

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL
DE LAS AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“PRODUCTOS MEDICAMENTOSOS QUE ESTÁN
CERTIFICADOS CON EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA
E INTERCAMBIABLES Y ESTÁN REGISTRADOS EN
COSTA RICA EN EL AÑO 2017”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

GÉNESIS GUADALUPE ARIAS BADILLA

Tutor:

Dr. Carlos Mora Rodríguez

Lector:

Dr. Lexi Chaves Siles

San José, Costa Rica

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	23
Planteamiento del problema	23
Objetivos	24
Objetivo general	24
Objetivos específicos.	24
Justificación.....	24
Antecedentes	27
Internacionales.....	28
Nacionales	34
Proyecciones.....	35
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....	36
Biodisponibilidad	36
Objetivos de los estudios de biodisponibilidad	37
Factores que influyen en la biodisponibilidad.....	38
Factores relacionados con el principio activo.....	39
Factores relacionados con la forma de dosificación.	39
Factores relacionados con el individuo.....	39
Parámetros farmacocinéticos usados en estudios de biodisponibilidad	40
Determinación de biodisponibilidad.....	41
Biodisponibilidad en magnitud	41
Biodisponibilidad en velocidad.....	43
Bioequivalencia.....	44
Definiciones.....	44
Equivalentes farmacéuticos	44
Alternativas farmacéuticas.....	44
Bioequivalente	45
Medicamento innovador	45
Productos esencialmente similares.	46
Equivalentes terapéuticos.....	46
Medicamento intercambiable.....	47

Estudios de bioequivalencia	47
Circunstancias en las que se debe realizar los estudios	48
Exenciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).....	49
Importancia los estudios de bioequivalencia	51
Diseño de los estudios de bioequivalencia	51
Diseño cruzado.....	52
Diseño paralelo	53
Análisis farmacocinéticos.....	54
Análisis estadístico	55
Legislación nacional.....	56
Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar Equivalencia terapéutica.....	56
Disposiciones generales	56
Equivalencia terapéutica de los medicamentos.....	57
Documentos requeridos en materia de bioequivalencia.....	61
Criterios de selección del producto de referencia	62
Exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia	64
Informe final de los estudios in vivo e in vitro	65
Dossier de Bioequivalencia: Instructivo para la presentación y verificación de contenidos.....	66
Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI) con formulaciones orales	68
Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos.....	68
Registro de productos farmacéuticos multiorigen de riesgo sanitario en Costa Rica	71
Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos.	71
Guía Técnica para la Aplicación de Cambios Posregistro en Medicamentos con Equivalencia Terapéutica.....	73
Medicamentos con equivalencia terapéutica en la Caja Costarricense de Seguro Social	74
Precalificación técnica de medicamentos	74
Condiciones específicas para la adquisición de medicamento que deben comprobar bioequivalencia.....	75
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	78

Enfoque y diseño de investigación.....	78
Fuentes de información	78
Criterios de inclusión y exclusión	79
Categorías de análisis	79
Procedimiento de recolección y análisis de datos	80
Fase 1	80
Fase 2	81
Fase 3	81
Fase 4	81
Fase 5	81
Fase 6	81
Cronograma	81
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	82
Biodisponibilidad.....	82
Bioequivalencia	83
Equivalente terapéutico	84
Medicamento intercambiable	85
Legislación sobre los medicamentos bioequivalentes vigente en Costa Rica y el procedimiento para el registro de estos productos ante el Ministerio de Salud de este país.....	85
Aspectos generales de legislación y registro	86
Organizaciones internacionales y su enfoque en la legislación.....	87
Legislación sobre los medicamentos bioequivalentes vigente en Costa Rica.	89
Productos medicamentosos bioequivalentes a nivel institucional en la Caja Costarricense de Seguro Social.....	94
Medicamentos como estrategia para la salud	94
Economía y políticas de salud.....	94
Bioequivalencia en los sistemas de salud	96
Proceso de exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia según la FDA, EMA y Ministerio de Salud de Costa Rica	106
Perfiles de disolución comparativos como herramienta usada en la bioexención.....	107
Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y la bioexención de estudios in vivo	108
Casos en los que se requieren solo estudios in vitro.....	109

Consideraciones de la FDA, EMA y Ministerio de Salud de Costa Rica respecto a las bioexenciones	110
Requisitos que solicita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) de México para que un producto medicamentoso obtenga el certificado de intercambiabilidad con respecto a los requisitos que exige el Ministerio de Salud de Costa Rica	114
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	119
Recomendaciones.....	121
REFERENCIAS	122
APÉNDICES	129
Apéndice A. Listado oficial acumulado de principios activos priorizados	129
Apéndice B. Listado Acumulado de Productos de Referencia.....	130
Apéndice C. Productos de Referencia para la Sección N°1.....	131
Apéndice D. Productos de Referencia para la Sección N°2	132
Apéndice E. Informe final de los estudios in vivo e in vitro.	134
Apéndice F. Lista de Verificación de Documentos del Dossier.....	136
Apéndice G. Lista de Autoverificación de documentos presentados con el FOREBI	137
Apéndice H. Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI) de formulaciones orales.....	138
Apéndice I. Formulario de presentación y evaluación de la documentación de estudios de perfiles de disolución comparativos	153
Apéndice J. Solicitud de registro sanitario de medicamentos	155
Apéndice K. Solicitud para la asignación de cita	158
Apéndice L. Solicitud de Precalificación Técnica de Medicamentos	159
Apéndice M. Guía Farmacéutica para la Evaluación de Documentos Técnicos en la UPTM .	161

Tablas

Tabla 1. Principios activos de la sección N°1 de la lista de priorizados.....	46
Tabla 2. Principios activos de la sección N° 2 de la lista de priorizados.....	47
Tabla 3. Categorías de análisis y conceptos.....	67
Tabla 4. Cronograma de actividades	69
Tabla 5. Requisitos para el registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica en Costa Rica.....	80
Tabla 6. Productos farmacéuticos que requieren demostrar equivalencia terapéutica y son adquiridos por la CCSS por método de compra de precalificación 2016-2017.....	88
Tabla 7. Lista de productos farmacológicos con certificado de equivalencia terapéutica en Costa Rica.....	89
Tabla 8. Condiciones para solicitar una bioexención según European Medicines Agency, Food and Drug Administration y Ministerio de Salud de Costa Rica.....	100
Tabla 9. Producto Multiorigen candidato a solicitar al Ministerio de Salud de Costa Rica la exención de pruebas in vivo.....	101
Tabla 10. Comparación de las disposiciones generales y de los ensayos in vitro solicitados por el COFEPRIS y el Ministerio de Salud de Costa Rica para certificar a los productos farmacéuticos con equivalencia terapéutica e intercambiabilidad.....	104

Figuras

Figura 1. Sistema de clasificación biofarmacéutico.....	38
Figura 2. Esquema de ejemplificación de un diseño cruzado.....	41
Figura 3. Esquema de ejemplificación de un diseño paralelo.....	41
Figura 4. Fórmulas del factor de similitud y del factor de diferencia.....	58
Figura 5. Lista de fármacos en la CCSS que deben cumplir con las condiciones específicas para la adquisición de medicamentos que deben comprobar bioequivalencia.....	65
Figura 6. Métodos de compra de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica en la CCSS.....	85
Figura 7. Clasificación de los productos farmacéuticos precalificados por la CCSS en originales o equivalentes terapéuticos.....	86
Figura 8. Cantidad de productos farmacéuticos adquiridos a laboratorios de procedencia nacional o internacional.....	87
Figura 9. Clasificación de los productos con certificado de equivalencia terapéutica por clase farmacológica.....	92
Figura 10. Condición del proceso de registro de los medicamentos con equivalencia terapéutica en Costa Rica.....	93
Figura 11. Vigencia del permiso sanitario de los productos que se encuentran registrados con equivalencia terapéutica en Costa Rica.....	93

Abreviaturas

ABC. Área bajo la curva

ABC_0^∞ . Área bajo la curva al tiempo infinito

BE. Bioequivalencia

BL. Bill Landing

BP. Farmacopea Británica

BPC. Buenas Prácticas Clínicas

BPCC. Buenas Prácticas de Control de Calidad

BPM. Buenas Prácticas de Manufactura

C_{máx}. Concentración máxima

F. Biodisponibilidad en magnitud

f₁. Factor de diferencia

f₂. Factor de similitud

HCl. Ácido clorhídrico

h. horas

IPS. Informe Periódico de Seguridad

mg. Miligramos

min. Minutos

ml. mililitro

Nº. número

PDC. Perfiles de Disolución Comparativos

r. p. m. revoluciones por minuto

SCB. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Tmáx. Tiempo máximo

USP. Farmacopea de los Estados Unidos

°C. grados Celsius

Resumen

El presente proyecto de investigación se titula “Productos medicamentosos que están certificados con equivalencia terapéutica e intercambiables y han sido registrados en Costa Rica en el año 2017”.

Este proyecto surge a partir de la problemática que ocurre en el proceso de sustitución de medicamentos originales por productos multiorigen en la práctica diaria de los procesos de prescripción y dispensación farmacéutica, por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo general referenciar los productos medicamentosos que están certificados con equivalencia terapéutica e intercambiables y están registrados en Costa Rica en el año 2017.

Para lograr esto, la investigación se basa en un enfoque cualitativo se seleccionó esta metodología pues de acuerdo a los objetivos planteados para la investigación se evalúan procedimientos de registro de medicamentos, legislación y clasificación en equivalentes terapéuticos sin necesidad de establecer parámetros numéricos. Específicamente en este proyecto se realiza una revisión bibliográfica con un diseño fenomenológico, en la cual se evaluaron doce artículos científicos de elaboración internacional y tres documentos de origen nacional.

Como principal conclusión se obtuvo que en Costa Rica el Ministerio de Salud quien es la autoridad sanitaria encargada en el país de velar por el cumplimiento de las normativas existentes en materia de medicamentos, hasta el año 2017 ha adjudicado con el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad a 45 productos medicamentosos.

Se recomienda al Ministerio de Salud de Costa Rica realizar actualizaciones y unificación de los reglamentos, guías o formularios en materia de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad para una mejor comprensión de las disposiciones legales.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En la actualidad, la farmacia no es solo un local comercial, es uno de los lugares que se brinda atención primaria de la salud, es ideal para recibir información y despejar dudas sobre temas como procesos de salud-enfermedad y sobre el uso de medicamentos; sin embargo, muchas veces es en los establecimientos farmacéuticos tanto públicos o privados que se incurre en el uso incorrecto de conceptos básicos como lo son la intercambiabilidad y los equivalentes terapéuticos; por lo tanto, se realiza un proceso incorrecto de la sustitución del medicamento de referencia por otro fármaco.

Como consecuencia al hecho antes mencionado, se encuentra el no alcanzar el objetivo o fin terapéutico en el tiempo esperado, al realizar el cambio de un medicamento innovador a uno genérico que no cuenta con los estudios de bioequivalencia respectivos para ser considerado equivalente terapéutico, es decir, que este intercambio de productos farmacéuticos no se basaría en la evidencia científica capaz de asegurar que el proceso descrito se caracteriza por ser eficaz en el tratamiento de la patología y seguro para el paciente.

Es preciso indicar que en Costa Rica el ente encargado de otorgar el certificado de equivalente terapéutico e intercambiabilidad es el Ministerio de Salud, el cual también regula los procedimientos de registro obligatorios para poder comercializar los medicamentos en el país; sin embargo, es necesario de que tanto el personal encargado de la prescripción como de la dispensación reconozcan de cuales fármacos tienen a su disposición para realizar un intercambio razonable.

Ante la situación expuesta anteriormente, se plantea la siguiente interrogante, ¿cuáles son los productos medicamentosos que están certificados con equivalencia terapéutica e intercambiables y están registrados en Costa Rica en el año 2017?

Además, se establecieron otras inquietudes derivadas del tema principal, por ejemplo, en qué consisten los conceptos de equivalente terapéutico e intercambiable, así como otros términos relacionados que, generalmente, generan confusión en el personal de salud, por otra parte, que dicta las leyes y normativas actuales en cuanto a los equivalentes terapéuticos y su registro.

Asimismo, cuáles de esos medicamentos que se encuentran certificados son adquiridos por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Como instrumento de recolección de los datos se utilizará artículos y revistas científicas, libros de consulta o referencia, base de datos e informes de instituciones como el Ministerio de Salud y CCSS; además, normas y legislación vigente a nivel nacional sobre el tema en estudio.

Objetivos

Objetivo general

Referenciar los productos medicamentosos que están certificados con equivalencia terapéutica e intercambiables y están registrados en Costa Rica en el año 2017.

Objetivos específicos.

Describir el procedimiento para el registro de medicamentos bioequivalentes ante el Ministerio de Salud y la legislación vigente sobre este tema en Costa Rica.

Mencionar los productos medicamentosos bioequivalentes que son utilizados a nivel institucional en la Caja Costarricense de Seguro Social y los que fueron registrados ante el Ministerio de Salud de Costa Rica hasta el año 2017.

Relacionar las normas de la EMA, la FDA y el Ministerio de Salud de Costa Rica respecto del proceso de exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia.

Comparar los requerimientos que solicita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) de México para que un producto medicamentoso obtenga el certificado de intercambiabilidad con respecto a los requisitos que exige el Ministerio de Salud de Costa Rica.

Justificación

Pereira (2016), citando a IMS Institute (2011) indica que el consumo a nivel mundial de medicamentos incrementa cada año dicha situación se encuentra estrechamente relacionada con el aumento de la población y de la expectativa de vida de los habitantes del planeta Tierra, lo anterior es motivo de preocupación para los sistemas de seguridad social, ya que el gasto generado por la compra de los productos farmacéuticos crece de forma acelerada; por lo tanto, los

medicamentos son uno de los productos más controlados por la administración pública en cada país (p.20).

Los medicamentos son una de las principales herramientas utilizadas por las entidades sanitarias para las medidas relacionadas con la prevención, curación y control de la salud en la población; sin embargo, el uso de medicamentos innovadores u originales conlleva en un incremento de los costos en la compra, por los extensos procesos de investigación y desarrollo por el que debieron pasar para poder ser comercializados, por esto es que pacientes y organizaciones adquieren medicamentos genéricos para reducir los gastos.

Según Di Maio y Moreale (2012), mencionan “Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial, es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares o genérico. Esta modalidad está promovida por las instituciones de salud dado que los beneficios económicos son importantes” (p.7).

Es de importancia recalcar que esta problemática no es exclusiva de los médicos, también involucra al personal farmacéutico tanto en sus funciones de dispensación como de formulación y fabricación de medicamentos, además, afecta de forma indirecta al paciente en aspectos como la economía y la efectividad de la terapia. Es por lo anterior, que esta situación debe resolverse de forma integral e interdisciplinaria para lograr mejores resultados principalmente para el paciente.

Organización Mundial de la Salud (OMS, 2006), citado por Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2011) recomienda:

Tender a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente. Al mismo tiempo, recomienda establecer los criterios básicos, tanto para la realización de los estudios (*in vivo* e *in vitro*) para garantizar la intercambiabilidad de los productos multifuente sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos (p. 9).

Las principales instituciones encargadas de velar por el cuidado de salud de la población mundial y regional como lo son la OMS y OPS, respectivamente, hacen referencia a la importancia de realizar los estudios de bioequivalencia para constatar cuáles medicamentos pueden ser certificados como equivalente terapéutico y adjudicarle la capacidad de ser

intercambiable, lo que asegura el cumplimiento de los principios de calidad, eficacia y seguridad característicos del medicamento de referencia; sin embargo, pocos laboratorios de productos genéricos acatan la recomendación de la OMS por los altos costos que conlleva el realizar los estudios tanto *in vivo* como *in vitro*.

De acuerdo con la OPS (2011), “Todos los productos farmacéuticos, incluidos los productos multifuente, deben usarse en el país sólo después de su aprobación por la autoridad nacional. Las autoridades normativas deben requerir documentación que asegure que el producto farmacéutico multifuente reúna los requisitos” (pp. 9-10).

Las normativas y leyes que regulan en cada país cuales son los principios activos que deben presentar los estudios de bioequivalencia, los tipos de estudios que pueden desarrollar en la nación, así como las formas farmacéuticas que requieren esos estudios se ha convertido en un tema controversial en las autoridades regulatorias y sanitarias a nivel mundial, ya que existen opiniones variadas en cuanto a la necesidad e importancia de la implementación de estos reglamentos, pues hay quienes creen que solo sirven para limitar la disponibilidad de los medicamentos.

Pereira (2016) señala:

La demanda de estudios de equivalencia terapéutica (*in vitro* e *in vivo*) de medicamentos en Costa Rica está relacionada con todo aquel laboratorio nacional (o radicado en el país) fabricante de medicamentos que requiere de este tipo de ensayos para efectos del registro sanitario de sus productos ante el Ministerio de Salud. (p. 23).

A nivel nacional, el Ministerio de Salud es la entidad encargada de la rectoría de aspectos como el registro de productos; por lo tanto, es el encargado de determinar cuáles principios activos, dependiendo del grupo terapéutico en el cual se ubica amerita presentar los estudios de bioequivalencia respectivos para su posible comercialización en el país con el certificado de equivalencia terapéutica; sin embargo, los laboratorios farmacéuticos actualmente no desarrollan los estudios de bioequivalencia *in vivo* en Costa Rica.

Los profesionales de salud deben conocer la evidencia científica existente sobre el tema de equivalentes terapéuticos, según el lugar donde hagan la prestación de sus servicios, ya que

esta suele variar de un país a otro, para poder ofrecer al individuo la mejor opción al sustituir un medicamento por otro de igual principio activo.

La investigación planteada contribuirá a generar la información científica y legal necesaria para que el profesional de la salud tenga acceso sobre cuáles son los fármacos que se pueden intercambiar y que se encuentran registrados ante el Ministerio de Salud, además, los resultados de la investigación beneficiará al personal de la salud para realizar un trabajo basado en evidencia científica, y así asegurar a la población que el producto medicamentoso con equivalencia terapéutica es seguro, eficaz y de calidad.

En cuanto al valor teórico, este estudio cualitativo llenará el vacío de conocimiento que presenta el personal de salud sobre cuáles son las opciones de productos farmacéuticos con los que se cuentan a nivel nacional que están certificados como equivalente terapéutico y que pueden utilizar en el ejercicio de sus profesiones. En relación con la utilidad metodológica los resultados del análisis proporcionan evidencia y fuentes de consulta para futuras investigaciones bibliográficas afines con el presente tema en estudio.

Para concluir, la implicación práctica que presenta la investigación es que esta ayudará en la problemática actual que vincula aspectos como economía, uso de medicamentos y calidad de los mismos, pues los productos innovadores, generalmente, presentan precios elevados comparados al producto genérico que el paciente o institución no están dispuestos a pagar, pero necesitan; por lo tanto, es preciso que el médico o farmacéutico cuente con información científica que le permita recomendar el fármaco genérico que ofrezca el efecto más similar al proporcionado por el medicamento original en cuanto a la bioequivalencia y calidad.

Antecedentes

Se realizó la búsqueda de información con base en datos como EBSCO, revistas científicas como revista cubana de farmacología y Scielo, además, en diferentes bibliotecas de universidades nacionales como la Universidad de Costa Rica (UCR) y la Universidad de Iberoamérica (Unibe), donde se encontraron en total 15 antecedentes, los cuales se describen a continuación.

Internacionales

Los autores Carrión, González, Olivera y Correa, en el año de 1999 realizaron para el Centro Nacional de Toxicología en Cuba, el artículo titulado Bioequivalencia. Introducción a la Correlación *in vivo- in vitro*, el cual presenta como objetivo central de la investigación discutir las causas que provocan la deficiencia en el control de calidad que no asegura la bioequivalencia en todos los lotes que salen al mercado, además, entre los objetivos específicos están: estimular el establecimiento de las correlaciones *in vivo-in vitro* como la solución para garantizar la calidad lote a lote y exponer las definiciones de correlación *in vivo-in vitro* y los niveles propuestos. En relación con la metodología utilizada para el estudio es la revisión bibliográfica de los aspectos indicados en los objetivos. Las conclusiones obtenidas en la investigación indican que las variables críticas del proceso que afectan la liberación de la droga tienen que ser evaluadas y controladas y deben determinar individualmente para cada producto, además, que la validación *in vivo* de las especificaciones de disolución asegura que las variaciones lote a lote permitidas para el mercado no resultarán en bioequivalencia, el motivo de elección del artículo como antecedente de investigación es que las conclusiones obtenidas son de gran utilidad para el desarrollo del presente estudio.

