muestreo es truncado.

F.6.3.8 En estudios cruzados 2×2 , si un sujeto participa en un solo un periodo, éste no debe incluirse en el análisis estadístico.

F.6.3.9 En estudios semi-replicados o replicados completos, si un sujeto se retira del estudio pero existe información de éste en al menos dos periodos del estudio, no deben eliminarse del análisis estadístico. Si un sujeto no terminó el estudio pero recibió al menos una administración de prueba y una de referencia, se debe incluir en el análisis estadístico. Si el sujeto que no terminó el estudio recibió dos administraciones del medicamento de referencia, solo se debe considerar para estimar la variabilidad del medicamento de referencia. Si el sujeto que no terminó el estudio solo recibió dos administraciones del medicamento de prueba, no se debe incluir en el análisis estadístico.



F.6.4 El protocolo del estudio de bioequivalencia debe incluir un plan prospectivo para la eliminación de los sujetos del análisis de estadística de bioequivalencia como se describe en inciso C.6.3.

En caso de la eliminación de los sujetos por los motivos antes expuestos, se deben analizar y reportar todas las concentraciones de los sujetos en los listados individuales y en los reportes de farmacocinética, con fines informativos y meramente descriptivos, para asegurar la transparencia y trazabilidad de los datos.

Deberá presentar en formato electrónico editable (excel, csv o equivalente) los datos de concentración plasmática individuales y los parámetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$), de manera que permitan la verificación y análisis por la COFEPRIS. Estos datos deberán acompañar el informe final del estudio para su revisión y validación.

F.7. Manejo de valores atípicos (outlier)

F.7.1. De manera opcional las pruebas para identificar los valores atípicos deben definirse previamente en el protocolo del estudio para la interpretación de los datos.

F.7.2. Se considera que un valor atípico es una observación que se desvía de manera significativa del patrón general de los datos, en este caso, de los parámetros farmacocinéticos del estudio.

F.7.3. Identificar un valor atípico no es criterio para eliminarlo del análisis estadístico en los estudios de bioequivalencia.

F.7.4. Se recomienda que se utilice una prueba simple de análisis de valores atípicos, como por ejemplo cuando los valores de los residual estudentizados sean mayores a ± 3 .

F.7.5. El protocolo del estudio de bioequivalencia debe incluir un plan prospectivo para la eliminación de los sujetos del análisis de estadística de bioequivalencia como se describe en inciso C.6.3.

F.7.6. Además, se debe realizar un análisis de sensibilidad con y sin los valores atípicos detectados para evaluar el impacto de los mismos.

F.8. Estudios farmacodinámicos

En los estudios de farmacodinámica, donde la evaluación se basa en variables farmacodinámicas, el manejo de datos y criterios de inclusión/exclusión será equivalente al aplicado en estudios de bioequivalencia farmacocinética. Sin embargo, se requiere una evaluación específica del efecto máximo ($E_{\text{máx}}$) para determinar la velocidad de respuesta, así como del área bajo la curva de efecto respecto al tiempo (ABCE) para estimar la exposición global. Todos los análisis deberán realizarse utilizando métodos analíticos validados y confiables, garantizando la integridad y reproducibilidad de los resultados.



APENDICE G NORMATIVO

CONTENIDO DEL INFORME FINAL DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

G.1 Portada

G.1.1 Título del informe y clave

G.1.2 Título y código del estudio

G.1.3 Nombre de la unidad clínica, analítica o de perfiles de disolución

G.1.4 Nombre y firma del responsable de aseguramiento de calidad

G.1.5 Fecha de elaboración

G.1.6 Índice

G.1.7 Objetivo

G.1.8 Alcance

G.1.9 Descripción de los medicamentos evaluados

G.2 Introducción

G.2.1 Breve mención de los estándares, requisitos, o lineamientos de calidad aplicados para realizar un proceso de aseguramiento de la calidad que asegure todos los aspectos relevantes para la conformidad del estudio.

G.3 Métodos de verificación

G.3.1 Indicar los mecanismos de verificación y seguimiento aplicados al estudio como: revisión de registros y documentos, listas de verificación, reportes, inspecciones, guías, auditorías, indicadores, revisión de la verificación de control de calidad, entre otros y las fechas o períodos en que se realizaron dichas actividades.

G.4 Puntos de verificación

G.4.1 De acuerdo al proceso clínico, analítico farmacocinético y estadístico señalar las etapas, fases o requerimientos verificados con enfoque a riesgos (antes, durante y después) en los puntos críticos del estudio, así como el grado de su cumplimiento.

G.5 Resultados de la Verificación

G.5.1 Indicar todas las desviaciones o no conformidades presentadas, las acciones correctivas implementadas para su solución y cierre, así como el seguimiento que se realizará hasta verificar su eficacia.

G.5.2 Mostrar los resultados de los indicadores establecidos para medir el desempeño de los procesos operativos implicados en el estudio.