Para el año 2003 en la Unidad de Infectología del Hospital Gustavo Fricke en Viña del Mar, Chile se desarrolló la investigación denominada Bioequivalencia: ¿Debemos exigirla? realizada por Bavestrello, el cual utilizó la metodología de revisión bibliográfica para el proceso de estudio, en cuanto al objetivo general del artículo se indica que es discutir los métodos recomendados para establecer la bioequivalencia y sus limitaciones, como objetivos específicos se encuentran establecer los parámetros de evolución en los estudios de bioequivalencia e indicar los casos en los que se requiere solo estudios *in vitro*. Las conclusiones que mencionan los autores son: requiere estudiarse la bioequivalencia antes de aceptar un genérico o un cambio de formulación de un original, es necesario conocer las dudas y limitaciones de los estudios y que debe constituirse masa crítica que exija los estudios tanto a los laboratorios farmacéutico como a las autoridades sanitarias por lo que debe saberse exigir la bioequivalencia.

El artículo titulado la Experiencia cubana en estudios de bioequivalencia: intercambiabilidad terapéutica de genéricos realizada en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en Cuba durante el año 2004, por los autores González, Sánchez y

Orta, bajo la metodología de revisión bibliográfica y presentando como objetivo general brindar elementos de la evolución en Cuba de los estudios de disolución, biodisponibilidad y bioequivalencia de respaldo para nuevos productos farmacéuticos y entre los objetivos específicos destacan el describir el entorno farmacéutico, clínico y sanitario del país que ha propiciado la fabricación de productos genéricos, citar la reglamentación básica vigente para establecer la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos en la práctica clínica y caracterización de los parámetros y condiciones generales bajo las cuales se han realizado estudios de bioequivalencia. Entre las conclusiones alcanzadas se encuentran que el desarrollo nacional en la realización de estudios de equivalencia terapéutica in vitro de disolución e in vivo de biodisponibilidad y bioequivalencia es amplio y mantenido lo que ha favorecido la infraestructura y especialización, también, que se dispone de un cuerpo regulador vigente en el país que les brinda respaldo a estos estudios en todas las áreas requeridas.

Ambos artículos anteriormente mencionados, son de interés como antecedente ya que los objetivos que se propusieron los autores presentan cierta similitud con los planteados en este trabajo de investigación.

Moreno durante el año 2004 en Santiago Chile realizó la investigación nombrada Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos farmacéuticos contenidos en la legislaciones de América Latina el cual posee como objetivo general el identificar los criterios éticos establecidos en algunos países con normatividad vigente en biodisponibilidad/ bioequivalencia y entre otros objetivos se encuentra determinar si tales criterios protegen adecuadamente a los sujetos que participan en estos estudios. La metodología utilizada fue una encuesta vía e-mail a los responsables en materia de biodisponibilidad y bioequivalencia de las agencias reguladoras de medicamentos en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. La principal conclusión obtenida del estudio es que las normativas vigentes recogen de manera desigual los aspectos éticos necesarios para proteger a los participantes en estos estudios por lo que se debe unificar las exigencias éticas lo que permite un desarrollo más rápido de la legislación en los países que no tienen y consolidar la armonización regulatoria de los productos farmacéuticos en la región. Este estudio es de gran importancia por los resultados obtenidos que involucran a Costa Rica y son aplicables para la investigación que pretende desarrollarse.

En los Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca y el Hospital Comarcal de Inca, Inca ambos en Islas Baleares, en España, para el año 2007 los autores Delgado, Puigventós, Pinteñi y Ventayol realizaron una revisión bibliográfica denominada Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia, para la cual establecieron como objetivo principal describir las principales características metodológicas de los ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad con el fin de facilitar su lectura e interpretación. Asimismo, se plantearon objetivos específicos como exponer una propuesta de definición de niveles de evidencia de equivalencia terapéutica y facilitar la toma de decisiones sobre selección y posicionamiento terapéutico de los fármacos en las guías de práctica clínica y guías terapéuticas, algunas de las conclusiones que llegaron los investigadores son las siguientes los ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad forman parte del contenido común de las publicaciones médicas y son la base de muchos ensayos de registro de nuevos fármacos. También, desde el punto de vista de selección de medicamentos para su aplicación a la clínica, interesa determinar cuándo un medicamento puede calificarse de superior al de referencia y cuando de equivalente terapéutico, además, definir dos medicamentos como equivalentes terapéuticos en eficacia y seguridad facilita posicionar los fármacos en las guías terapéuticas y de práctica clínica.

En Perú, para el año 2009 se desarrolló la investigación llamada Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos, por los autores Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías, los cuales establecieron como objetivo principal determinar la importancia de la bioequivalencia en los medicamentos genéricos, otro propósito de investigación son indicar los argumentos imprescindibles para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos por parte de las autoridades sanitarias, al usar como metodología de estudio la revisión bibliográfica. Entre las conclusiones que destacan se encuentra: el considerar como intercambiable a un fármaco con el de referencia descansa sobre los resultados obtenidos al comparar de manera rigurosa y con arreglo a una serie de normas internacionales de carácter técnico y su comportamiento farmacocinético mediante ensayos clínicos de bioequivalencia y que el objetivo final de todo el proceso es poner a disposición de la sociedad fármacos de calidad y contribuir a un uso más racional de los recursos económicos del sistema sanitario.

Tanto el artículo denominado Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia como el artículo Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos, fueron seleccionados como antecedente por la metodología utilizada, ya que se caracteriza por ser semejante a la empleada en la presente investigación.

Los autores Padrón; Jiménez, Calero, González, Correa, Olivera y Díaz publicaron el estudio Bioequivalencia de una formulación cubana de carbamazepina con el producto líder durante el año 2009 en la Habana, Cuba, cuya metodología empleada fue el diseño experimental cruzado a doble ciegas y aleatorizado y para el análisis se empleó un método analítico por cromatografía de alta eficiencia, el objetivo principal de la investigación fue demostrar la intercambiabilidad terapéutica mediante un estudio de bioequivalencia en 25 voluntarios sanos de una formulación cubana de carbamazepina de 200 mg con respecto al producto innovador (Tegretol®). Los principales resultados obtenidos son que las curvas de concentraciones plasmáticas medias en el tiempo para el medicamento de prueba y de referencia presentan perfiles muy similares y coinciden con el rango encontrados en otros estudios de carbamazepina, por lo tanto, pudieron concluir que el medicamento de prueba carbamazepina 200 mg de producción cubana es bioequivalente con el medicamento de referencia. Este antecedente es de utilidad para la investigación por los resultados obtenidos en el mismo, ya que permite conocer cómo se desarrollan los estudios de bioequivalencia en su parte *in vivo*.

El artículo denominado Bioexenciones y estudios de bioequivalencia *in vitro* publicado en el año 2009 en Colombia y elaborado por Medina, tuvo como objetivo fundamental de la investigación realizar una compilación de los conceptos básicos del sistema de clasificación biofarmacéutica para luego analizar en qué casos y como puede demostrarse la bioequivalencia de un medicamento mediante un estudio *in vitro*, en esta investigación se utilizó como metodología la revisión bibliográfica y tuvo como conclusión principal que los estudios de Bioequivalencia *in vivo* han sido el estándar aceptado internacionalmente para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos, actualmente se están aceptando los estudios de Bioequivalencia *in vitro* y cada vez toman más fuerza para demostrar la intercambiabilidad. El presente estudio es relevante por las conclusiones obtenidas por su similitud con lo planteado en esta investigación.

Para el año 2010, el Prof. Dr. Q. F. Saavedra, en Chile, establece el objetivo general analizar los conceptos, normativas y propuestas sobre equivalencia terapéutica de los medicamentos similares, otros objetivos son explicar las bases científicas de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y determinar la intercambiabilidad de medicamentos provenientes de diferentes fuentes, todos estos para la investigación titulada: Estudios de biodisponibilidad para establecer bioequivalencia de medicamentos. En la cual se usó la metodología de revisión bibliográfica y se concluyó que si hay campo para los genéricos bioequivalentes cuando están respaldados por estudios que aseguren su calidad, seguridad y eficacia y siempre que el 20% de la variabilidad permitida entre dos productos no afecte negativamente el control de la enfermedad, además, en algunos fármacos genéricos la evaluación debe plantearse de forma mucho más estricta, reduciendo los intervalos de confianza para aceptar la existencia de bioequivalencia entre dos formulaciones.

La tesis denominada La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/ multifuente: estudio comparativo en países latinoamericanos realizada en Lima, Perú, durante el año 2010 por Placencia en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y bajo la metodología de revisión bibliográfica refiere como objetivo general evaluar los documentos técnicos, científicos, oficiales como evidencia de la reglamentación de los medicamentos genéricos/multifuente en América y Europa, que han implementado la bioequivalencia como requisito de calidad para garantizar su intercambiabilidad, eficacia y seguridad terapéutica y como objetivos específicos se plantea analizar las guías de bioequivalencia como documentos fuentes oficiales actuales y aprobados en países desarrollados y, en América Latina, comparar la política de medicamentos genéricos y el cumplimiento de las guías de bioequivalencia como requisito de calidad en América Latina, analizar el gasto sanitario y la implementación de las políticas de medicamentos genéricos. El autor concluyó que, en América Latina, México y Brasil han implementado la BE como requisito de calidad para la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos/ multifuente con parámetros farmacocinéticas análogos a los países desarrollados y otra conclusión es que los medicamentos genéricos/multifuente en países desarrollados industrialmente: Canadá, Unión Europea, Estados Unidos, constituyen una fuente de ahorro sustancial en el gasto sanitario.

La finalidad de elegir ambos artículos como antecedentes es, por los objetivos propuestos y a las conclusiones obtenidas por los autores, pues se asemeja a los establecidos en la presente investigación.

En Uruguay, en el año 2012, Di Maio y Moreale elaboraron el artículo que lleva por nombre Entendiendo los estudios de bioequivalencia, el cual tiene el propósito de realizar un análisis profundo sobre los principales conceptos vinculados e implicados en la bioequivalencia y otro objetivo es abordar la metodología aplicada en la realización de un estudio de bioequivalencia, entre las conclusiones de la investigación destaca el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos de velocidad y grado de absorción (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) permiten determinar si el medicamento cumple con los criterios de bioequivalencia exigidos por la normativa vigente y que una vez demostrada la bioequivalencia farmacéutica entre dos medicamentos, se está autorizado a utilizar en forma indistinta en situaciones clínicas similares (intercambiables). La metodología empleada en la investigación es la revisión bibliográfica.

Claudio en su estudio Medicamentos genéricos, genéricos intercambiables, innovadores y el efecto terapéutico según la OMS y la legislación peruana, en el año 2016 en Perú, el objetivo es comparar las definiciones, ensayos y requisitos que indica la OMS para la elaboración de medicamentos genéricos, con lo requerido, según la legislación peruana y un segundo objetivo es responder si en Perú se asegura la adquisición de medicamentos genéricos intercambiables con efecto terapéutico demostrado, comparado con medicamento de referencia, para la metodología aplicada es la revisión bibliográfica y como referencia principal utilizaron la página oficial de la OMS, así como puntos de vista de funcionarios del sector salud. Se concluye que la OMS sugiere descartar el nombre de medicamento genérico por el de medicamento genérico intercambiable para clasificar a un medicamento que ha demostrado su eficacia y efecto terapéutico, junto a estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

La razón del porqué se eligió estos dos últimos artículos mencionados como antecedentes del presente proyecto de investigación es porque la metodología de revisión bibliográficas y los contenidos mencionados son de gran utilidad, pues se asemejan a lo propuesto para este estudio.

Nacionales

El proyecto de graduación denominado Marco científico legal para la instauración de un laboratorio bioequivalencia en Costa Rica elaborado por Lara y Vindas en la Universidad de Iberoamérica en el año 2010, el cual tiene como objetivo general determinar los requisitos legales para la instauración de un laboratorio de bioequivalencia en este país, en la metodología usada se indica que es una investigación tipo documental. En las conclusiones del trabajo destacan la necesidad de crear un laboratorio de bioequivalencia que opere en el país garantizando la calidad del medicamento que la ciudadanía consume, tanto en el sistema social-estatal, como en el sistema privado, si se garantiza la eficiencia, la seguridad, la buena calidad y la bioequivalencia los compradores podrán escoger con seguridad los medicamentos de menor precio, y que una estrategia de regulación desde el inicio puede ser exigir que la solicitud de registro incluya estudios de equivalencia para productos y prioridades terapéuticas que lo requieran.

Rodríguez y Zúñiga en el año 2014 en la Universidad de Iberoamérica desarrollaron la tesis Estudios de bioequivalencia química del verapamilo prueba fabricado por Laboratorios Gutis y el producto referencia mediante la realización de perfiles de disolución tiene como objetivo general realizar un estudio de bioequivalencia *in vitro* del verapamilo de un producto de prueba contra un producto de referencia por medio de la elaboración de perfiles de disolución comparativos y entre los objetivos específicos esta realizar un estudio bibliográfico del principio activo y determinar cuali-cuantitativamente el principio activo ambos productos según USP. En la metodología utilizada es la preparación de un estándar y la preparación de muestra para luego ser analizado por un método analítico de laboratorio y se concluyó según los perfiles de disolución que el producto de prueba es equivalente químicamente al producto de referencia en dos de los medios disolución empleados y que los estudios de perfiles de disolución comparativos son una herramienta donde se puede prever el comportamiento *in vivo*, siempre y cuando se elija adecuadamente el medio de disolución, volumen y aparato utilizado.

En el año 2016 Pereira en la investigación realizada en Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica sobre Oferta y demanda de estudios de equivalencia terapéutica (*in vitro* e *in vivo*) de medicamentos en Costa Rica, el cual presenta como propósito determinar la demanda de medicamentos fabricados en el país que para ser registrados a nivel nacional requieren de estudios de equivalencia terapéutica y un segundo objetivo es definir la oferta nacional de estos

servicios (ensayos *in vitro* e *in vivo*) por parte de laboratorios ajenos a la casa del fabricante y las conclusiones Costa Rica existe una demanda de estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos (estudios *in vitro* e *in vivo*) que requiere ser satisfecha con prontitud, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de aquellos que se producen en el país y, como consecuencia de ello, garantizar su intercambiabilidad, manteniendo el bajo precio y la mayor accesibilidad, y también concluyó como se pudo apreciar a partir de los datos de la encuesta, se observa una tendencia de los laboratorios fabricantes a realizar ellos mismos los estudios de equivalencia de los medicamentos que fabrican, principalmente en el caso de los estudios *in vitro*. Con respecto a los estudios *in vivo*, por el momento no puede afirmarse lo mismo, dado que hasta hace muy poco tiempo la legislación costarricense no permitía realizarlos en el país. La metodología usada fue una encuesta que se realizó a representantes de los laboratorios fabricantes radicados en Costa Rica.

En cuanto a los antecedentes nacionales anteriormente citados todos fueron seleccionados por las conclusiones a las que llegaron sus autores, ya que se encuentran muy ligadas a los propósitos establecidos para este proyecto de investigación.

Proyecciones

Con los resultados obtenidos en esta investigación se pretende realizar un manual de consulta rápida de cuáles son los medicamentos certificados con equivalencia terapéutica e intercambiable y que están registrados ante el Ministerio de Salud para que pueda ser utilizada por profesionales en Farmacia y Medicina.

CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

A continuación, se desarrollan una serie de conceptos, procedimientos, normativas y leyes que facilitaran la comprensión de en qué consiste el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiable, los procesos que se deben realizar para obtenerlo y la legislación actual que rige a nivel nacional como a nivel internacional en relación con este tipo de medicamentos; además, de las listas oficiales de principios activos que requieren demostrar bioequivalencia en Costa Rica y en ante la Caja Costarricense de Seguro Social.

En los siguientes temas por desarrollar tanto biodisponibilidad como bioequivalencia, se utiliza como principal fuente de consulta el libro Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética de Doménech, Martínez y Peraire (2013); por lo tanto, toda aquella información que solo tenga como referencia el número de página se deriva de la publicación antes mencionada.

Biodisponibilidad

Existen dos definiciones oficiales utilizadas a nivel mundial por los profesionales farmacéuticos principalmente por los farmacocineticistas para referirse a la biodisponibilidad, la primera fue propuesta por la Food and Drug Administration (FDA); sin embargo, esta no es tan aceptada, ya que plantea un problema a nivel práctico; por lo tanto, la Asociación de Farmacéuticos Americanos (APhA) emite otro concepto. (p.607).

La definición de biodisponibilidad es de gran importancia conocerla, ya que es la base teórico-práctica de los estudios ejecutados en los laboratorios farmacéuticos para el desarrollo y fabricación de medicamentos, donde se requiere establecer los parámetros farmacocinéticos para verificar el comportamiento del fármaco desde el proceso de liberación de la forma de dosificación que lo contiene y su respectiva absorción en el organismo.

Food and Drug Administration define biodisponibilidad como la cantidad y la velocidad con que el principio o parte activa de la formulación se absorbe, es decir, alcanza el torrente sanguíneo a partir del producto farmacéutico que lo contiene para posteriormente encontrarse disponible en el sitio de acción de ese fármaco en particular. (FDA, 2017, p.8).

La problemática que se le adjudica al concepto antes mencionado de biodisponibilidad es desde el punto de vista analítico, por la inexistencia de un método que permita cuantificar la

cantidad de principio activo del medicamento que se encuentra localizado exactamente en la biofase, es decir, en el sitio de acción; por lo tanto, diferentes grupos buscan gestionar un término más aplicado a las metodologías existentes.

El concepto que propone la APhA para biodisponibilidad "...velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la circulación sistémica". (p.608).

Este término es más aceptado, por la posibilidad existente de cuantificar el acceso del fármaco al torrente sanguíneo mediante el desarrollo de estudios que involucran la toma de muestras de fluidos biológicos como lo son la orina y sangre, que al realizar las pruebas analíticas correspondientes se logra determinar la concentración del principio activo del medicamento administrado.

Según Shargel, Wu-Pong y Yu (2012), biofarmacia es la rama de la farmacología encargada tanto del estudio de las propiedades físicas y químicas de un fármaco como de la disponibilidad de ese fármaco en el organismo, es decir, a nivel *in vivo*; por el contrario, el primer aspecto se evalúa en un ambiente *in vitro* todo esto con el objetivo de producir el efecto terapéutico esperado o deseado por su fabricante (p. 361).

Es importante destacar que ese análisis de las propiedades fisicoquímicas realizado por el biofarmacéutico tiene como fin generar una interrelación con el rendimiento del producto medicamentoso en el organismo del individuo, es decir, busca principalmente mejorar la biodisponibilidad que ese fármaco presenta para alcanzar el objetivo terapéutico en el paciente.

Objetivos de los estudios de biodisponibilidad

Se describe la existencia de varios objetivos por los cuales se llevan a cabo estos estudios, pero principalmente hay tres propósitos generales, los cuales siempre son determinar la biodisponibilidad del principio activo, para el primer caso como un parámetro biofarmacéutico, es decir, como una propiedad específica de ese principio activo, en segundo lugar, de la forma farmacéutica que lo contiene y que se ha diseñado como un control biológico de la calidad, por último, en términos comparativos para comprobar si existen modificaciones de biodisponibilidad en diferentes circunstancias (pp. 608-609).