G.5.3 Indicar si se identificaron riesgos que puedan tener un impacto significativo en los puntos críticos para la calidad de los procesos involucrados en el estudio y la forma de abordarlos.

G.5.4 Indicar si se derivan acciones para la mejora y la manera en que serán atendidas.

G.6 Conclusiones

G.6.1 Derivado del análisis de los resultados de la verificación se debe:

G.6.1.1 Referir si se asegura el cumplimiento de los estándares, directrices, o lineamientos de calidad aplicados conforme a la norma, procedimientos, protocolos, informes, Buenas Prácticas Clínicas, Buenas Prácticas de Laboratorio, y Buenas Prácticas de Documentación.



Salud
Secretaría de Salud



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS



G.6.1.2 La conclusión emitida debe avalar la trazabilidad, veracidad, validez y confiabilidad de los resultados del estudio y el cumplimiento con los requisitos internos del SGC y los normativos, así como con las disposiciones jurídicas aplicables.

G.7 Referencias Bibliográficas.



APENDICE H INFORMATIVO

LISTA DE PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN, SON ENUNCIATIVOS MÁS NO LIMITATIVOS.

H.1 Sistema de Gestión de la Calidad

H.1.1 Manual de Gestión de la Calidad

H.1.2 Manual de Organización o equivalente

H.1.3 Procedimiento para la creación o actualización, difusión, emisión, distribución, almacenamiento, conservación, disposición y control de documentos del Sistema de Gestión de la Calidad.

H.1.4 Procedimiento para el control de registros electrónicos relacionados con la captura, respaldo, resguardo, recuperación nivel de seguridad, validación y transferencia.

H.1.5 Procedimiento para la atención de desviaciones, no conformidades, trabajo no conforme.

H.1.6 Procedimiento para la implementación de acciones correctivas, análisis causa raíz y verificación de su eficacia.

H.1.7 Procedimiento para la gestión de auditorías.

H.1.8 Procedimiento para la selección, evaluación y competencia de los auditores internos.

H.1.9 Procedimiento para la medición de la satisfacción.

H.1.10 Procedimiento para el tratamiento de quejas y sugerencias.

H.1.11 Procedimiento para la revisión por la alta dirección.

H.1.12 Procedimiento para la mejora.

H.1.13 Procedimiento para la gestión de riesgos y oportunidades.

H.1.14 Procedimiento para la gestión y control de cambios.

H.1.15 Procedimiento para la elaboración y seguimiento de indicadores.

H.1.16 Procedimiento para las Buenas Prácticas de Documentación.

H.1.17 Procedimientos de tipo organizacional, relacionados con la descripción y perfil de puestos, designación de responsabilidades, niveles de comunicación.

H.1.18 Procedimientos relacionados con la contratación, inducción al puesto, adiestramiento, autorización de funciones, evaluación del desempeño y calificación del personal.

H.1.19 Procedimiento para la gestión de la capacitación del personal.

H.1.20 Procedimiento para asegurar la Ética, Imparcialidad y Confidencialidad

H.1.21 Procedimiento para la revisión de las solicitudes y contratos.

H.1.22 Procedimiento para la compra, recepción, verificación y almacenamiento de insumos, reactivos, materiales y consumibles

H.1.23 Procedimiento para selección, evaluación y seguimiento de proveedores externos.

H.1.24 Procedimientos relacionados al archivo y constitución del expediente maestro de los estudios.

H.2 Procedimientos de aspectos generales.



H.2.1 Procedimientos para el control de equipos e instrumentos, relacionados con la verificación, calibración, calificación, uso, limpieza, mantenimiento preventivo, mantenimiento correctivo y manejo de contingencias.

H.2.2 Procedimientos para soluciones y reactivos relacionados con la preparación, identificación, uso y almacenamiento.

H.2.3 Procedimientos para el manejo de residuos, relacionados con su control y disposición final.

H.2.4 Procedimientos para las sustancias de referencia, relacionados con su pureza, manejo, balance y almacenamiento.

H.2.5 Procedimientos para el material volumétrico, relacionados con el lavado, verificación y calibración.

H.2.6 Procedimientos para el manejo de contingencias, relacionados con la seguridad, fallas eléctricas, fallas de equipo e instrumentos así como ausencia de personal.

H.2.7 Procedimientos relacionados con la limpieza, mantenimiento, monitoreo, control ambiental y acceso a las instalaciones.

H.2.8 Procedimientos de medidas de seguridad que considere:

H.2.8.1 Casos de incendio, explosión, temblor y equipos de seguridad.

H.2.9 Procedimiento relacionado a las Buenas Prácticas de Laboratorio.

H.2.10 Procedimientos relacionados al uso, almacenamiento y disposición de reactivos y disolventes.

H.3 Procedimientos para los estudios de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad y perfil de disolución para exención de dosis.