Estos análisis siempre están encaminados a determinar aspectos propios del principio activo de la formulación no así de los excipientes, pues este es el ingrediente capaz de realizar la actividad farmacológica para el cual fue diseñado, sin embargo, también se toman en cuenta aspectos como la forma de dosificación del fármaco para evaluar el proceso de liberación, en caso que no se utilice la forma farmacéutica de solución debido a que en esta el principio activo se encuentra disuelto, es decir, el paso de liberación ya ocurrió.

Se indica que entre las posibles situaciones en las que se pretende confirmar si hay cambios de la biodisponibilidad se encuentra “En los ensayos de bioequivalencia encaminados a comprobar la similitud de la biodisponibilidad de las alternativas farmacéuticas y equivalentes farmacéuticos, que son la base científica para poder realizar la sustitución terapéutica con las máximas garantías de seguridad y eficacia” (p. 609).

Existen gran cantidad de escenarios en los que es necesario verificar que los valores de biodisponibilidad no han sufrido variaciones significativas, por ejemplo, esta se debe medir cuando hay modificaciones de las características fisicoquímicas de principio activo o en el proceso de fabricación, sin embargo, como se mencionó anteriormente es de los estudios indispensables para poder certificar a un medicamento con equivalencia terapéutica e intercambiable a través de los ensayos de bioequivalencia.

Estos estudios se realizan principalmente en aquellas situaciones que es necesario conocer las medidas ya sea de la velocidad, magnitud o de ambas con la que principio activo ingresa de forma inalterada a la circulación sistémica, además, juegan un papel indispensable en el área de investigación y desarrollo en el proceso de elaboración de nuevos fármacos y del diseño de novedosas formas de dosificación.

Factores que influyen en la biodisponibilidad

De acuerdo, a lo citado en el Tratado General de Biofarmacia y Farmacocinética es importante conocer cuáles son los posibles componentes que pueden intervenir en la evaluación del parámetro conocido como biodisponibilidad, los cuales se clasifican en tres grandes grupos los relacionados a la forma de dosificación, al principio activo y al paciente o individuo (p.612).

Generalmente estos factores también reciben otra clasificación más amplia en exógenos y endógenos, el primero se refiere a aspectos que se relacionan directamente con el fármaco y sus

características físico-químicas y que pueden ser modificables, por el contrario, los endógenos se vinculan solamente con rasgos del paciente y tienen como inconveniente que son difíciles de modificar para que no se afecte la biodisponibilidad.

Factores relacionados con el principio activo

“Los factores relacionados con el principio activo son los inherentes al mismo, que se determinan en los estudios de preformulación y que hacen referencia a todas aquellas propiedades fisicoquímicas susceptibles de influir en el proceso de absorción” (p.612).

Antes de que ocurra la absorción del fármaco, este debe liberarse para que ocurra la desintegración, disolución, por último, la difusión a través de las membranas hacia el torrente sanguíneo, sin embargo, las propiedades fisicoquímicas como pKa, tamaño de partículas entre otras pueden afectar la solubilidad o la velocidad con que sucede la disolución; por lo tanto, puede ser un factor limitante en el proceso de absorción, es por lo anterior, que se deben controlar estos parámetros una vez que se haya determinado las propiedades óptimas para evitar alteraciones de la biodisponibilidad en cada lote de fabricación.

Factores relacionados con la forma de dosificación.

Shargel, Wu-Pong y Yu (2012) manifiestan que existen consideraciones que deben tomarse en cuenta para el diseño de productos farmacéuticos, para alcanzar la biodisponibilidad esperada y los objetivos terapéuticos deseados entre esas se incluye la naturaleza de los excipientes, el tipo de forma farmacéutica empleada por ejemplo comprimidos, cápsulas, otros, también la vía de administración y el método de fabricación utilizado (p. 361).

Este conjunto de factores se ve influenciado por aspectos como la formulación de la forma farmacéutica en donde la elección de los excipientes juega un papel importante al igual que las técnicas empleadas en la manufactura ya sea que se elija un proceso automatizado en el cual la tecnología es primordial o un método empírico, por lo tanto, todo lo anterior puede afectar el proceso de liberación de la parte activa, por ejemplo, la velocidad o en el lugar que esto ocurra y con eso la biodisponibilidad.

Factores relacionados con el individuo

La biodisponibilidad puede alterarse por factores fisiológicos entre los que destacan el vaciado gástrico, la motilidad intestinal, el polimorfismo genético, entre otros, los cuales se

deben considerar en el diseño de los estudios de biodisponibilidad; sin embargo, los factores patológicos a pesar de que afectan la biodisponibilidad tienen poca influencia en el diseño de los estudios ya que estos generalmente se realizan en voluntarios sanos. (p.613).

La mayoría de los factores fisiológicos y patológicos afectan de forma directa el proceso de absorción o el aclaramiento plasmático del fármaco, esto puede presentarse como una disminución de la concentración del principio activo en sangre lo que resulta en una subdosificación, es decir, en una reducción de la efectividad del tratamiento o por otra parte en un aumento de la cantidad de fármaco a nivel sanguíneo lo que podría generar un caso de intoxicación en el paciente por una sobredosificación a pesar de utilizar dosis estándar.

Parámetros farmacocinéticos usados en estudios de biodisponibilidad

Obach y Doménech (2013), manifiestan:

Dado que la biodisponibilidad puede determinarse tanto a partir de las curvas de niveles plasmáticos como a partir de las curvas de excreción urinaria y, teniendo en cuenta que puede determinarse a partir de la administración de dosis únicas o en condiciones de estado de equilibrio estacionario tras un régimen posológico de dosis múltiples (p. 609).

Como ya se ha mencionado anteriormente la biodisponibilidad puede cuantificarse a partir de fluidos biológicos como lo son sangre y la orina; sin embargo, esos análisis dependen del objetivo planteado para el ensayo y del régimen de dosificación establecido para el estudio ya que las condiciones farmacocinéticas de una administración en dosis única se comportan de forma distinta a cuando se realiza un régimen de dosis múltiples.

Existen parámetros farmacocinéticos que son considerados fundamentales de analizar en los estudios de biodisponibilidad y estos, a su vez, depende del tipo de administración realizada pues en caso que sea una dosis única se debe evaluar el área bajo la curva de niveles plasmáticos desde tiempo cero a infinito, nivel plasmático máximo, tiempo medio de residencia de fármaco en el organismo, tiempo de vida media y tiempo al que se alcanza el nivel plasmático máximo. Para las dosis múltiples se debe verificar el tiempo de vida media, el área bajo la curva de niveles plasmáticos durante un intervalo de dosificación y el nivel plasmático máximo estos dos últimos en estado de equilibrio estacionario (pp. 610-613).

Es importante enfatizar que existen una gran variedad de parámetros que se ajustan a este tipo de estudios, los cuales, además, de la biodisponibilidad facilitan información sobre el aclaramiento del fármaco; sin embargo, según el aspecto que se pretende evaluar algunos son insuficientes, por lo tanto, los científicos han propuesto parámetros alternativos o complementarios al relacionar matemáticamente los establecidos como básicos o fundamentales.

Determinación de biodisponibilidad

Obach y Doménech (2013) a partir de la definición de biodisponibilidad que propuso la Asociación Americana de Farmacéuticos mencionan:

Se observa en dicha definición un doble componente, por un lado, magnitud, es decir, fracción de la dosis administrada que alcanza inalterada la circulación sistémica y, por otro lado, velocidad a la que dicho proceso de acceso a la circulación sistémica tiene lugar. (pp. 613-614).

Es por lo anterior que la cuantificación de la biodisponibilidad se clasifica en dos grupos, una de ellas se denomina biodisponibilidad en magnitud y la otra biodisponibilidad en velocidad, las cuales a su vez cuentan con métodos analíticos y fórmulas matemáticas exclusivas para cada variación que se presente en su ámbito.

Biodisponibilidad en magnitud

Esta se puede determinar a partir de tres cálculos el primero de ellos es la biodisponibilidad a partir de niveles plasmáticos, la segunda es la absoluta y la última es la relativa, estas se pueden calcular según las curvas de niveles plasmáticos o los datos de excreción urinaria pues ambos líquidos son fácilmente muestreables. (p. 614). En la búsqueda de este tipo de biodisponibilidad se deben contar con parámetros farmacocinéticos para los cálculos respectivos como lo son el área bajo la curva (AUC o ABC), la dosis administrada y el aclaramiento plasmático o parámetro de eliminación.

El principio sobre el cual se basa el cálculo de biodisponibilidad a partir de niveles plasmáticos es el de equilibrio de masas en el cual se asume que la cantidad de fármaco que accede al plasma es igual a la que se llega a eliminar del plasma siempre que haya transcurrido un tiempo prudencial para que ocurra la eliminación (p. 614). La fracción de dosis que ingresa a la circulación sistémica inalterada o biodisponibilidad en magnitud se conoce como F y esta se

caracteriza por ser directamente proporcional al aclaramiento plasmático y al ABC plasmático e inversamente proporcional a la dosis de fármaco administrada. Por lo tanto, se deben registrar con exactitud esos parámetros durante el ensayo para no incurrir en errores del cálculo.

Obach y Doménech (2013) mencionan:

La determinación de la biodisponibilidad absoluta en magnitud comporta la administración del fármaco por dos vías: la extravasal e intravenosa, tomada esta como referencia, dado que por esta vía se asume que el 100% de la dosis administrada accede inalterada a la circulación sistémica, al depositarla directamente en la circulación general (p. 615).

La biodisponibilidad absoluta se calcula al comparar matemáticamente por medio de un razón la biodisponibilidad tras la administración intravenosa y extravasal del mismo fármaco, sin embargo, a pesar de utilizar los mismos parámetros farmacocinéticos que en el caso anterior, en este si el estudio se realiza mediante diseño cruzado, es decir, que el mismo voluntario recibe la administración del fármaco por ambas vías, se asume que el valor del aclaramiento es constante y si la dosis administrada es la misma para ambas vías este aspecto se cancela, por lo tanto, el único parámetro que se debe considerar es el ABC_0^∞ el valor de este extravasal entre el intravenoso.

La biodisponibilidad relativa surge por la necesidad de calcular este parámetro en casos donde no es factible realizar la administración intravenosa del medicamento, es por esto que se debe usar como estándar de referencia otra administración extravasal; sin embargo, esta tiene que cumplir un requisito el cual es ser lo más biodisponible posible, por ejemplo, si el principio activo es soluble se usa una solución, si por el contrario no lo es, se emplea una suspensión. (p. 616).

Para la determinación de la biodisponibilidad relativa en los estudios de bioequivalencia ese estándar de referencia que se menciona en la cita anterior debe ser de una forma farmacéutica que presente reconocida constancia de la biodisponibilidad y eficacia clínica, es decir, esta no es elegida al azar se deben hacer análisis previos para su selección, en este caso igual que el anterior si se aceptan todos los supuestos (aclaramiento y dosis), la fórmula sería la razón del ABC_0^∞ el valor para el producto problema entre el de referencia y el cálculo de este parámetro se realiza

por el método de los trapezoides, es decir, mediante una manipulación de los datos experimentales.

Biodisponibilidad en velocidad

Se menciona “la determinación de la biodisponibilidad en velocidad es una de las temáticas más complejas en biofarmacia, debido a la dificultad que representa caracterizar y cuantificar el proceso de la absorción de los fármacos” (p.625).

Generalmente la absorción ocurre mediante el transporte de difusión pasiva, pero este se puede afectar por los factores propios del individuo como lo son los fisiológicos y los patológicos, los cuales dificultan el tratamiento matemático que permite obtener datos que se caractericen por ser fiables y precisos para determinar el valor de la biodisponibilidad en velocidad durante el desarrollo de los ensayos de biodisponibilidad.

Obach y Doménech (2013) señalan:

La utilización de parámetros puntuales como C_{max} y t_{max} es, hoy por hoy, una de las exigencias de las administraciones sanitarias, y si bien todas coinciden en que la información que suministran dichos parámetros es escasa e imprecisa, la determinación conjunta de C_{max} y t_{max} es obligada. Puesto que el valor del parámetro C_{max} puede modificarse por cambios en la velocidad de absorción, pero también por cambios en la magnitud de absorción (p.626).

Es por lo indicado anteriormente que deben utilizarse a parte de los parámetros puntuales (concentración y tiempo máximos) otros indicativos del proceso de absorción para solventar la dificultad existente de la estimación de la velocidad con la que el principio activo pasa a la circulación sistémica, y estos nuevos parámetros se pueden utilizar para el cálculo de forma absoluta o relativa al igual que en la biodisponibilidad en magnitud.

Según la FDA (2000), los datos que proporcionan los estudios de biodisponibilidad también se caracterizan por brindar información indirecta sobre las propiedades de la del fármaco antes de ingresar al torrente sanguíneo, entre los cuales se destaca la permeabilidad y la influencia de las enzimas o transportadores como glucoproteína-p, además, hacer estudios

comparativos adicionales para entender la contribución relativa de estos procesos al patrón de exposición sistémica. (p.4).

Bioequivalencia

Definiciones

Para abordar de forma conveniente el tema de bioequivalencia es necesario tener conocimiento sobre cierta terminología que le concierne y que es indispensable dominarla para poder realizar un análisis completo del presente proyecto de investigación.

Equivalentes farmacéuticos

Según, la FDA (2017) los equivalentes farmacéuticos son aquellos productos medicamentosos que cuentan con las mismas características en relación a ingrediente o ingredientes activos, forma de dosificación, vía de administración, cantidad de principio activo, y normas o estándares farmacopeicos con respecto a la fuerza, calidad, pureza e identidad (p.7).

Sin embargo, existen aspectos específicos que varían de un equivalente farmacéutico a otro, el que más destaca es que no, necesariamente, cuentan con los mismos excipientes, además, difieren en características como los mecanismos de liberación, tipo de empaque primario y secundario empleado, etiquetado, entre otros, estos son de gran importancia identificarlos, ya que permiten agrupar las especialidades farmacéuticas dentro de este u otros conceptos que se mencionan a continuación, para así determinar a partir de esto si es posible el desarrollo de estudios de equivalencia.

Alternativas farmacéuticas

Las alternativas farmacéuticas son aquellos medicamentos que se caracterizan por presentar el mismo principio activo, pero en una preparación química distinta, es decir, no es la misma forma química ya sea sal, éster u otro, además, no tiene ni la misma forma de dosificación, ni la misma cantidad o composición en cuanto al valor porcentual (p. 631).

La definición antes mencionada es común encontrar su aplicación en un laboratorio fabricante que cuenta con una línea de productos del mismo principio activo, pero en diferentes presentaciones, por ejemplo, cambios en los procesos de liberación o en la forma farmacéutica utilizada, generalmente este término es empleado por mercadotecnia con el objetivo principal de consolidar la marca en el mercado.

Bioequivalente

A continuación, se hace referencia a la definición de bioequivalente:

Dos medicamentos son bioequivalentes si, siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, su biodisponibilidad (en velocidad y magnitud) tras su administración a la misma dosis molar del principio activo es similar, hasta tal punto que pueda suponerse que su eficacia y seguridad sean esencialmente idénticas (p.631).

Este concepto se le puede adjudicar tanto a los equivalentes farmacéuticos o las alternativas farmacéuticas, a través del análisis de los estudios de bioequivalencia y principalmente de los valores de parámetros farmacocinéticos que se evalúan para la estimación de la biodisponibilidad, esto con el objetivo de asegurar la calidad en eficacia y seguridad del medicamento.

Medicamento innovador

Claudio (2016), estos productos farmacéuticos también son conocidos como originales y son elaborados los laboratorios farmacéuticos que se encargaron de realizar un proceso extenso y costoso de investigación y desarrollo; además, de los estudios clínicos y toxicológicos necesarios para poder comercializar el medicamento (p. 186).

Los laboratorios farmacéuticos que se encargan del diseño y fabricación de productos farmacéuticos originales invierten mucho tiempo desde los procesos de descubrimiento de nuevas moléculas activas hasta su incorporación en el mercado, generalmente estos dos acontecimientos se encuentran separados por un lapso de tiempo aproximado de veinte años, así mismo, se requiere de grandes inversiones económicas para sufragar los gastos que se generan, además, durante este periodo se desarrollan los estudios demostrables de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Por lo anterior, a estos medicamentos generalmente se les otorga una patente de acuerdo con las normativas vigentes en la materia, en el país de origen de la compañía farmacéutica. Esto último le confiere al laboratorio la exclusividad de comercialización del producto, por un periodo de tiempo variable de unos 15 a 20 años.

Productos esencialmente similares.

También llamados genéricos, son aquellos medicamentos que tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa de los principios activos de un medicamento innovador, además, presentan la misma forma farmacéutica y la bioequivalencia de estos productos con los de referencia se debe demostrar por estudios adecuados de biodisponibilidad (p. 631).

El desarrollo y comercialización de estos productos se caracteriza por ser sencilla en comparación con uno original, pues el principio activo que se utiliza ya fue descubierto por otro laboratorio farmacéutico, por lo tanto, los costos de estos fármacos deben ser menores debido a que no deben de realizar los ensayos clínicos para demostrar la efectividad y seguridad de ese principio activo pues eso fue elaborado por los fabricantes del producto innovador, generalmente estos se venden con el nombre del principio activo que contienen, pero también pueden tener una marca específica para su producto.

Equivalentes terapéuticos

FDA (2017), define a los equivalentes terapéuticos “los productos farmacéuticos se consideran equivalentes terapéuticos sólo si son equivalentes farmacéuticos para los que se ha demostrado la bioequivalencia y se puede esperar que tengan el mismo efecto clínico y el mismo perfil de seguridad” (p.7).

Este concepto es similar al de bioequivalente mencionado con anterioridad, ya que la demostración de la bioequivalencia a través de estudios adecuados es necesaria, esto se realiza con el fin de verificar desde el punto de vista clínico que dos medicamentos con la misma cantidad de un mismo principio activo producen el mismo efecto terapéutico y pueden ser responsables de la aparición de los mismos efectos adversos, sin embargo, no necesariamente, la bioequivalencia y equivalencia terapéutica son sinónimos puesto que los excipientes pueden aportar diferencias en la seguridad, por lo tanto, los principios inactivos deben ser seguros y bien conocidos .por consiguiente, estos argumentos son imprescindibles para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos.

Saavedra (2010) menciona algunas interpretaciones para diferentes casos en los cuales se desea determinar la equivalencia terapéutica, por ejemplo, para un equivalente farmacéutico que demuestre de forma in vivo idéntico efecto terapéutico que el de referencia, se considera

equivalente terapéutico; sin embargo, cuando es una alternativa farmacéutica que está indicada para el mismo objetivo clínico que el original se considera alternativa terapéutica (p. 19).

Existe un aspecto a considerar para aquellos casos donde la velocidad del paso farmacocinético de absorción presenta diferencia de una formulación a otra, pero la magnitud de ese proceso mantiene los mismos valores, por lo tanto, se debe evaluar si este se considera si esa variación puede catalogarse como insignificativo según las consideraciones médicas y así poder otorgar la equivalencia terapéutica, por el contrario, si esa diferencia si es representativa solo puede ser equivalentes en cuanto a la magnitud de la absorción, pero no en la velocidad.

Medicamento intercambiable

Claudio (2016) citando a la Organización Panamericana de la Salud, señala que los medicamentos genéricos que pueden ser intercambiables, son los que primeramente demostraron equivalencia terapéutica del producto comparada con el medicamento innovador. Sin embargo, algunos medicamentos genéricos no son intercambiables, es decir, si no se ha demostrado su equivalencia terapéutica no pueden ser considerados similares al medicamento innovador (p.186).

El conseguir que un medicamento sea considerado como intercambiable es uno de los objetivos principales de la equivalencia terapéutica y a su vez de los estudios de bioequivalencia, pues esto le asegura a la población que está adquiriendo un producto en el cual la compra la realiza generalmente a un menor costo y con la misma seguridad y eficacia que del medicamento original, por lo tanto, debe ser una opción que el médico o farmacéuticos tomen en cuenta durante el proceso de prescripción y dispensación de medicamentos.

Estudios de bioequivalencia

La OPS (2011), en el Marco para la Ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos, establece que en documentos oficiales de la OMS se propone en forma general, a todos los miembros de la Organización Mundial de la Salud tender a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente que se encuentren registrados o que se vayan a registrar para la comercialización en su país (p. 9).

Principalmente estos estudios están planteados para evitar fracasos terapéuticos como resultado de la sustitución de una especialidad por otra, por lo tanto, debe contarse con los

resultados que indiquen que ambas presentaciones presentan concentraciones plasmáticas de fármacos similares y otros parámetros para hasta en ese momento realizar el intercambio de un producto por otro.

Saveedra (2012) menciona que “...hay dos maneras de hacer el estudio, *in vivo* a través del estudio farmacocinético de la droga en voluntarios sanos e *in vitro*, a través de un estudio de disolución del medicamento en el tiempo” (p. 218).

Un estudio de disolución no es capaz de sustituir al estudio de bioequivalencia, es decir, es un error indicar la bioequivalencia para dos formulaciones solo si se toma como base los resultados de similitud de los perfiles de disolución *in vitro*, por lo tanto, esas especificaciones se deben verificar con los datos del procedimiento *in vivo* para ya con esto comprobar la bioequivalencia de los fármacos.

Circunstancias en las que se debe realizar los estudios

Las normativas y legislaciones de cada país establecen bajo cuales situaciones es necesario realizar los estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad y cómo deben hacerse; sin embargo, esta se puede alterar según el paso del tiempo, al realizar observaciones sobre las deficiencias de las leyes, para ajustar a las necesidades actuales en este tema.

Entre las consideraciones que se deben tener en cuenta para efectuar los estudios de bioequivalencia son para el caso de medicamentos que contienen principios activos nuevos o aprobados, y los requisitos suelen ser distintos para cada formulación, por ejemplo, en formas de dosificación orales y no orales de liberación inmediata con acción sistémica, formas de administración por vía transdérmica y de liberación modificada, combinaciones fijas y medicamentos de aplicación local con acción local (pp. 633-634-635).

Cada uno de los escenarios antes expuestos contienen excepciones que deben ser estudiadas por un grupo de profesionales para determinar si es necesario realizar el estudio de bioequivalencia o si este se puede obviar, por ejemplo, en el caso de las soluciones orales si las formulaciones problema y de referencia contienen la misma composición cuali-cuantitativa y los excipientes no afecten procesos de absorción y solubilidad estos estudios se pueden excusar, lo que significa a nivel económico en una disminución de los gastos para el laboratorio fabricante; por consiguiente, en una posible comercialización de los productos a costos más bajos.

Exenciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)

Medina (2009) menciona acerca de las bioexenciones:

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es una herramienta de referencia para clasificar los principios activos. Este sistema está basado en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal de los fármacos, que, al ser combinada con la disolución de los productos farmacéuticos, toma en consideración los tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de absorción de fármacos desde formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata (p.10).

Tomando como base esta clasificación y las características de cada producto en cuanto solubilidad, permeabilidad y forma farmacéutica se puede justificar que no se efectúen los estudios de bioequivalencia, es decir, una exención de los estudios en condiciones *in vivo*, y sustituir estos por análisis comparativos de velocidad de liberación *in vitro* del medicamento, además, para poder optar por la exención se deben considerar como no críticos en el margen terapéutico utilizado, es decir, que las concentraciones de fármaco usado para producir el efecto terapéutico no se encuentren cercanas a las concentraciones mínimas tóxicas del mismo medicamento.

En caso de pretender obviar estos estudios de bioequivalencia se deben cumplir una serie de requisitos establecidos para tal efecto, entre los que destacan, estar dentro de la clase I del SCB (Ver Figura 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico), que la velocidad de disolución que presenta *in vitro* sea mayor del 85% del fármaco disuelto en los primeros 15 minutos, por último, que los excipientes del medicamento no produzcan efectos relevantes sobre la biodisponibilidad del mismo. Como en la mayoría de casos, para esta situación también existen excepciones donde los principios activos que se encuentren en la clase III también pueden ser eximidos de los estudios de bioequivalencia siempre y cuando tenga los mismos excipientes y similar composición cuantitativa (p.636).

Figura 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

Sistema de Clasificación Biofarmacéutico		
Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Fuente: Medina (2009, p.11).

Los principales factores que se toman en consideración para realizar esta clasificación son la disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal, los cuales son los que fundamentan principalmente los procesos de velocidad y grado de absorción del fármaco en el organismo, pues si existe una buena solubilidad de los principios activos la disolución de la forma farmacéutica se efectúa de forma más rápida y si, a su vez, el ingrediente activo presenta excelentes propiedades de permeabilidad el fármaco puede absorberse a lo largo del tracto gastrointestinal.

La FDA (1997) señala "...un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y, por lo general, no debería tener ningún problema de biodisponibilidad" (párr. 10).

Según las condiciones citadas en el párrafo anterior, un fármaco que se considera como una solución en esta prueba, usando los tres medios de disolución recomendados, la comparación de los perfiles por esto no es necesario de que se desarrolle los cálculos respectivos del factor de similitud para comparar los dos productos; por lo tanto, el producto multiorigen puede optar por la exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia.

La bioexención es el proceso encargado de regular y aprobar el intercambio de un producto farmacéutico genérico, por el producto líder del mercado, pero para los casos específicos donde la forma farmacéutica es sólida y de administración oral, cuando las evidencias

de equivalencia terapéutica se fundamentan en una prueba *in vitro* o comúnmente conocidos como perfiles de disolución (Medina, 2009, p.11).

La equivalencia terapéutica de los medicamentos se demuestra a través de los estudios *in vivo* e *in vitro*, sin embargo, en determinadas circunstanciadas los fármacos que presentan buenas propiedades de solubilidad, permeabilidad y disolución, es aplicable documentar la bioequivalencia, utilizando un enfoque *in vitro*, con el propósito de comparar las características de liberación del principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.

Importancia los estudios de bioequivalencia

Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009) para los ensayos de bioequivalencia farmacocinética señalan “objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir, sin riesgo a equivocarse, que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes, es decir, son terapéuticamente equivalentes” (p. 555).

Cuando se produce una equivalencia en el plano farmacocinético, es decir, en la velocidad y magnitud de fármaco que accede a la biofase, se asume que la misma equivalencia existirá a nivel farmacodinámico, por consiguiente, en la eficacia terapéutica. Así, se entiende por bioequivalencia entre dos productos cuando presentan una biodisponibilidad comparable en condiciones experimentales apropiadas.

Diseño de los estudios de bioequivalencia

En el proceso de elaboración de estos ensayos se establece:

Para llevar a cabo estudios de bioequivalencia del cual se desee extraer conclusiones significativas acerca de las formulaciones que se comparan, es necesario elaborar un protocolo en el que se describan de forma precisa todos aquellos aspectos y variables a tener en cuenta en la realización del estudio con objeto de disminuir la variabilidad aleatoria o residual del ensayo y aumentar la calidad del mismo (p. 638).

Una vez que se haya establecido la necesidad de ejecutar un estudio de bioequivalencia se debe planificar su realización de la manera más adecuada posible, se requiere establecer procedimientos estándar para indicar como se debe desarrollar el estudio, en general indicar en quien se debe realizar y como se deben seleccionar los participantes y cuanta muestra se necesita, la dosis de medicamento y a que tiempos se extraen las muestras, además, de cuál es el método de análisis que se elige para las muestras biológicas extraídas y como deben interpretarse los resultados obtenidos del estudio.

Diseño cruzado

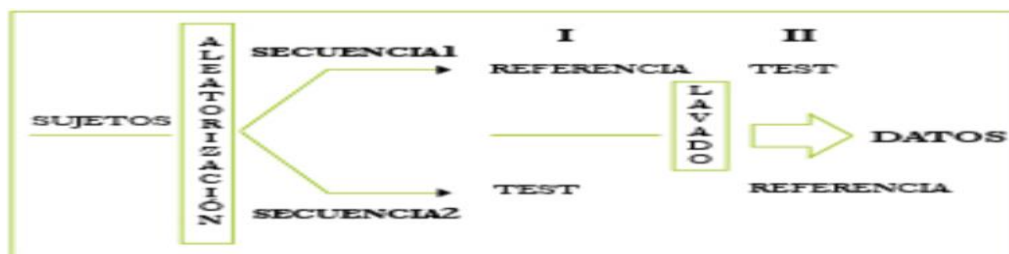
Maio y Moreale (2012), establecen que el diseño más utilizado en los estudios de bioequivalencia es el ensayo clínico cruzado el cual tiene una asignación aleatoria de dos secuencias de tratamiento con la administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada periodo de análisis los cuales son dos en total, este tipo de diseño cruzado también es conocido como 2 x 2 (p. 8). (Ver Figura 2).

Este tipo de ensayo se caracteriza por suministrar en un mismo voluntario las dos formulaciones, es decir, el tratamiento de referencia y el de estudio, en cuanto a la secuencia en la que se reciben los fármacos es aleatorio y entre un periodo y otro de administración se debe programarse un lapso que permita cumplir con el aclaramiento del fármaco en el organismo, es decir, que se haya eliminado todo el medicamento y los metabolitos antes de administrar la segunda dosis.

Este estudio cruzado 2 x 2 es el más utilizado pues cuenta con varias ventajas que permiten adjudicarle esta calificación, entre las que destacan que el individuo es su propio control, por lo tanto, no se utilizan individuos sanos y enfermos para comparar los resultados, además, elimina la variabilidad interindividual en la comparación de las formulaciones ya que esta no se encuentra sesgada por la diferencia entre individuos (p. 639).

Sin embargo, este tipo de estudio también presenta limitaciones que deben considerarse para la elección del diseño del ensayo, el principal es que cada participante recibe una única vez cada una de las formulaciones ya sea la de referencia como la de problema, lo que restringe al investigador de efectuar una evaluación de la variabilidad no aleatoria intraindividual para ninguna de las formulaciones en prueba.

Figura 2. Esquema de ejemplificación de un diseño cruzado.



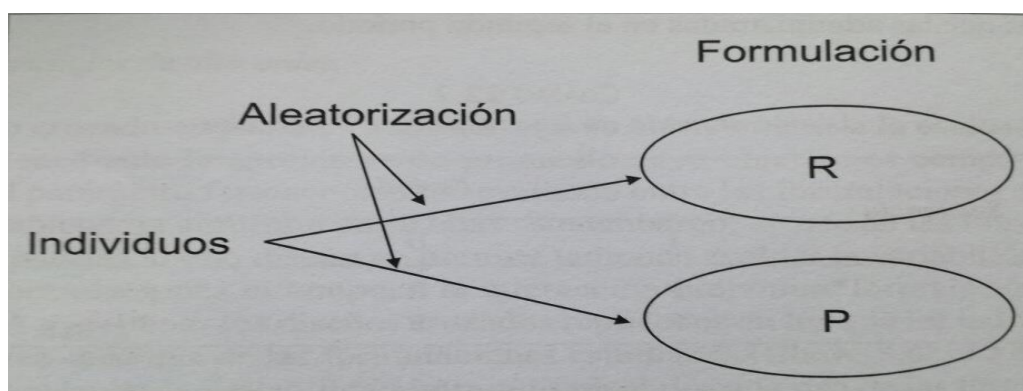
Fuente: Di Maio y Moreale (2012, p. 9).

Diseño paralelo

“Un diseño paralelo es un diseño *randomizado* completo, en el que cada individuo recibe exclusivamente una única formulación y la asignación al grupo de tratamiento que se realiza de forma aleatoria” (p. 644). (Ver Figura 3).

Es tipo de estudio presenta como principal ventaja la sencillez tanto para organizar el ensayo, su análisis estadístico y la interpretación de esos resultados; sin embargo, tiene una importante limitación a considerar ya que en este diseño se están comparando formulaciones entre individuos distintos, lo que engloba tanto variabilidad intraindividual como en el diseño cruzado, pero también la variabilidad interindividual, por lo tanto, este diseño no es el más apropiado para los estudios de bioequivalencia.

Figura 3. Esquema de ejemplificación de un diseño paralelo.



Fuente: Doménech, Martínez y Peraire (2013, p. 644)

Análisis farmacocinéticos

Laosa *et al.* (2009) señalan que luego de administrar un medicamento es necesario determinar la cantidad de fármaco que existe en el organismo y el cambio del mismo a lo largo de tiempo, esto se logra por medio de la obtención de muestras de sangre por métodos de punción venosa este fluido biológico es el más utilizado para determinar la cuantificación de principio activo ya sea en sangre total, suero o plasma, también se utilizan las curvas de excreción urinaria pero generalmente cuando en sangre no se obtiene una buena definición de los parámetros farmacocinéticos (p.559).

Principalmente, las condiciones en las que no se recomienda usar la sangre para determinar los parámetros farmacéuticos, es para aquellos fármacos en los que no se alcanzan las concentraciones necesarias para realizar una adecuada medición o porque su paso por este fluido biológico es muy rápido como para poder definir la relación concentración / tiempo.

Según los autores antes mencionados, “El método analítico debe estarse perfectamente validado; es imprescindible que reúna las condiciones de precisión (sensibilidad y especificidad) y reproducibilidad adecuadas para garantizar que los resultados que se obtienen corresponden realmente a lo que desea medirse” (p. 559).

Después de la extracción de las muestras de fluidos, estas deben conservar de forma óptima para cuantificar la concentración del fármaco en la misma, en los casos que la medición del ingrediente activo no es posible ya sea por una vida media corta o por bajas concentraciones puede calcularse la cantidad de metabolitos o sustancia derivadas del fármaco; sin embargo, esto no es lo preferido. En cuanto al método de análisis de los parámetros farmacocinéticos debe ser un proceso estandarizado y que sea reproducible, es decir, que pueda repetirse de lote a lote y que siempre garantice que los resultados obtenidos son confiables.

Los parámetros farmacocinéticos adecuados para el estudio de bioequivalencia son el área bajo la curva concentración contra el tiempo por el método de los trapezoides, seguida de una extrapolación de los datos, esto demuestra la cantidad de fármaco disponible en el organismo, la concentración máxima y el tiempo al que se alcanza ese dato, lo que refleja la velocidad con que llega al torrente sanguíneo; por último, la vida media de eliminación con la cual se comparan los perfiles cinéticos de la formulación (Laosa *et al.*, 2009, p.560).

Estos parámetros son clasificados según los investigadores por primarios como lo son el área bajo la curva y la concentración máxima, ya que de esto se derivan información de gran importancia para el análisis y el tiempo máximo y la vida media son considerados parámetros secundarios, pero siempre necesarios de realizar.

Análisis estadístico

Laosa *et al.* (2009) mencionan:

Para que dos productos puedan ser considerados como bioequivalentes no solo se requiere; por tanto, que no existan diferencias estadísticamente significativas entre sus parámetros farmacocinéticos, sino que además la magnitud de estas diferencias no exceda los límites que marca el intervalo de confianza de aceptabilidad de estas diferencias, por lo que se requiere que el intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones (AUC y Cmax) no sea ni superior ni inferior a $\pm 20\%$ para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, esto es, que esté comprendido entre 80 y 120%. (p. 561).

El análisis de los resultados obtenidos en los estudios de bioequivalencia, debe realizarse mediante métodos matemáticos que permitan medir que los intervalos de confianza no se salgan de los límites establecidos por las entidades regulatorias, también mediante este análisis estadístico debe verificarse si los factores encargados de las diferencias entre las formulaciones en los estudios generan un efecto significativo desde el punto de vista matemático en los resultados.

En cuanto a otros parámetros farmacocinéticos como el tiempo máximo solo es razonable realizar el análisis estadístico en caso de que la velocidad de liberación del principio activo sea modificada para que fuera más o menos rápida y que este cambio pueda relacionarse con un efecto clínico relevante o con la aparición de efectos adversos; por lo tanto, es considerado como un criterio principal de bioequivalencia.

Dependiendo del organismo encargado de la aprobación de la bioequivalencia se elige el ensayo de la toma de decisión, por ejemplo, la directriz europea utiliza el método basado en el intervalo de confianza; sin embargo, la FDA utiliza el método de ensayo de hipótesis acerca del intervalo de confianza, en este se debe tener en cuenta que la amplitud del intervalo de confianza es el criterio fundamental para la confirmación de la hipótesis de bioequivalencia, por lo tanto, no deberían existir grandes diferencias de este valor entre dos productos genéricos.

Legislación nacional

En Costa Rica la intervención de las autoridades en el proceso de regulación tomó fuerza a partir del año 2000 con la actualización de aspectos como el registro de medicamentos, estudios de estabilidad, validación de métodos analíticos, entre otros, los cuales son la base para la solicitud de los estudios de equivalencia, todo esto con el objetivo principal de asegurar a la población la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, así como un mayor acceso a los productos farmacéuticos por medio del concepto de intercambiabilidad.

Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar Equivalencia terapéutica

Disposiciones generales

El presente reglamento se publicó en el año 2005 en el diario oficial la Gaceta y fue autorizado por el entonces presidente Abel Pacheco De La Espriella y la Ministra de Salud, Dra. María del Rocío Sáenz Madrigal, es decir, por el Poder Ejecutivo de Costa Rica, el cual tiene por abreviatura decreto N° 32470-S. El cual presenta como objetivo general establecer las directrices que deben cumplir en materia de equivalencia terapéutica, los medicamentos multiorigen e innovadores que así lo requieran con el propósito de realizar el trámite de registro sanitario.

Además, se establece que este documento aplica a todos los productos farmacéuticos que se encuentren en el listado priorizado según los criterios de riesgo sanitario. A partir de agosto del 2011 se establece por medio de la reforma al artículo 3 del presente reglamento que los medicamentos antes mencionados deben presentar los requisitos que se especifican en este estatuto en tres situaciones en particular: para su registro sanitario, renovación o cuando existan cambios asociados al producto que según la Guía de cambios posregistro así se requiera. También, se definen una serie de términos que es de importancia comprender antes de iniciar con

el proceso de certificación de la equivalencia terapéutica para evitar confusiones que puedan generar retrasos y pérdidas económicas para el laboratorio fabricante.

Equivalencia terapéutica de los medicamentos

La equivalencia terapéutica se debe demostrar por medio de documentación relacionada a los estudios *in vitro* e *in vivo*, según aplique; sin embargo, el Ministerio de Salud de Costa Rica, se rige por la ponderación existente sobre riesgo sanitario para exigir los estudios *in vivo*, de acuerdo con lo citado en la lista de priorizado, la cual debe actualizarse como mínimo una vez al año.

La lista de productos priorizados, se organiza en tres grandes secciones, donde en el primer grupo se encuentran aquellos productos que requieren demostrar la bioequivalencia por medio de ambos tipos de estudios (*in vivo* e *in vitro*) y solo se declaran equivalentes terapéuticos cuando presente toda la documentación, en el segundo grupo están los productos a los que se les exige de forma temporal solo la bioequivalencia *in vitro*, pero para ser considerados equivalentes terapéutico también debe demostrar la bioequivalencia *in vivo*, sin embargo, esta se puede presentar posterior a la entrega del primer estudio.

Por último, se encuentran aquellos medicamentos que para ser certificados como equivalentes terapéuticos únicamente debe presentar la documentación de los estudios *in vitro*, además, los tres grupos deben de presentar toda la información que se indica en el reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrara equivalencia terapéutica.

Según, resolución: CTI-555-12-08, emitido por el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos (2008) establece los principios activos de medicamentos multiorigen que deben cumplir con las pruebas de bioequivalencia/biodisponibilidad, sustituyendo y deja sin efecto la lista de principios activos de medicamentos multiorigen detallada en la resolución de mayo del 2002 y la publicada por el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos (2007), la cual se titula como abreviatura CTI-001-07, estos principios activos se clasifican en sección número uno y dos (ver Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Principios activos de la sección N°1 de la lista de priorizados.