H.3.1 Procedimiento para elaborar el protocolo del estudio de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad y perfil de disolución para exención de dosis.

H.3.2 Procedimiento relacionado con la elaboración del protocolo de validación, y criterios de aceptación de los parámetros establecidos.

H.3.3 Procedimientos relacionados con la ejecución del perfil, variables funcionales de la prueba análisis de las muestras, cálculo del % disuelto, cálculo del factor de similitud f_2 , interpretación, métodos estadísticos alternativos, criterios de aceptación, o rechazo de los medicamentos (informes de valoración, uniformidad de dosis).

H.3.4 Procedimientos relacionados al mantenimiento, limpieza, uso, calibración, calificación del disolutor.

H.3.5 Procedimiento para la elaboración del Informe final.

H.3.6 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final) así como informe final.

H.3.6.1 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por control de calidad.

H.4 Procedimientos para la etapa clínica de estudios de biodisponibilidad comparativa y bioequivalencia.



H.4.1 Procedimientos para la elaboración de la monografía para el investigador, protocolo clínico, informe final, hojas de recolección de datos, consentimiento informado y formato de reporte de caso.

H.4.2 Procedimientos para realización del estudio relacionado con la ejecución, monitoreo, registro de signos vitales y eventos adversos, documentación, control de tiempos y movimientos.

H.4.3 Procedimientos relacionados con sujetos de investigación.

H.4.3.1 Orientación;

H.4.3.2 Selección;

H.4.3.3 Evaluación clínica;

H.4.3.4 Ingreso;

H.4.3.5 Controles antes y durante el estudio;

H.4.3.6 Alimentación;

H.4.3.7 Retiro;

H.4.3.8 Seguridad y manejo de urgencias médicas, y

H.4.3.9 Egreso y seguimiento externo de sujeto de investigación.

H.4.4 Procedimientos relacionados con la recepción (criterios de aceptación, valoración uniformidad de dosis) adquisición, identificación, manejo, almacenamiento, aleatorización de tratamiento, administración, contabilidad, muestras de retención, devolución y disposición de los medicamentos de prueba y de referencia del estudio.

H.4.5 Procedimientos relacionados con la toma de muestras biológicas, identificación, procesamiento, manejo, almacenamiento, retención, desecho, envío a la unidad analítica, transporte cadena fría, entrega y contingencias.

H.4.6 Procedimientos relacionados con el manejo, información, comunicación, documentación y seguimiento de eventos adversos.

H.4.7 Procedimientos relacionados a las actividades del Comité de ética en Investigación y del Comité de Investigación, así como su constitución, registro de actividades, aprobación del protocolo clínico formato de consentimiento informado, y enmiendas.

H.4.8 Procedimiento para la elaboración del informe clínico.

H.4.9 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

H.4.9.1 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por control de calidad

H.4.10 Procedimiento relacionado a las Buenas Prácticas Clínicas.

H.5 Procedimientos para la etapa analítica de los estudios de biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia.

H.5.1 Procedimiento para establecer el protocolo de la validación total o parcial del método bioanalítico, criterios de aceptación de los parámetros, selección del fluido biológico, manejo de la matriz biológica, estándar interno, modelo de regresión, ponderación y bondad de ajuste.



H.5.2 Procedimientos para la realización del análisis químico, en las mismas condiciones de la validación relacionados con el plan de trabajo, criterios de aceptación y almacenamiento de muestras biológicas, corrida analítica: adecuabilidad del sistema, blancos de referencia, muestras control, estándar de referencia, estándar interno, curva de calibración, criterios de aceptación y rechazo, repetición de análisis (criterios y manejo de los resultados), registro de las condiciones analíticas y secuencia de inyecciones.

H.5.3 Procedimientos relacionados con la recepción, criterios de aceptación o rechazo, identificación, manejo, bioseguridad, procesamiento, manejo, almacenamiento, retención de desecho y registro de muestras biológicas.

H.5.4 Procedimientos para la elaboración del informe del estudio.

H.5.5 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por aseguramiento de calidad (antes, durante y al final).

H.5.5.1 Procedimientos relacionados a las actividades de seguimiento del estudio por control de calidad.

H.6 Procedimientos para la etapa farmacocinética y estadística de los estudios de biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia.

H.6.1 Procedimientos para la realización del análisis farmacocinético o farmacodinámico así como del análisis estadístico correspondiente al diseño del estudio y el plan estadístico establecido, selección de pruebas estadísticas, en el protocolo clínico autorizado, cálculos, criterios de aceptación, registros, interpretación y conclusión.

H.6.2 Procedimientos para el manejo de datos, relacionados con la transferencia, captura, integridad, copias de respaldo, almacenamiento, seguridad y acceso.

H.6.3 Procedimientos relacionados al manejo, verificación y validación del software empleado