Nº	Principio activo (Denominación Común Internacional)
1	Carbamazepina
2	Ciclosporina
3	Nelfinavir mesilato
4	Ácido Valproico (sales de Valproato)
5	Verapamilo Clorhidrato
6	Anastrozol
7	Didanosina
8	Digoxina
9	Fenitoína
10	Lamotrigina
11	Levodopa + Carbidopa
12	Levotiroxina
13	Tamoxifeno
14	Wafarina
15	Zidovudina
16	Abacavir
17	Azatioprina
18	Capecitabina
19	Carvedilol
20	Clopedigrol
21	Efavirenz
22	Estavudina
23	Indinavir
24	Isotretinoína
25	Lamivudina
26	Lopinavir
27	Ácido micofenólico
28	Nevirapina

29	Ritonavir
30	Saquinavir
31	Tacrolimus

Fuente: Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos (2008, pp. 30-31)

Tabla 2. Principios activos de la sección N°2 de la lista de priorizados.

Nº	Principio Activo (Denominación Común Internacional)
1	Amiodarona
2	Atenolol
3	Bicalutamida
4	Bromocriptina
5	Clozapina
6	Fluoxetina
7	Haloperidol
8	Irbersartán
9	Leflunomida
10	Primidona

Fuente: Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos (2008, p.31)

Esta lista es elaborada de acuerdo a un puntaje global obtenido al evaluar una serie de criterios: epidemiológicos, clínicos, farmacológicos y físico-químicos que son reconocidos internacionalmente por el riesgo a nivel sanitario que puedan presentar.

Sin embargo, según la actualización de la lista de principios activos de medicamentos multiorigen se ingresan tres productos a la lista de principios activos que deben demostrar tanto la bioequivalencia en humanos y los perfiles de disolución comparativa con el producto de referencia oficial, es decir, a la sección número 1, los siguientes principios activos Emtricitavina, Tenofovir y Atazanavir, de acuerdo con este mismo documento estos productos farmacéuticos multiorigen que contienen uno o combinaciones a dosis fijas de varios antirretrovirales deben presentar ambos ensayos en el momento de su registro o en el proceso de renovación del mismo. Para la presentación de dichos estudios se otorga un plazo de 7 meses contados a partir de la publicación de la resolución citada con anterioridad (MINSa, 2013a, párr. 8-9)

Además, en la actualización de listado de priorizado de principios activos con requisitos de estudios de equivalencia terapéutica del MINSA (2016), se establece que los nuevos principios activos que deben presentar tanto los perfiles de disolución como los estudios de bioequivalencia en los seres humanos son: Exemestano, Imatimib, Letrozol, Sirolimus y Topiramato, los cuales completan el listado oficial acumulado de principios activos priorizados (párr. 6)

De acuerdo al Ministerio de Salud (2014) sobre la actualización de listado priorizado de principios activos de medicamentos multiorigen establece que se incorporan a la sección 1 de dicha lista los principios activos dispuestos en la sección 2 en la resolución CTI-555-12-08 antes mencionada; por lo tanto, en la actualidad se cuenta con un listado de 49 principios activos que requieren demostrar equivalencia terapéutica en Costa Rica (párr. 8-9) (ver Apéndice A).

Según el Decreto N° 34189-S del Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos (2007), establece:

Aquellos productos farmacéuticos multiorigen (pertenecientes a la sección 1, 2 o 3 del listado priorizado) que requieren renovarse o registrarse ante la Dirección de Registros y Controles del Ministerio de Salud, deberán presentar los estudios de equivalencia terapéutica *In vitro* 6 meses a partir de la publicación de la resolución por medio de la cual el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos del Ministerio de Salud, publique los productos que requieren este requisito y su correspondiente producto de referencia. Los productos pertenecientes a la acción 1 de dicho listado, deberán presentar los estudios *In vivo* 18 meses a partir de la publicación de la resolución por medio de la cual el Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos del Ministerio de Salud, publique los productos que requieren este requisito y su correspondiente producto de referencia (párr. 13-14).

Los tiempos establecidos por el Ministerio de Salud de Costa Rica como máximos para la entrega de los ensayos *in vivo e in vitro* son de primordial acatamiento para los laboratorios fabricantes puesto que de esto depende de manera principal la obtención del certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad para su producto farmacéutico.

En caso de realizar el registro sanitario ya sea por primera vez o para renovar la equivalencia terapéutica, deben cumplirse una serie de requisitos, entre los que se encuentran, que el producto al cual desea calificarse como equivalente terapéutico debe ser equivalente farmacéutico del fármaco de referencia, además que los procesos de fabricación deben cumplir con los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), este documento lo emite la autoridad sanitaria del país de origen del fabricante, las indicaciones deben ser las mismas para las que fue aprobado el uso del producto de referencia; así mismo, la información de seguridad que se encuentra en la etiqueta.

Una de las funciones que le corresponden al Ministerio de Salud es emitir el certificado de equivalencia terapéutica el cual se otorga hasta la fecha de vencimiento del registro sanitario, sin embargo, este puede quedar nulo en caso que se cancele el registro sanitario del producto, que se suspenda ya sea el certificado de BPM o de Buenas Prácticas de Laboratorio, además, que hayan alertas de falta de equivalencia y que existan impurezas que puedan influir en la seguridad y eficacia del medicamento, pero estas deben estar comprobadas de forma técnica para realizar la suspensión y en caso de realizar un cambio en el producto que según la Guía de cambios posregistro amerita presentar nueva documentación.

Para el profesional de la salud es de relevancia que exista un elemento distintivo que le permita reconocer con facilidad cual medicamento ya cumplió con todos los requerimientos estipulados en este reglamento para ser considerado equivalente terapéutico para poder realizar el acto de sustitución respaldado en la legislación correspondiente, es por esto que en etiquetado del medicamento que haya siguiendo lo dispuesto esta normativa podrán denotar su carácter de este tipo de equivalencia generalmente es un símbolo que se puede observar en el empaque.

Documentos requeridos en materia de bioequivalencia

La documentación que es indispensable en el proceso de certificación de equivalencia terapéutica según lo establecido en el reglamento que involucra este tema parte de la entrega de un informe final de los estudios *in vivo e in vitro*, el cual se especificará más adelante en que consiste, el certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio o que el laboratorio fabricante está autorizado para llevar a cabo ese tipo de estudios, emitidos por la autoridad sanitaria del país de origen.

Específicamente en los estudios de bioequivalencia *in vivo* debe presentarse el documento que acredita que el laboratorio cumplió con la normativa de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en relación a las Buenas Prácticas Clínicas, en caso que no se emita este informe, el investigador principal debe presentar una declaración jurada en la cual se indique que se siguió lo establecido en la ICH, junto con otra información (número de identificación del protocolo, nombre del patrocinador, título del protocolo, nombre de los centros de investigación participantes con la dirección exacta y teléfono del investigador principal).

También, se requiere un documento oficial el cual certifique que el medicamento en cuestión ha demostrado la bioequivalencia con respecto al producto de referencia por medio de los estudios *in vivo* e *in vitro*, según corresponda al igual que el documento anterior se puede presentar una declaración jurada del investigador donde se especifique que el medicamento ha demostrado bioequivalencia de acuerdo con la lista de priorizado.

Los cuatro documentos antes citados deben de presentarse por única vez, en caso de registro por primera ocasión y por renovación; sin embargo, si el producto en cuestión se le ha realizado cambios deben entregarse nuevamente los documentos. Toda documentación proveniente del extranjero debe ser legalizados y en caso de que sea fabricado por terceros, esos informes deben ser emitidos en el país de origen del titular del producto.

Si el producto de referencia utilizado en los estudios *in vitro* e *in vivo*, difiere al que estableció como oficial el Ministerio de Salud de Costa Rica, también, deberán adjuntar los resultados de un estudio de carácter comparativo de perfiles de disolución entre los dos productos de referencia y debe concluirse claramente que no existen diferencias significativas entre ambos.

Criterios de selección del producto de referencia

Existen una serie de consideraciones que deben respetarse según el Ministerio de Salud para elegir el producto que se toma como referencia para los estudios, estos presentan un orden de prioridad, por ejemplo, el de primera elección siempre será el producto innovador, pero el que es fabricado en el primer país de origen, es decir, aquel que se elabora por primera vez, el cual se caracteriza por tener un expediente completo sobre la calidad, eficacia y seguridad del producto, siempre que sea el que está registrado y que se comercializa en Costa Rica, la segunda opción es el producto innovador que sea tanto fabricado como registrado y comercializado en este país.

En tercer lugar, se elige aquel producto que es innovador, pero que es fabricado en un país que no fue el primer lugar donde se desarrolló, igual que las otras opciones este debe estar registrado y comercializado en Costa Rica. En caso de que no se cumplan los requisitos mencionados con anterioridad, podrá elegirse un producto innovador o un producto de referencia sugerido en la lista de la OMS, aunque no se comercialice en Costa Rica.

En última instancia, puede elegirse el producto que es líder en el mercado y que ya haya demostrado de forma científica su calidad, eficacia y seguridad. En el artículo 15 del presente del reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica se indica que ante una situación en la cual producto de referencia deje de ser comercializado en el país, el Ministerio podrá elegir un nuevo producto de referencia entre aquellos productos equivalentes terapéuticos, siguiendo el mismo orden de prioridad citado con anterioridad (ver Apéndice B).

En relación con el Decreto (DRC-560-08), publicado en el diario La Gaceta por el MINSA (2008b), en el cual se resuelve la necesidad de tener una lista oficial de los productos de referencia para las formulaciones orales sólidas, específicamente para los principios activos establecidos en la resolución CTI-001-07 antes mencionada, para los medicamentos multiorigen que deben demostrar bioequivalencia terapéutica por medio de los estudios *in vivo* y los perfiles de disolución.

En el decreto se especifica el nombre comercial del producto de referencia, además, de la forma de dosificación del fármaco, la potencia que se determina como el oficial para las pruebas y el nombre del laboratorio fabricante junto con su país de origen, esto para facilitar el acceso a la información sobre productos de referencia a los laboratorios de productos multiorigen, para la ejecución adecuada de los estudios que permitan certificar al medicamento como equivalentes terapéuticos (ver Apéndices C y D).

Según, la circular Autorización de Desalmacenaje de Muestras de Productos de Referencia para investigación de equivalencia terapéutica (2014), indica que los interesados en adquirir la muestras de los productos de referencia declarados como oficiales y que no se encuentran de disponibles en Costa Rica deben seguir un protocolo para solicitar la autorización del desalmacenaje, la cual debe presentar ante la Dirección de Atención al Cliente del Ministerio de Salud con tres documentos indispensables los cuales son la carta de solicitud del importador

donde se realiza una justificación de la cantidad de producto y el motivo por el cual pretende importarse, además, debe adjuntarse la copia de la factura de compra y la copia del Bill Landing (BL).

Una vez establecido la conformidad y la legitimidad de la documentación presentada la dirección encargada emite un oficio de aprobación de uso donde la misma es dirigida a la autoridad de salud en la Promotora de Comercio Exterior (Procomer), además, se le entrega una copia al interesado para que continúe el trámite ante la entidad antes descrita.

Exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia

La ley en Costa Rica declara varias situaciones en las cuales puede obviarse la presentación de los requisitos para bioequivalencia entre ellas: productos para administrarse por vía intravenosa como una solución acuosa con el mismo principio activo y en la misma concentración molar que el producto de referencia, productos que son farmacéuticamente equivalentes en forma de solución para administrarse por vía oral el mismo principio activo y la misma concentración con excipientes que no alteren el tránsito, la permeabilidad, absorción ni la estabilidad del principio activo a nivel del tracto gastrointestinal.

También, los equivalentes farmacéuticos que se presentan como polvos para ser reconstituidos como solución, los que están en forma de gas, aquellos que son soluciones acuosas de uso ótico u oftálmico o administración tópica y los aerosol o nebulizador para inhalaciones o rociador nasal que son administrados con el mismo dispositivo o sin él, para estas soluciones acuosas con diferentes vías de administración deben contener el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Por lo tanto, el solicitante debe demostrar lo relacionado a los excipientes, pues en caso que no se pueda brindar esa información, se requiere que el solicitante lleve a cabo estudios *in vivo* o *in vitro* para demostrar que las diferencias en los excipientes no afecten el desempeño del producto.

Los ensayos *in vivo* pueden obviarse en aquellos productos farmacéuticos que cumplan con ciertas características como estar diseñado para su uso oral, tener forma sólida, ser de liberación inmediata, tener la misma forma farmacéutica, igual origen, fabricante, titular y presentar una menor concentración que aquel producto que ya demostró bioequivalencia *in vivo*. Además, en cuanto a los parámetros farmacocinéticos la biodisponibilidad de los principios

activos debe estar dentro del rango de dosis terapéuticas y no deben existir diferencias significativas con el producto de referencia y esto se comprueba mediante los resultados de los estudios comparativos de perfiles de disolución, por último, la excepción de realizar estos estudios *in vivo* se basa en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (ver Figura 1).

En el Decreto N° 36 068-S del Poder Ejecutivo de Costa Rica (2010) menciona la suspensión de presentación de requisito de estudios de equivalencia *in vivo*, pero mantienen las pruebas de perfiles de disolución comparativos con el producto de referencia oficial para los principios activos de la Lista Priorizada, también se informa que una vez publicada la ley donde se regule la investigación clínica en seres humanos, los interesados contarán con un plazo de un año para presentar los estudios *in vivo e in vitro* (p. 1)

Sin embargo, solamente dos años después se publica un comunicado en el cual se indica el restablecimiento del requisito de estudios de bioequivalencia y los procedimientos a seguir para aquellos productos farmacéuticos que se encontraran en procesos de inscripción o renovación del registro sanitario del mismo, también, para los medicamentos que obtuvieron el registro durante el periodo que estuvo vigente el Decreto Ejecutivo N° 36 068-S, se especifica que deben presentar los estudios cuando se proceda a realizar la renovación del registro.

Informe final de los estudios *in vivo e in vitro*

Los resultados obtenidos en los estudios de bioequivalencia deben ser reportados por medio de un informe final independientemente del tipo o diseño de estudio realizado, además, se deben adjuntar todos los datos obtenidos, para el caso específico de los estudios *in vivo* se deben incluir los abandonos, retiros, discontinuaciones, así como la justificación en caso de datos faltantes, para los productos farmacéuticos citados en la sección N°1 del listado priorizado pueden aceptarse los informes por separado y de acuerdo con la presentación del informe final este debe contener una serie de apartados ya establecidos (ver Apéndice E) y cada página debe estar numerada.

Según, el comunicado DAC-400-2012 (2012a) del Ministerio de Salud, los medicamentos incluidos en el listado priorizado y que requieren demostrar equivalencia terapéutica deben presentar el Dossier de bioequivalencia: instructivo para la presentación y verificación de sus contenidos y el Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Bioequivalencia (FOREBI) (p. 1).

Dossier de Bioequivalencia: Instructivo para la presentación y verificación de contenidos

Ministerio de Salud de Costa Rica (2012b), este instructivo tiene como fin facilitar a los solicitantes la preparación y presentación de forma unificada y estandarizada de la documentación con carácter técnico y legal de los estudios de bioequivalencia y perfiles de disolución comparativos con el objetivo que el producto obtenga la Equivalencia Terapéutica con validez en Costa Rica (p. 1)

Este dossier comprende dos tipos de documentos los que son específicos que tienen un carácter legal y técnico y los que son referenciales al expediente de trámite los cuales son documentos ya solicitados en los procesos de registro o renovación, y que deben ser identificados como documentación original que se encuentran incluidos en el Expediente del trámite correspondiente algunos ejemplos son la fórmula cualitativa-cuantativa, la monografía y el etiquetado.

En cuanto a los aspectos legales relacionados a la presentación de la información la cual es de carácter de declaración jurada en su totalidad, deberá presentarse una sola vez, a excepción de que se hayan realizado cambios en las condiciones del producto posteriores al estudio de bioequivalencia, todo documento que proceda firmado desde el extranjero debe presentarse legalizado o apostillado y en idioma español, de lo contrario debe adjuntarse la traducción oficial de la misma y la información de contacto debe ser actualizada y verificada por el Titular y el Representante Legal del laboratorio.

La Lista de Verificación de Documentos (ver Apéndice F) representa la portada del dossier la cual antecede la totalidad de los documentos, a continuación, se adjunta el FOREBI es un formulario para informar sobre los resultados de los estudios de bioequivalencia del cual se hará referencia más adelante en este proyecto. Como tercer apartado se encuentra el Formulario de Presentación y Evaluación de Estudio de Perfiles de Disolución Comparativos (PDC), el cual se fundamenta en la Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de Perfiles de Disolución Comparativos suministrada por el Ministerio de Salud de Costa Rica.

Tanto la fórmula Cualitativa-Cuantitativa completa del producto en trámite y el proyecto de artes de etiquetado, empaque primario y secundario e inserto son documentos referenciales, por lo tanto, se debe adjuntar la Hoja de Referencia de la localización exacta en el documento original del expediente de trámite, la fórmula debe corresponder a la de un Equivalente

Farmacéutico al producto de referencia y el etiquetado puede presentar la frase impresa “Equivalente Terapéutico al Producto de Referencia Oficial”. Esa misma frase debe ir incluida en la monografía, además, de las mismas indicaciones aprobadas e información de eficacia y seguridad acorde y exhaustiva, a las aprobadas por el Ministerio de Salud para el producto de referencia oficial.

El documento de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), debe ser extendido por la autoridad sanitaria del país donde se encuentra el domicilio del laboratorio, donde se certifique que cumple con la normativa de BPL, sin embargo, en caso que la autoridad sanitaria no elabore dicho documento se debe presentar un certificado emitido por el organismo autorizado donde certifica la autorización del laboratorio para realizar el tipo de pruebas, así mismo, el documento de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) requiere que sea entregado por el organismo autorizado en el país, el cual certifique que el estudio de bioequivalencia fue realizado bajo cumplimiento de los lineamientos de las BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y si este documento no existe se debe adjuntar una declaración jurada suscrita por el investigador principal del estudio de bioequivalencia.

El Documento de Bioequivalencia en el país de origen debe ser emitido por la autoridad sanitaria y el cual certifica que el producto en cuestión es bioequivalente con respecto al producto de referencia autorizado en dicho país, al igual que en el caso anterior si no se entrega ese documento se debe presentar además una declaración jurada suscrita por el investigador principal del estudio de bioequivalencia.

También, debe añadirse al dossier el documento del monitor del estudio sobre autenticidad del informe final donde el monitor es el responsable del estudio de bioequivalencia y es el encargado de otorgar esta certificación; así mismo, se adjunta una copia de carta de aprobación del protocolo de bioequivalencia por el Comité de Ética Independiente, el cual es acreditado por la entidad sanitaria del país de origen, en la cual se comunica la aprobación del estudio.

Por último, se añade un certificado de análisis para el producto prueba y el producto de referencia del estudio de bioequivalencia, en el cual deben incluirse las pruebas (identificación, organolépticas, potencia, uniformidad de contenido, sustancias relacionadas, pureza

cromatográfica y disolución) según lo indicado en la farmacopea o por métodos de análisis validado para el producto y un comprobante de pago de Tasa de Equivalencia Terapéutica entregado por el Ministerio de Salud.

Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI) con formulaciones orales

Ministerio de Salud de Costa Rica (2011) indica que existe una lista de verificación de documentos, la cual está dirigida para ser una guía que facilite la presentación completa de la información que se requieren en los ítems específicos del FOREBI y sirve como portada del formulario impreso (ver Apéndice G). Es de gran importancia que se compagine secuencialmente el número de páginas del FOREBI dentro de la documentación del Dossier de Bioequivalencia, y de éste a su vez, dentro de la totalidad de páginas del Expediente de Trámite para mantener el orden de la documentación.

Este formulario tiene por objetivo que se presenten los resultados del Informe Final del estudio de bioequivalencia de forma estandarizada y, a la vez, facilitar al personal del Ministerio de Salud la revisión de la documentación de manera sistematizada. Los resultados de estudios se derivan de datos farmacocinéticos tanto para los productos multiorigen como para innovadores de origen alterno, dispuestos en formas de dosificación orales sólidas, semisólidas, suspensiones o emulsiones y que contienen principios activos incluidos en el listado priorizado (Apéndice H).

A lo largo del proceso de llenado del formulario será necesario realizar referencias de otros documentos para esto se debe anotar el tipo de documento (digital o impreso), nombre del compendio, número de apartado, nombre del documento referido y el número de página en la cual se encuentra la referencia esto para facilitar la interpretación y revisión de los datos (MINSAL, 2011, pp. 2-3).

Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos

Ministerio de Salud de Costa Rica (2009) determina los lineamientos tanto técnico como aspectos relacionados con la presentación de la documentación obtenida en los estudios in vitro, es decir, los perfiles de disolución comparativos, los cuales se diseñan para evaluar el

comportamiento de los productos equivalentes farmacéuticos de manera que permita discriminar las diferencias entre los dos productos que se están analizando. (p.1)

En cuanto a las condiciones experimentales para realizar el ensayo se requiere el uso de equipo especializado, calificado y calibrado debidamente según lo indica la USP, el aparato I (canasta), es utilizado para el análisis de cápsulas y productos con tendencia a flotar, en caso del aparato II (paleta), se prefiere para las tabletas siempre y cuando no se acumulen partículas en el fondo del equipo, la elección del equipo está directamente relacionado con la velocidad de la agitación que se implementa en el estudio, por ejemplo, se indica 100 r. p. m. si se utiliza el aparato I y 75 r. p. m. si se utiliza el aparato II.

El volumen recomendado para las pruebas es de 900 ml, sin embargo, en algunos casos el mínimo volumen que establece la guía es de 500 ml, la temperatura que se debe usar es de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, además, existen tres medios de disolución aceptados los cuales son: solución de HCl a pH 1.2, solución amortiguadora de acetato a pH 4.5 y .solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8, todas las condiciones son específicas para crear un medio de similar a lo que ocurre fisiológicamente en el organismo del ser humano.

Según, la Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos (2009), los tiempos de muestreo deben ser exactamente los mismos para el producto de referencia y para el producto analizado, específicamente se deben evaluar 12 unidades de medicamento, esos tiempos para las formas dosificadas de liberación inmediata 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, para los de liberación prolongada de 12 horas los tiempos son 1, 2, 4, 6 y 8 horas y en caso de liberación prolongada pero de 24 horas los tiempos son 1, 2, 4, 6, 8 y 16 horas (p.3).

En casos especiales como los productos con cubierta entérica, la metodología de análisis indica que ambos productos deben ser sometidos a la prueba de disolución en la fase ácida y cumplir con las especificaciones oficiales para este tipo de productos, sin embargo, el perfil comparativo de disolución se debe realizar únicamente con solución amortiguadora de fosfato a pH 6,8, y los tiempos de muestreo corresponden a 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos.

Para considerar los resultados como válidos, los datos usados deben expresarse como porcentaje de la cantidad declarada en la etiqueta, coeficiente de variación del promedio no debe

ser mayor del 20% para el primer valor utilizado en la fórmula y ni ser mayor del 10% para los siguientes valores, así mismo, análisis comparativo de los perfiles de disolución debe hacerse utilizando el factor de similitud (f2) y el factor de diferencia (f1) (ver Figuras 6).

Según la FDA (1997) señala que un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución, donde el f1 es una medida del error relativo entre las dos curvas y el f2 es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. Así mismo, indica que es este método independiente de modelo el más conveniente para realizar una comparación de los perfiles de disolución en los casos que se cuenta con tres o más puntos temporales de disolución disponibles (párr. 16).

Es importante que el investigador cuente con los cálculos tanto del factor de diferencia como el del factor de similitud para sustentar y tener más evidencia de su proyecto, sin embargo, es debe aclarar que en lo que respecta a los perfiles de disolución tiene mayor relevancia para las autoridades el uso del f2 como referencia para aceptar la igualdad entre dos productos, por ejemplo, la guía de SUPAC-IR recomienda la comparación de perfiles de disolución entre el producto de prueba y de referencia mediante el cálculo del factor de similitud.

Figura 4. Fórmulas del factor de similitud y del factor de diferencia.

$$f_2 = 50 \text{ LOG } \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n R_j - T_j \times 100}{\sum_{j=1}^n R_j}$$

Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica (2009, p. 4)

Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos (2009), indica para la evaluación de los resultados se utilizan dos criterios básicamente el primero de ellos se relaciona con el factor de similitud donde un valor de 50 o

mayor (50-100) refleja la similitud de las dos curvas y así la equivalencia del desempeño in vitro de los dos productos y para el factor de diferencia un valor de 0 a 15 indica que no hay diferencia significativa entre las dos curvas, ya que este calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas en cada tiempo y es una medida del error relativo entre dos curvas (p. 4), estos mismos son los valores aceptados y utilizados por la FDA para asegurar la igualdad o equivalencia de las dos curvas de un producto de prueba y un producto de referencia.

En cuanto a los documentos por presentar existe el formulario de presentación y evaluación de la documentación de estudios de perfiles de disolución comparativos (ver apéndice I) el cual se debe complementar con el informe final mencionado con anterioridad de los estudios in vitro.

Según el MINSA (2013c) en la circular denominada DRPRI-129-03-2013 informa a los solicitantes que el Ministerio de Salud exonera de la traducción del idioma inglés al español a esos documentos técnicos del informe final del estudio de equivalencia que se elaboran desde el reporte sistematizado por programas de software, estos documentos son: reporte de validación del método bioanalítico y cromatogramas de validación, reporte de resultados de análisis bioanalítico de muestras del estudio, Tablas y cromatogramas, reportes de laboratorio de bioquímica clínica generados antes, durante y al final del estudio clínico, Tablas y graficas de datos crudos de las concentraciones individuales y reportes de resultados de análisis farmacocinéticos y estadísticos. (p1).

Registro de productos farmacéuticos multiorigen de riesgo sanitario en Costa Rica

A continuación, se hace referencia a la documentación necesaria para la inscripción ante el Ministerio de Salud de Costa Rica específicamente de un medicamento que requiere presentar equivalencia terapéutica y como lo señala la ley ya sea para la importación, fabricación, manipulación, comercio o uso de del mismo es indispensable realizar su registro ante la autoridad de salud competente.

Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos.

El presente reglamento establece las pautas para el correcto registro de los productos farmacéuticos, donde se especifica que el solicitante debe presentar la solicitud de inscripción (ver Apéndice J) de forma completa y con letra clara, ante la Dirección de Atención al Cliente, el cual debe estar firmado por el interesado o el representante legal.

Según el Reglamento de Inscripción, Control, importación y publicidad de medicamentos del Poder Ejecutivo de Costa Rica (2000), a la solicitud antes mencionada se le deben adjuntar un conjunto de datos de aspectos legales y técnicos, los cuales son el certificado de libre venta en el país de origen, el comprobante pago de inscripción, un documento original de una declaración por parte del profesional responsable de la fabricación donde se especifique la fórmula cuali-cuantitativa, copia de la información que se presenta en los empaques primarios y secundarios y el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura y una muestra original del producto (pp. 6-7)

Además, deben determinarse las especificaciones (físicas, químicas, biológicas y microbiológicas) del producto terminado y la referencia de los métodos utilizado para ejecutar las pruebas de control de calidad, así mismo, información farmacológica importante como dosis, indicación, contraindicaciones, advertencias, precauciones y categoría farmacológica, por último, el estudio de estabilidad.

En el artículo 29 del reglamento antes mencionado establece que para la inscripción de productos farmacéuticos multiorigen de riesgo sanitario, además de la información deben presentarse estudios de equivalencia terapéutica. Es importante destacar que el registro del medicamento tendrá una vigencia de cinco años y el proceso de renovación del registro debe gestionarse antes del vencimiento de este.

Requieren estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* aquellos productos que fueron diseñados para actuar por absorción sistémica, pero que no se use por vía oral o parenteral, también cuando la liberación fuera modificada o que sea de liberación inmediata, pero que presenten propiedades físico-químicas desfavorables (escasa solubilidad en agua, variaciones cristalográficas metaestables, baja humectabilidad, inestabilidad), a nivel farmacocinético (una baja biodisponibilidad, farmacocinética no lineal, margen terapéutico estrecho y un metabolismo de primer pasa elevado), en cuanto a las características farmacodinamias se evalúa la curva dosis-respuesta, a nivel clínico, cuando el medicamento se usa en enfermedades graves que requiere una terapéutica efectiva y los productos que tienen un uso no sistémico y que no son soluciones.

En cuanto a los medicamentos que deben presentar equivalencia terapéutica *in vitro* son aquellos que tienen diferentes concentraciones, pero que la composición cualitativa es la misma, cuando la relación principio activo/excipientes son estas, en caso de que se haya realizado un

estudio de equivalencia para alguna de las concentraciones de la formulación y donde la disponibilidad sistémica mostrara una farmacocinética lineal sobre el rango terapéutico.

Guía Técnica para la Aplicación de Cambios Posregistro en Medicamentos con Equivalencia Terapéutica

De acuerdo con este instructivo en caso de que ocurran cambios en los productos farmacéuticos que ya cuentan con el certificado de Equivalencia Terapéutica ante el Ministerio de Salud, el solicitante debe enviar a la autoridad sanitaria nuevos documentos y estudios que comprueben que las variaciones no comprometen aspectos como la calidad y seguridad del medicamento ni afecta la equivalencia a nivel terapéutico.

La Guía Técnica para la Aplicación de Cambios Posregistro en Medicamentos con Equivalencia Terapéutica del MINSA (2013b) clasifica los cambios en cuatro grandes grupos y estos, a su vez, se subdividen en niveles, de acuerdo con esta clasificación es que deben presentarse la documentación. El primer grupo son los cambios en la formulación, los cuales se enfocan en los excipientes no en el principio activo esto tanto para las formulaciones de liberación inmediata como para las de liberación modificada para la cual varía si los excipientes controlan o no la liberación del principio activo, en esta parte debe añadirse la documentación que justifique técnicamente la función de cada excipiente implicado y su papel o no en el control de la liberación del principio activo en la forma de liberación modificada (p. 3)

Los cambios en el sitio de fabricación estos se relacionan específicamente a la ubicación del sitio de manufactura tanto de la empresa fabricante como de otras contratadas, en estos casos el nuevo lugar de fabricación deberá cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, en este se registran tres niveles que van desde cambios de sitio dentro del mismo edificio hasta cambios a otras ciudades o países.

En el tercer grupo se encuentran los cambios en el tamaño o escala (aumento o disminución) de un lote luego de ser aprobado como Equivalente Terapéutico, respecto al Biolote utilizado en el estudio de Bioequivalencia o PDC para efectos de Bioexención, todos estos cambios deben ser validados de acuerdo con la normativa existente y ser sujeto a inspección por parte del ministerio.

Por último, se encuentran los cambios en la manufactura, esta se clasifica en los cambios en el proceso de manufactura este se da cuando pretende utilizarse un proceso de manufactura que no es idéntico al empleado originalmente y los cambios en el equipo de fabricación requiere realizarse estudios de validación apropiados para demostrar que el nuevo equipo es similar al equipo del proceso original.

Medicamentos con equivalencia terapéutica en la Caja Costarricense de Seguro Social

En la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) existen protocolos propios para la adquisición de medicamentos que requieren mostrar equivalencia terapéutica; sin embargo, muchos de esos requisitos también deben presentar ante el Ministerio de Salud. A continuación, se mencionan actualizaciones de la legislación para estos principios activos, circulares y procesos de precalificación.

Precalificación técnica de medicamentos

En dicha institución existen procedimientos determinados para establecer y actualizar el registro precalificado de oferentes de los productos en este caso en específico para medicamentos que deben mostrar equivalencia terapéutica y esto lo realiza con base en el nombre genérico del fabricante, donde tanto la Contraloría General de la República como la Auditoría de la CCSS tendrán una copia de dicho registro con el objetivo de facilitar el proceso de compras, ya que al contar con esta lista se solicita las cotizaciones a las empresas nacionales y extranjeras inscritas y sus respuestas son consideradas ofertas formales siempre y cuando cumplan con todos los requisitos y si dicha petición se realiza en un lapso de tres días hábiles. (CCSS, 2016a, pp. 2-3)

El registro funciona como precalificado por la evaluación de aspectos técnicos y operativos presentando como argumento la ley constitutiva, la cual permite incorporar proveedores en cualquier momento, por esto, existen dos procedimientos claramente documentados de acuerdo con el tipo de producto que el proveedor desea precalificar.

El primer paso para la precalificación técnica de medicamentos consiste en solicitar una cita específicamente los días jueves y por medio de vía correo electrónico, además, debe adjuntarse el formulario (ver Apéndice K), para la resolución de la cita asignada al oferente la secretaria del Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos (LNCM) se encarga de notificar a los interesados por correo electrónico. El día de la cita aparte de los documentos y requisitos correspondientes incluidos la Solicitud de Precalificación Técnica de Medicamentos

para aquellos productos que se registran por primera vez (ver Apéndice L), el proveedor debe presentar los documentos específicos de equivalencia terapéutica, los cuales son sellados por la secretaria del LNCM y entregados nuevamente al proveedor para su traslado a la Subárea de Registro de proveedores (SARIP), donde posteriormente son remitidos para evaluación a la Dirección de Farmacoepidemiología (DFE) (CCSS, 2016b, pp. 3-4)

Seguidamente, realizan una evaluación técnica de los documentos y de una muestra las pruebas de control de calidad se realizan en el LNCM de acuerdo con los criterios de la monografía analítica oficial, según la ficha técnica y lo declarado por el Fabricante del producto, en caso contrario, se fundamenta en lo aprobado en el Ministerio de Salud de Costa Rica y los capítulos generales de las farmacopeas USP y BP, en relación con los documentos se basan en la Guía Farmacéutica para la Evaluación de Documentos Técnicos en la UPTM (ver Apéndice M).

Según los aspectos generales de este procedimiento, el proveedor para ser considerado precalificado debe superar todas las etapas de las evaluaciones técnicas, administrativas y legales, además, la solicitud de precalificación técnica o renovación, es tramitada en el LNCM en un plazo máximo de 55 días naturales a partir de la fecha de recepción de las solicitudes hasta la emisión del Informe Técnico de Precalificación de Medicamentos.

Condiciones específicas para la adquisición de medicamento que deben comprobar bioequivalencia

La CCSS (2013) señala que entre los requisitos que debe aportar el proveedor al momento del proceso de compra o precalificación en la CCSS primero es un certificado de producto farmacéutico tipo OMS, o bien, un certificado de libre venta del producto en países como E.U.A., Canadá, Reino Unido, Brasil, México, entre otros, además, un certificado de la evaluación de los perfiles de disolución comparativos emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica este puede sustituirse por el Informe Final del Estudio Comparativo de Perfiles de Disolución del cual se hizo referencia con anterioridad, el tercer requisito es un certificado emitido por la autoridad sanitaria, donde se indique que los centros de investigación cumplen con las Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas Clínicas en dicho país.

También, el laboratorio fabricante deberá aportar el Informe Periódico de Seguridad (IPS), el cual contiene las reacciones adversas (especialmente las graves) y las fallas terapéuticas notificadas para el medicamento, esta información se presenta en idioma español y debe incluirse

un resumen ejecutivo de cada aspecto del medicamento del IPS, se destaca que los laboratorios nacionales ya inscritos debidamente en el registro de oferentes están absueltos de la presentación de dicho informe.

El laboratorio fabricante o el titular del registro sanitario del medicamento se encargan de emitir un certificado que determine el consumo total del medicamento en el país que se especifica en el certificado de libre venta y la información debe corresponder al mismo año calendario anterior a la solicitud de precalificación, pues con este parámetro se evalúa si el proveedor se ingresa o no a la lista de oferentes, por ejemplo, en el caso que el medicamento sea consumido en menor cantidad a la que se consume a nivel institucional en el mismo periodo este oferente no se incluye en el registro.

Para los laboratorios extranjeros toda la información aportada, excepto el IPS, deben presentarse en el Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto de Costa Rica para obtener la debida legalización, para aquellos laboratorios nacionales que fabrican medicamentos que requieren demostrar su bioequivalencia deben presentar el certificado de registro sanitario, el certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura y el certificado de bioequivalencia los tres emitidos por el Ministerio de Salud de Costa Rica.

Se exime de presentar todos estos requisitos aquellos medicamentos que estén incluidos como producto de referencia oficial o los que cuenten con el certificado de producto innovador emitido por el MINSA. Existe una última opción para eximir a un producto de presentar los requisitos con excepción del IPS y del Certificado de libre venta, y es para aquellos fármacos que requieren comprobar su bioequivalencia basados en la experiencia de uso clínico en la CCSS con comprobada seguridad histórica, para esto debe consumirse al menos durante dos años calendario en los últimos cinco años.

En la circular DRC-785-07-08 publicada por el MINSA (2008a) hace referencia al requisito que solicita la CCSS sobre el certificado de bioequivalencia que este ministerio debe emitir, sin embargo, este documento especifica que los laboratorios fabricantes tienen un periodo de 6 meses para presentar los estudios de equivalencia terapéutica in vitro y 18 meses para los estudios in vivo a partir del momento que se introduzca a la lista de priorizados un nuevo principio activo y hasta que no se cumplan todos los requisitos establecidos no puede proporcionar dicho certificado que lo acredita como equivalente terapéutico (párr. 4).

Además, menciona que este requisito de la CCSS de las fichas técnicas de medicamentos debe ser realizado como una gestión interna y que sea abordado directamente entre la institución y los interesados y no mediada por el Ministerio de Salud.

A continuación, se presenta un listado de los fármacos de la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense de Seguro Social que deben cumplir con los requisitos institucional mencionados anteriormente (CCSS, 2014b, pp. 1-2).

Figura 5. Lista de fármacos en la CCSS que deben cumplir con las condiciones específicas para la adquisición de medicamentos que deben comprobar bioequivalencia.

CÓDIGO 1-10-	DESCRIPCIÓN	REQUISITO BEQ EN FT/VERSIÓN
1 04-0044	ABACAVIR 300 mg (COMO SULFATO). TABLETAS RECUBIERTAS (FILM COATED)	CFT 61107
2 41-0190	ANASTROZOL 1 mg O LETROZOL 2.5 mg . TABLETA RECUBIERTA	CFT 45506
3 28-6410 (Z)	CARBAMAZEPINA 2% (20mg/mL) SUSPENSIÓN ORAL .FRASCO CON 100 mL	SI/CFT 19002
4 28-0270	CARBAMAZEPINA 200 mg TABLETAS	CFT 18907
5 07-1765	CARVEDILOL 6.25 mg TABLETAS RECUBIERTAS (FILM COATED) O TABLETAS	CFT 64803
6 41-6455	CICLOSPORINA 100 mg/mL SOLUCIÓN ORAL CON 100 mg / mL de Ciclosporina A. FRASCO CON 50 mL	CFT 22507
7 07-1770	CLOPIDOGREL (COMO BISULFATO) 75 mg TABLETAS RECUBIERTAS (FILM COATED)	CFT 64903
8 07-6710	DIGOXINA 0.005 % (0.05mg/mL)ELIXIR FRASCO GOTERO CON 60 mL	CFT 28804
9 07-6720	DIGOXINA 0.075% (0.75mg/mL) ELIXIR. SOLUCIÓN ORAL. FRASCO GOTERO CON 10 mL	CFT 36204
10 07-0550	DIGOXINA 0.25 mg TABLETAS	CFT 04807
11 28-6690	FENITOÍNA (DIFENILHIDANTOINA BASE) 2.5% (125 mg/5mL) SUSPENSIÓN. FRASCO 100 mL O 120 mL	CFT 33907
12 28-0540	FENITOÍNA SÓDICA 100 mg (DIFENILHIDANTOINA SÓDICA) de ACCIÓN PROLONGADA. CÁPSULAS	CFT 44007
13 41-0935	IMATINIB 400 mg (COMO MESILATO). TABLETAS RECUBIERTAS (FILM COATED)	CFT 65008
14 28-1014	LAMOTRIGINA 100 mg TABLETAS MASTICABLES Y DISPERSABLES	CFT 05407
15 28-1015 (Z)	LAMOTRIGINA 25 mg TABLETAS MASTICABLES Y DISPERSABLES	CFT 05504
16 26-1050	LEVODOPA 100mg y CARBIDOPA ANHIDRA 25 mg(COMO CARBIDOPA MONOHIDRATO). TABLETA	CFT 28404
17 26-1055	LEVODOPA 200 mg y CARBIDOPA ANHIDRA 50 mg (COMO CARBIDOPA MONOHIDRATO). TABLETAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA	CFT 54204
18 40-1070	LEVOTIROXINA SÓDICA 0.025 mg TABLETA	CFT 55104
19 40-1080	LEVOTIROXINA SÓDICA 0.10 mg TABLETA	CFT 34205
20 41-0043	MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 mg. CÁPSULAS	CFT 03603
21 28-7470	PRIMIDONA 250 mg/5mL SUSPENSIÓN ORAL. FRASCO CON 120 mL O 150 mL	CFT 45906
22 41-1617	TACROLIMUS 0.5 mg. CÁPSULAS	CFT 40504
23 41-1618	TACROLIMUS 1 mg. CÁPSULAS	CFT 40604
24 28-0090	VALPROATO SEMISÓDICO (EQUIVALENTE A 250 mg DE ÁCIDO VALPROÍCO). TABLETA CON CUBIERTA ENTÉRICA	CFT 17207
25 28-7725	VALPROATO DE SODIO 200 mg/mL (EQUIVALENTE A APROXIMADAMENTE 174 mg DE ÁCIDO VALPROÍCO) SOLUCIÓN ORAL . FRASCO CON 40 mL A 60 mL	CFT 13505
26 11-1758	WARFARINA SÓDICA 1 mg. TABLETA	CFT 03809
27 11-1760	WARFARINA SÓDICA 5 mg. TABLETA	CFT 03909

Fuente: Caja Costarricense de Seguro Social (2014b, pp.1-2)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se desarrollarán aspectos relacionados con la metodología seguida para elaborar el presente proyecto que van desde la elección del enfoque y diseño de investigación, las fuentes de información consultadas, los criterios de exclusión e inclusión utilizados, las categorías de análisis hasta los procedimientos realizados para la recolección y el análisis de esos datos obtenidos.

Enfoque y diseño de investigación

Esta investigación se basa en un enfoque cualitativo, según, Hernández, Fernández y Baptista (2006), este tipo de enfoque se fundamenta en la recolección y análisis de datos sin mediar procesos de medición numérica; esto con el propósito de perfeccionar las preguntas de investigación en el proceso de interpretación y valoración de la percepción que se tiene sobre una situación en específico (p.16), por lo tanto, se seleccionó esta metodología pues de acuerdo con los objetivos planteados para la investigación se evalúan procedimientos de registro de medicamentos, legislación y clasificación en equivalentes terapéuticos sin necesidad de establecer parámetros numéricos. Específicamente, en esta investigación, se realiza una revisión bibliográfica con un diseño fenomenológico, según, Hernández, Fernández y Baptista (2014), en este diseño se identifica desde el planteamiento el fenómeno y este puede ser tan variado, que puede abarcar cuestiones excepcionales, pero también cotidianas (p.493), es decir, consiste en interpretar y valorar la percepción que se tiene sobre un proceso o fenómeno en específico, para este proyecto el estudio de los medicamentos con equivalencia terapéutica e intercambiables.

Fuentes de información

Las fuentes de información consultadas para realizar la presente revisión bibliográfica son, básicamente, artículos científicos y proyectos de graduación, los cuales suman en total 15 antecedentes, estos se obtuvieron fundamentalmente por medio del acceso a bases de datos como lo son EBSCO, ScIELO, ELSEVIER y PubMed. Además, se solicitó información a diferentes bibliotecas tanto nacionales como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS) como bibliotecas de universidades estatales o privadas relacionadas en el campo de ciencias de la salud.

Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron principalmente tres criterios de selección de la información, el primero es que los artículos fueran dirigidos al análisis de temas como biodisponibilidad, estudios de bioequivalencia y equivalencia terapéutica, que se hayan realizado en el continente americano y que correspondieran al periodo comprendido entre 2003 hasta el presente año; sin embargo, si existen información relevante para la presente investigación, fuera de este periodo antes mencionado también serán tomados en cuenta.

No se tomarán en cuenta aquella información cuyos idiomas oficiales no fueran el español o el inglés, además, que no se tratarán de artículos que siguieran el método científico o que fueran boletines, presentaciones u otros, y que realizaran un análisis solamente desde el punto de vista estadístico o que evaluaran vías de administración o medicamentos que no corresponde a los establecidos para esta investigación.

Categorías de análisis

Tabla 3. Categorías de análisis y conceptos.

Categoría de análisis	Concepto
Biodisponibilidad	Velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, adsorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la circulación sistémica (Doménech, Martínez y Peraire, 2013, p.608).
Bioequivalente	Dos medicamentos son bioequivalentes si, siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, su biodisponibilidad (en velocidad y magnitud) tras su administración a la misma dosis molar del principio activo es similar, hasta tal punto que pueda suponerse que su eficacia y seguridad sean esencialmente idénticas (Doménech, Martínez y Peraire, 2013, p.631).
Equivalentes terapéuticos	Los productos farmacéuticos se consideran equivalentes terapéuticos sólo si son equivalentes farmacéuticos para los que se ha demostrado la bioequivalencia y se puede esperar que tengan el mismo efecto clínico y el mismo

	perfil de seguridad (FDA, 2007, p.7)
Medicamento intercambiable	Son aquellos productos que fueron declarados bioequivalentes con un producto de referencia y que son intercambiables por ser equivalentes terapéuticos. No existe diferencia en cuanto a calidad, efectividad, pureza y seguridad con respecto a un medicamento innovador (Claudio, 2016, p. 186).
Estudios de bioequivalencia	Estudios planteados para demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir, sin riesgo a equivocarse, que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes, es decir, son terapéuticamente equivalentes (Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías, 2009, p.555).
Aspectos regulatorios	Es el encargado de asegurar que las empresas farmacéuticas cumplan con todas las normas y leyes aplicables al correspondiente rubro de negocio para permitir que la población cuente con productos seguros y eficaces. (Meléndez, 2012, párr.. 3)
Registro de medicamentos	Proceso de autorización de un medicamento el cual consiste en evaluar que se haya demostrado la seguridad, eficacia y calidad del medicamento antes de su autorización y puesta en el mercado para su comercialización (Takeda, 2012, párr.1)

Fuente: Elaboración propia.

Procedimiento de recolección y análisis de datos

Para el proceso de recolección de la información y el análisis de los datos, se debe seguir una serie de fases las cuales se mencionan a continuación:

Fase 1

Buscar los artículos en sitios de carácter fidedigno, como bases de datos reconocidas.

Fase 2

Seleccionar la información de acuerdo a los criterios de inclusión.

Fase 3

Clasificar los datos obtenidos en categorías de análisis.

Fase 4

Tabular los resultados obtenidos en la investigación.

Fase 5

Analizar los datos desde tres puntos indispensables, los cuales son: la teoría en la cual se fundamentan, los resultados obtenidos de la investigación y las observaciones realizadas por el investigador.

Fase 6

Elaborar las conclusiones con respecto al análisis de los resultados.

Cronograma

Tabla 4. Cronograma de actividades.

		PERIODO 2017																															
		II Cuatrimestre																III Cuatrimestre															
Actividades	de	Mayo				Junio				Julio				Agosto				Setiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
		Semanas				Semanas				Semanas				Semanas				Semanas				Semanas				Semanas							
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Búsqueda	de	■	■	■	■	■	■	■	■																								
Capítulo I						■	■	■	■																								
Capítulo II										■	■	■	■																				
Capítulo III														■	■																		
Agrupar	por													■	■																		
critérios	de													■	■																		
inclusión														■	■																		
Clasificar por																		■	■														
categorías de																		■	■														
análisis																		■	■														
Tabular resultados																						■	■	■	■								
Capítulo IV.																						■	■	■	■								
Análisis e																						■	■	■	■								
interpretación																						■	■	■	■								
de																						■	■	■	■								
resultados																						■	■	■	■								
Capítulo V.																										■							
Conclusiones																										■							
Presentación																											■	■	■	■			
del																											■	■	■	■			
trabajo																											■	■	■	■			

Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente capítulo se desarrollan los resultados obtenidos a partir del estudio detallado de todas las investigaciones seleccionadas y mencionadas anteriormente, así mismo, el análisis que se genera a partir de estos datos, lo que, a su vez, permite dar respuesta a las categorías de análisis y objetivos planteados al inicio de esta investigación.

Inicialmente se evaluarán algunas categorías de análisis para una mayor comprensión de los siguientes resultados obtenidos.

Biodisponibilidad

La *literatura* presenta varios conceptos para referirse a biodisponibilidad, sin embargo, Doménech, Martínez y Peraire (2013) mencionan que para la Asociación de Farmacéuticos Americanos es la “velocidad y magnitud a la cual un principio activo o componente activo, absorbo a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la circulación sistémica”. (p.608).

La mitad de los artículos estudiados proporcionan un concepto sobre biodisponibilidad; sin embargo, para Bavestrello (2003), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Placencia (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015) consiste en la velocidad y cantidad del principio activo del producto farmacéutico luego del proceso de absorción que se encuentra disponible en el sitio de acción, es decir, en la biofase, para los restantes autores Moreno (2004), Saavedra (2010) y Claudio (2016) se diferencian a nivel conceptual por el lugar donde se encuentra disponible el fármaco, pues para estos últimos es en la circulación sistémica.

A pesar de no existir gran diferencia entre las definiciones presentadas en los artículos, es importante destacar que en el aspecto analítico si tiene relevancia especificar en donde se localiza la parte activa del medicamento en el organismo, ya que de este lugar es donde se toman las muestras para realizar el estudio; por lo tanto, según el primer concepto es la biofase; sin embargo, este podría ser un sitio de difícil acceso para obtener el analito, es por esto que es mayormente aceptado la definición que menciona la circulación sistémica porque existe más facilidad para adquirir el fluido sanguíneo.

Bioequivalencia

De acuerdo a Doménech, Martínez y Peraire (2013) “dos medicamentos son bioequivalentes si, siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, su biodisponibilidad (en velocidad y magnitud) tras su administración a la misma dosis molar del principio activo es similar” (p. 631).

Aproximadamente el 70% de las investigaciones estudiadas hacen referencia al término de bioequivalencia, de estas los siguientes autores Bavestrello (2003), Padrón; Jiménez, Calero, González, Correa, Olivera y Díaz (2009) y Di Maio y Moreale (2012) lo definen de manera similar al concepto mencionado en el párrafo anterior. Por el contrario, Moreno (2004), Delgado, Puigventós, Pinteñi y Ventayol (2007), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Placencia (2010), Saavedra (2010) y Pereira (2015), indican a grandes rasgos que la bioequivalencia consiste en una comparación de las biodisponibilidades del producto que se investiga y el de referencia donde se obtienen resultados semejantes. Por último, González, Sánchez y Orta (2004) únicamente mencionan que son los estudios realizados de forma *in vivo*.

Si bien es cierto, la bioequivalencia se obtiene mediante el estudio comparativo de las biodisponibilidades de las especialidades farmacéuticas, no todos ellos pueden ser analizados, solamente aquellos que son alternativas farmacéuticas o equivalentes farmacéuticos entre sí; por lo tanto, debe resaltarse este dato en la respectiva definición; además, Pereira (2015) señala “...los estudios *in vitro* también se conocen como perfiles de disolución comparativos, mientras que los estudios *in vivo* se denominan estudios de bioequivalencia” (p. 21), lo que justifica el porqué González, Sánchez y Orta (2004) realizan dicha explicación.

Para determinar la bioequivalencia entre dos formulaciones es indispensable establecer un método de análisis estadístico de los datos que sea robusto y reproducible para obtener resultados confiables que permitan al laboratorio proporcionar las pruebas necesarias para obtener el certificado de equivalencia terapéutica.

Siete de los estudios analizados cuyos autores son Bavestrello (2003), Moreno (2004), Padrón, Jiménez, Calero, González, Correa, Olivera y Díaz (2009), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Saavedra (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015) coinciden que los rangos establecidos para definir la bioequivalencia son presentar un intervalo de confianza del 90% y que las curvas de biodisponibilidad o el Área Bajo la Curva se encuentren

dentro de los límites razonables (80% a 120%), ya que se considera que dos formulaciones son bioequivalentes cuando la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas es inferior al 20%.

El resto de los artículos no menciona nada al respecto del análisis estadístico de los estudios de bioequivalencia.

De las investigaciones consultas, los autores Carrión, González, Olivera y Correa (1999), Bavestrello (2003), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Saavedra (2010) y Di Maio y Moreale (2012) coinciden en que el origen de los estudios de bioequivalencia data a la década de los setentas, en esta época existían grandes problemas de seguridad y eficacia en medicamentos genéricos como digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos y antidiabéticos orales, lo que impulsó a la FDA a la implementación de nuevos parámetros para el análisis de estos; así mismo, estos autores señalan que estos indicativos a evaluar son el ABC (cantidad de absorción) y concentración máxima (velocidad de absorción).

Los estudios de bioequivalencia no solo permiten a la población el acceso a estos medicamentos a un menor costo en comparación con los denominados innovadores, sino que también proporcionan de acuerdo con bases científicas la posibilidad de ofrecer productos que le aseguren al consumidor la calidad, seguridad y eficacia de estos.

Equivalente terapéutico

De acuerdo a lo establecido por la FDA (2017), los equivalentes terapéuticos son “los productos farmacéuticos se consideran equivalentes terapéuticos sólo si son equivalentes farmacéuticos para los que se ha demostrado la bioequivalencia y se puede esperar que tengan el mismo efecto clínico y el mismo perfil de seguridad” (p.7).

Para Saavedra (2010), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Placencia (2010) y Di Maio y Moreale (2012) el concepto de equivalente terapéutico consiste en dos medicamentos con la misma cantidad del mismo principio activo, donde sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos. Además, según Moreno (2004) y Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009) el método más apropiado para determinar la equivalencia terapéutica son los estudios de bioequivalencia sin especificar qué tipo; sin embargo, Bavestrello

(2003) y Saavedra (2010) concuerdan en que estos estudios son los estudios de bioequivalencia *in vivo* o *in vitro*, estudios clínicos y farmacodinámicos.

Al relacionar los conceptos que aportan tanto entidades oficiales como la FDA y los autores de las investigaciones se observa que dichas definiciones comparten una gran similitud; sin embargo, se aprecia que solo cuatro de los artículos mencionados ofrecen este tipo de información en la investigación, a pesar de que la mayoría menciona constantemente el término.

Medicamento intercambiable

FDA (2017) cree que los productos clasificados como terapéuticamente equivalentes, es decir, los intercambiables, pueden sustituirse con la expectativa completa de que el producto sustituido producirá el mismo efecto clínico y el mismo perfil de seguridad que el producto prescrito (p. 7).

Aproximadamente, el 60% de los artículos analizados cuyos autores son Bavestrello (2003), González, Sánchez y Orta (2004), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Padrón; Jiménez, Calero, González, Correa, Olivera y Díaz (2009), Placencia (2010), Saavedra (2010), Di Maio y Moreale (2012), Pereira (2015) y Claudio (2016), referencian a los medicamentos intercambiables como aquellos fármacos que han demostrado su equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia.

Al denominar un producto farmacéutico como equivalente terapéutico y a su vez como intercambiable permite al personal encargado de salud ya sea médicos o farmacéuticos a realizar el proceso de sustitución de un insumo por otro con la seguridad de que este proceso no afecta al paciente, y que, a su vez, permite continuar con los objetivos terapéuticos establecidos.

Legislación sobre los medicamentos bioequivalentes vigente en Costa Rica y el procedimiento para el registro de estos productos ante el Ministerio de Salud de este país

Diez de los artículos seleccionados, los cuales tienen por autores a Bavestrello (2003), González, Sánchez y Orta (2004), Moreno (2004), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Lara y Vindas (2010), Saavedra (2010), Placencia (2010), Rodríguez y Zúñiga (2014), Pereira (2015) y Claudio (2016) mencionan el marco legislativo que engloba el tema de bioequivalencia; así mismo, los requerimientos para el registro de medicamentos, todo esto desde

los aspectos generales, decretos de las organizaciones internacionales hasta lo que establecen las leyes en Costa Rica.

Según Meléndez (2012), los aspectos regulatorios son aquellas pautas encargadas de asegurar que las empresas farmacéuticas cumplan con todas las normas y leyes aplicables al correspondiente rubro de negocio para permitir que la población cuente con productos seguros y eficaces (párr 3).

De igual forma, Takeda (2012) señala que el registro de medicamentos es el proceso de autorización de un medicamento, el cual consiste en evaluar que se haya demostrado la seguridad, eficacia y calidad del medicamento antes de su autorización y puesta en el mercado para su comercialización (párr.1).

Los dos conceptos mencionados anteriormente constituyen la base teórica para los aspectos que se relacionan a la legislación de bioequivalencia y registro de medicamentos, sin embargo, ninguna de las investigaciones consultadas realiza una conceptualización sobre estos, ya que en este punto los autores se enfocan en exponer las leyes, normas y decretos en lugar de explicar definiciones.

Aspectos generales de legislación y registro

Bavestrello (2003), Moreno (2004) y Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009) son los científicos que en sus trabajos ejecutan un comentario desde la perspectiva general del marco legislativo, asuntos relacionados al registro de medicamentos y lo referente a las agencias encargadas de la regulación de las normativas.

Por ejemplo, Moreno (2004) señala:

El marco legislativo es necesario para implementar y hacer cumplir los diferentes componentes de una política nacional de medicamentos, y para regular las actividades de los diversos actores públicos y privados de este sector. La legislación y regulación farmacéuticas no pueden ser desarrolladas o actualizadas en el vacío, deben estar acordes con el marco legal existente en el país. (p. 256).

La legislación es el fundamento teórico en el cual se basa la práctica de las acciones que den ser ejecutadas por las autoridades para el correcto funcionamiento de las políticas y de los laboratorios farmacéuticos para poder comercializar sus productos en una región determinada; sin embargo, estas deben establecerse con el propósito de cumplir con los objetivos del Estado en temas de salud y uso racional de los recursos.

Por su parte, Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009) mencionan “...en muchos países el propósito fundamental de las agencias regulatorias es garantizar una regulación sobre fabricación y distribución de productos farmacéuticos para uso humano que permita la salvaguarda de la salud pública” (p. 554).

La salud pública es una de las mayores prioridades que poseen los gobiernos a nivel mundial, por lo tanto, estos elaboran reglamentos y establecen instituciones que se encarguen del cumplimiento de los mismos y, a su vez, le garanticen a la población el acceso a atención médica oportuna; así mismo, a medicamentos que cumplan con los estándares internacionales y nacionales requeridos en cuanto la calidad, seguridad y eficacia tanto en medicamentos innovadores como los que son multiorigen.

Bavestrello (2003) y Moreno (2004) comparten opiniones respecto de la presencia de requisitos similares para el registro sanitario de medicamentos bioequivalentes en diferentes naciones, explican que en caso de demostrar la equivalencia farmacéutica es necesario que el fabricante utilizara BPM y Buenas Prácticas de Control de Calidad (BPCC) en el laboratorio y que el producto cumpla con las especificaciones fisicoquímicos exigidos por la farmacopea, además, que para un producto bioequivalente no es necesario demostrar la información del dossier del producto innovador, lo importante es evidenciar que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son similares a las que alcanza el producto original.

Organizaciones internacionales y su enfoque en la legislación

Desde un punto de vista teórico la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2006), citado por Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2011) recomienda:

Tender a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente. Al mismo tiempo, recomienda establecer los criterios básicos, tanto para la realización de los estudios (*in vivo e in vitro*) para garantizar la

intercambiabilidad de los productos multifuente sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos (p. 9).

González, Sánchez y Orta (2004), Lara y Vindas (2010), Saavedra (2010), Placencia (2010) y Claudio (2016) mencionan a la Organización Mundial de la Salud (OMS), como la entidad suprema encargada de la regulación en aspectos de medicamentos, sin embargo, Lara y Vindas (2010) y Claudio (2016) son los únicos autores que señalan a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como la institución responsable de este tema a nivel regional.

Placencia (2010) y Claudio (2016), concuerdan que la OMS trabaja en coordinación con los países en el establecimiento de estándares internacionales y políticas de inclusión de requerimientos en el ámbito gubernamental para evaluar la calidad de los medicamentos y facilitar el acceso a la población a los medicamentos genéricos; además, señalan que esto se logra mediante la formación de comités de expertos para brindar el apoyo técnico a los países en vía de desarrollo un ejemplo de esto es el Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (GT/BE).

Específicamente, en el tema de bioequivalencia existen guías de consulta, la cual es elaborada por un comité competente que aborda diferente información, la cual va desde los tipos de ensayos, principios activos priorizados e incluso normas que deben tomarse en cuenta en el aspecto legal, por los continuos avances en la industria farmacéutica estos documentos deben ser actualizados constantemente.

Sin embargo, existen desacuerdos entre las autoridades reguladoras en los diferentes países sobre la forma de legislar, pues para algunos es una necesidad garantizar la equivalencia terapéutica y la intercambiabilidad y para otros es solo una limitante en el proceso de registro de medicamentos.

Lara y Vindas (2010), Placencia (2010) y Claudio (2016) comentan sobre esas diferencias en las exigencias de las pruebas de bioequivalencia existentes entre los países miembros de la OMS, ya que estos han adaptado estos requisitos a sus necesidades y conveniencias, lo que pone en manifiesto los diferentes intereses de los países en el ámbito de bioequivalencia y la disposición de medicamentos genéricos para la población.

Así mismo, Placencia (2010) comenta la posible resolución que se ha planteado dicha organización a este conflicto "...la existencia de iniciativas de armonización ha demostrado la

importancia que los gobiernos han dado a la revisión e implementación de sus sistemas regulatorios de acuerdo con su capacidad de desarrollo e implementación de una Política de Medicamentos” (p. 1).

Bajo este principio se ha creado instituciones como la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF), la cual tiene como función el unificar aspectos técnicos, científicos y legales; por lo tanto, sirve como conciliador de conflictos en aspectos como la bioequivalencia e intercambiabilidad de productos farmacéuticos.

González, Sánchez y Orta (2004), Saavedra (2010) y Placencia (2010) comparten la opinión que la OMS ha establecido pautas en relación con la evaluación de medicamentos genéricos en cuanto a la presencia de Buenas Prácticas de Manufactura y Control de la Calidad, demostraciones de equivalencia terapéutica, etiquetado, datos toxicológicos y farmacológicos e intercambiabilidad.

Estos requisitos permiten estandarizar los procesos de producción no solo para garantizar la homogeneidad entre los distintos lotes de producción, es decir, lograr la reproducibilidad del mismo; por lo tanto, admite, a su vez, que cada lote cumple con los estándares de calidad, seguridad y eficacia requeridos para su comercialización.

Legislación sobre los medicamentos bioequivalentes vigente en Costa Rica.

Según indica el Ministerio de Salud de Costa Rica, en este país, la intervención de las autoridades en el proceso de regulación tomó fuerza a partir del año 2000, con la actualización de aspectos como el registro de medicamentos, estudios de estabilidad, validación de métodos analíticos, entre otros.

Solamente cinco de las investigaciones estudiadas mencionan que ocurre con el marco legislativo de bioequivalencia en Costa Rica y cuáles son los reglamentos que funcionan como pilares para la incorporación de políticas para que se fundamente la intercambiabilidad de medicamentos, estos autores son: Moreno (2004), Lara y Vindas (2010), Placencia (2010), Rodríguez y Zúñiga (2014) y Pereira (2015).

Rodríguez y Zúñiga (2014) y Moreno (2004) coinciden en el año 2000 como el momento a partir del cual se inicia los planteamientos para el control y regulación de los estudios de bioequivalencia en Costa Rica, sin embargo, Placencia (2010) señala que es en el año 2004 que

ya se implementa la reglamentación en este país. Además, indican que los documentos son el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos N° 28466-S y el Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica (decreto N° 32470-S).

A pesar de que la existencia de los estudios de bioequivalencia se remonta a los años setentas como se mencionó con anterioridad, no es hasta el año 2000 que se comienza a trabajar sobre este tema en Costa Rica, por falta de capacitación técnica y legal; sin embargo, debe destacarse que este país es uno de los primeros en Latinoamérica de iniciar con este proceso.

Esos reglamentos establecen los requisitos para el registro sanitario de medicamentos en general y los requerimientos para obtener el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad que otorga el Ministerio de Salud de Costa Rica que, a pesar de tener aproximadamente dos décadas, son los documentos que aún se encuentran vigentes, los cuales han sufrido pocas modificaciones por medio de decretos o circulares consideradas oportunas.

Moreno (2004) indica en un extracto de la entrevista realizada al representante de Costa Rica “en el futuro, se planea ampliar la lista agregando siete principios activos cada año, de forma que en 10 años estarían cubiertos todos los medicamentos asociados con 70 ingredientes activos” (p. 254).

A pesar de haber transcurrido trece años a partir de la publicación de este artículo, las proyecciones en cuanto a la cantidad de principios activos priorizados por el ministerio no se han cumplido pues actualmente existen 49 en la lista de productos que requieren demostrar bioequivalencia, lo cual demuestra un déficit de 42 principios activos; sin embargo, esto podría justificarse con la falta de conocimiento y de estudios referentes a bioequivalencia en el país hace más de una década.

Pereira (2015) se refiere a las leyes y los estudios *in vivo* en esta nación como “...la legislación no permitía entonces la realización de estos estudios en Costa Rica. Dada esta situación con los estudios *in vivo*, los fabricantes de medicamentos nacionales han recurrido a otros países para subsanar esta deficiencia en la legislación” (p. 25). Además, señala que existen dos laboratorios que ofrecen los servicios de estudios *in vitro* son el LABIOFAR, perteneciente al INIFAR de la Universidad de Costa Rica y CETRATEC- α de capital privado.

Es importante destacar que actualmente existe la Ley Reguladora de la Investigación Biomédica la cual pretende subsanar el vacío en el ámbito legal existente sobre la posibilidad de realizar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en el país.

A continuación, se encuentran un resumen de los requisitos que solicita la legislación en Costa Rica actualmente (ver Tabla 5), en la cual se engloban tres documentos oficiales los cuales son el Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos, el Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica y la Guía Técnica para la Aplicación de Cambios Posregistro en Medicamentos con Equivalencia Terapéutica, donde el Ministerio de Salud de Costa Rica es el encargado de velar por el cumplimiento de lo establecido en ellos.

Algunos de los requisitos establecidos para presentar ante el MINSA se repiten con las condiciones para el registro sanitario o renovación de los medicamentos multiorigen, esto se debe a que se encuentran en diferentes reglamentos; sin embargo, solo debe presentarse un documento. El registro sanitario cuenta con una vigencia de cinco años siempre y cuando el producto no sufra cambios, y la renovación del registro deberá gestionarse antes de su fecha de vencimiento y deben presentarse, según el artículo 34 del Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos los primeros ocho requisitos de la columna de registro sanitario de medicamentos en general de la Tabla 5 junto con la declaración jurada del laboratorio fabricante que no ha variado la fórmula cuali-cuantitativa.

El Ministerio de Salud podrá emitir el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad una vez que haya constatado que cumple con los requisitos para tal aspecto, por consiguiente, esos productos pueden denotar su carácter de equivalentes terapéuticos en el etiquetado, dicho certificado será vigente hasta la fecha de vencimiento del registro sanitario.

Por último, en caso que el producto sufra cambios ya sea en la formulación, en el sitio de fabricación, el tamaño del lote o en el proceso de manufactura el Ministerio de Salud determina si el medicamento mantiene la equivalencia terapéutica después del cambio, o bien, precisa de nuevos estudios para demostrarla en este caso debe utilizar la Guía de Cambios post-registro en medicamentos con equivalencia terapéutica en la cual de forma general se observan los requisitos en la última columna de la Tabla 5.

Tabla 5. Requisitos para el registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica en Costa Rica.

Requisitos para el registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica en Costa Rica			
Condiciones para el registro sanitario o renovación de los medicamentos multiorigen	Registro sanitario de medicamentos en general	Documentación en materia de bioequivalencia	Cambios post-registro en medicamentos con equivalencia terapéutica
Ser un equivalente farmacéutico del producto de referencia	Presentar en Dirección de Atención al Cliente la solicitud de registro firmado por el interesado o su representante legal acreditado (Apéndice J).	Informe final de estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> (Apéndice E)	Evaluar el tipo de cambio que se realice y el nivel al cual corresponde.
		Documento del Monitor del Estudio sobre autenticidad del Informe Final	
Documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del fabricante del producto propuesto cumple con BPM	Certificado de Libre Venta en el país de origen o Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS ³	Documento que indica que los centros cumplen con las BPL o un certificado que señale que están autorizados para llevar a cabo ese tipo de estudios ¹	Formulario de solicitud de Cambios Posaprobación de Equivalencia Terapéutica
Demostrar bioequivalencia <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de acuerdo al listado priorizado	Poder a favor del representante legal	Documento que indica que los centros cumplen con la normativa Conferencia Internacional de Armonización en materia de BPC (estudio <i>in vivo</i>) o una declaración jurada del investigador principal ^{1,2}	Certificado de Análisis del producto (cambiado) terminado.
	Estudio de estabilidad		
Indicaciones de uso e información de seguridad incluida en el etiquetado acorde con lo del producto de referencia.	Boleta oficial del comprobante de pago	Documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen que certifique que el medicamento ha demostrado bioequivalencia (estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>) o una declaración jurada del investigador principal ^{1,2}	Reporte del Estudio de Estabilidad
	Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura		
	Equivalencia terapéutica		
	Certificado de contrato de fabricación por terceros		
	Monografía		
	Fórmula cuanti-cuantitativa.	Resultados de los PDC entre los dos productos de referencia (si no es igual al establecido por el MINSAs).	Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de
Método de análisis			

	Validación del método de análisis		Bioequivalencia (FOREBI).
	Especificaciones de calidad	Formulario(s) de Presentación y Evaluación de Estudio (s) de Perfiles de Disolución Comparativos (PDC).	Reporte Final de la Prueba de Disolución o Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los métodos que se indican, según nivel de cambio, y presentados en el Formulario de resultados de PDC para Cambios Posregistro.
	Etiquetado o proyectos de etiquetado.	Comprobante de Pago de Tasa de Equivalencia Terapéutica	
	Información de seguridad y eficacia	Copia de Carta de aprobación del protocolo de bioequivalencia por el Comité de Ética Independiente	
		Certificados de Análisis de los productos utilizados en el estudio de bioequivalencia	
		Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de Bioequivalencia (FOREBI)	
		Presentarse toda la información en el Dossier de bioequivalencia (Apéndice F).	
<p>1Deben presentarse estos documentos legalizados si vienen firmados desde el exterior. 2Cumplir con el formato que indica el inciso 3 y 4 del artículo 12 del decreto N° 32470-S. 3Presentarse en idioma español o con la traducción oficial autenticada</p>			

Fuente: Elaboración propia.

Productos medicamentosos bioequivalentes a nivel institucional en la Caja Costarricense de Seguro Social

Según Rodríguez (2017), directora del Ministerio de Salud de Costa Rica, “...las autoridades reguladoras han propuesto el desarrollo de nuevas regulaciones que aseguren a la población la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, así como un mayor acceso por medio de la intercambiabilidad de productos genéricos” (párr. 2).

Ocho de las investigaciones estudiadas comentan sobre aspectos que relacionan las necesidades sanitarias en los sistemas de salud con la implementación de políticas de inclusión de medicamentos multiorigen los autores de esos estudios son Moreno (2004), Delgado, Puigventós, Pinteñi y Ventayol (2007), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Saavedra (2010), Lara y Vindas (2010), Placencia (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015).

Medicamentos como estrategia para la salud

Moreno (2004) y Saavedra (2010) concuerdan en la opinión de la OMS respecto a que los medicamentos son herramientas esenciales para el bien de la sociedad ya que permiten conservar o mejorar el estado de salud de la población. Sin embargo, hacen énfasis en que estos medicamentos deben ser seguros, eficaces y de calidad demostrada de forma científica.

Saavedra (2010) comenta sobre las características que debe tener los productos medicamentosos “...debe ser ético, de excelente calidad, seguro, eficaz y estar al alcance de todos los que lo necesiten. Para cumplir con ello, sus expertos recomiendan a los países organizaciones de vigilancia y normas para su uso racional” (p. 12).

Los medicamentos son un elemento indispensable en la promoción, prevención y control de los procesos patológicos a los que se enfrentan la población día a día; por lo tanto, es necesario que la sociedad tenga acceso a los mismos, pero estos deben cumplir con características básicas en calidad, seguridad y eficacia que le permitan alcanzar esos objetivos en la salud tanto de los humanos como en animales; por consiguiente, estos deben presentar la mínima cantidad de efectos adversos o acciones que, por el contrario, atenten contra la vida del paciente.

Economía y políticas de salud

Moreno (2004), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Placencia (2010), Lara y Vindas (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015) se refieren al aumento en los costos

de los medicamentos y como esto acarrea la creación de políticas para promover un uso racional de los recursos del Estado, sobre todo, en los sistemas de salud pública.

Moreno (2004) señala que la salud es un derecho de la población, por lo tanto, la asistencia sanitaria y el acceso a los sistemas de salud junto con la provisión de medicamentos confiables y de calidad comprobada son un tema de interés público donde el Estado debe basar esos derechos en principios de justicia y equidad y siempre con la obligatoriedad de optimizar los recursos disponibles, en este sentido, debe realizarse un análisis de costo/beneficio de los productos (pp. 257-278).

La salud es un parámetro obligatorio de incluir en los programas de gobierno, ya que tasas positivas en temas de salud permite tener una mayor productividad nacional; por lo tanto, gozar de una mejor economía; por consiguiente, es necesario que la población tenga acceso a servicios de salud estatales que sean de calidad y fundamentados en valores como la equidad, solidaridad e igualdad.

Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Lara y Vindas (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015) en sus investigaciones señalan como el aumento de la población mundial y la esperanza de vida, generan un incremento en la necesidad de medicamentos, los cuales, a su vez, han elevado su precio provocado una disminución de estos en los sistemas de atención pública.

Según Pereira (2015), "...en Costa Rica, el gasto en medicamentos realizado por la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) –el mayor importador y consumidor de estos bienes en el país– en el año 2011 superó los 101 000 millones de colones" (p. 20).

Debido a los altos costos que genera a los gobiernos la compra de medicamentos de calidad para ponerlos a disposición de la población en general por medio de los sistemas sanitarios públicos es que los mismos han establecido organizaciones responsables de velar por la regulación de este tipo de productos, por ejemplo, en Costa Rica, es la CCSS la encargada de administrar de forma racional estos recursos de interés público.

Lara y Vindas (2010) y Placencia (2010) concuerdan que en los sistemas de salud deben de existir políticas de medicamentos y estrategias que promuevan el uso racional en relación con el gasto sanitario, basando esas medidas en criterios éticos, terapéuticos y económicos.

Lara y Vindas (2010) hacen énfasis en la importancia de que “...cada individuo reciba el mejor tratamiento posible, pero es también fundamental que el tratamiento tenga un costo asequible para la sociedad. Los costos excesivos del uso irracional del medicamento pueden imposibilitar la viabilidad de un sistema de seguridad social” (p.129).

La fortaleza de un sistema de salud, como es el organizado por la CCSS en Costa Rica, se basa en la capacidad de utilizar de forma racional los recursos que le han sido adjudicados para ofrecer servicios de calidad a la población adscrita al sistema, estos recursos van desde el contrato de personal calificado, infraestructura adecuada hasta la compra de insumos que cumplan con los estándares establecidos para alcanzar con las metas planteadas por la institución.

Bioequivalencia en los sistemas de salud

Moreno (2004), Delgado, Puigventós, Pinteñi y Ventayol (2007), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Placencia (2010), Lara y Vindas (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015) concuerdan en la necesidad de establecer políticas que regulen los medicamentos bioequivalentes en los sistemas para la garantizar la calidad de los medicamentos genéricos.

Moreno (2004) opina que la “...preocupación de diversos estados latinoamericanos por implementar políticas de biodisponibilidad/bioequivalencia, para asegurar la calidad de los medicamentos, se enmarca dentro del contexto de una política activa en defensa del derecho a la salud y la eliminación de las inequidades” (p. 257).

La implementación de la solicitud de los estudios de bioequivalencia para la compra o los procesos de licitación o precalificación de medicamentos multiorigen en las instituciones de salud pública para algunos productos farmacéuticos son un método infalible para asegurar a los pacientes la calidad, seguridad y eficacia de los tratamientos sin comprometer el presupuesto destinado para su adquisición.

Pereira (2015) señala:

Dada esta situación entre medicamentos genéricos e innovadores, desde hace algunos años en la gran mayoría de los países se ha abierto la discusión en torno a la conveniencia de la intercambiabilidad de los medicamentos, dado el menor costo que presentan los genéricos (p. 21).

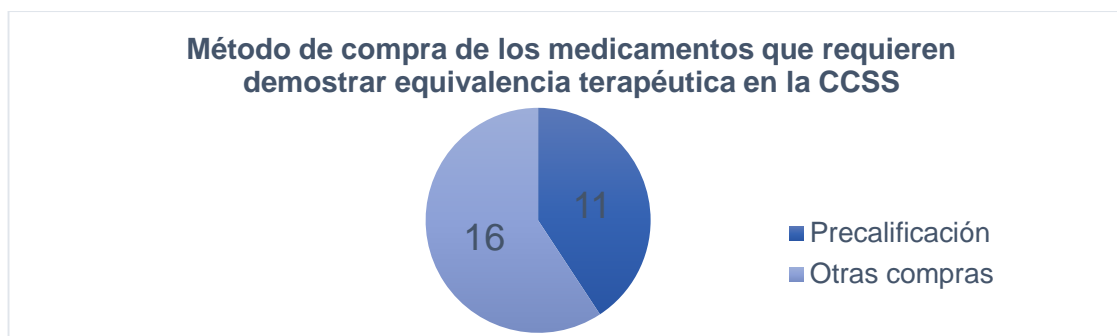
Los laboratorios de los medicamentos innovadores deben destinar grandes sumas de dinero en investigación, desarrollo y estudios clínicos de nuevos principios activos y formulaciones para poder ser autorizados para su comercialización; por lo tanto, el costo de sus productos es elevado, por el contrario, los medicamentos genéricos no deben realizar estos procesos que tardan entre 15-20 años aproximadamente, por esto, su inversión es menor y como consecuencia sus medicamentos son más económico en comparación a los original.

A continuación, se presentan dos Tablas las cuales permiten ejemplificar los resultados obtenidos de la observación de los datos, de acuerdo con dos de las instituciones públicas más vinculadas con el tema de salud en este país como lo son la CCSS (ver Tabla 6) y el Ministerio de Salud de Costa Rica (ver Tabla 7).

Específicamente la información utilizada para elaborar la Tabla 6 es proporcionada por la Unidad de Precalificación Técnica de Medicamentos del Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la CCSS, es importante aclarar que existen diferentes métodos de compra de medicamentos dentro de esta entidad; sin embargo, se evalúan aquellos productos farmacéuticos adquiridos por el proceso de precalificación.

Por este proceso de compra son once las presentaciones de los principios activos que se obtienen, para ser utilizados en los diferentes establecimientos de salud de la CCSS; por lo tanto, las restantes 16 presentaciones de los principios activos que, según dicha institución exige que se presente los respectivos estudios de bioequivalencia (ver Figura 5) son adquiridos por otros métodos de compra para poner a disposición de los pacientes (ver Figura 6).

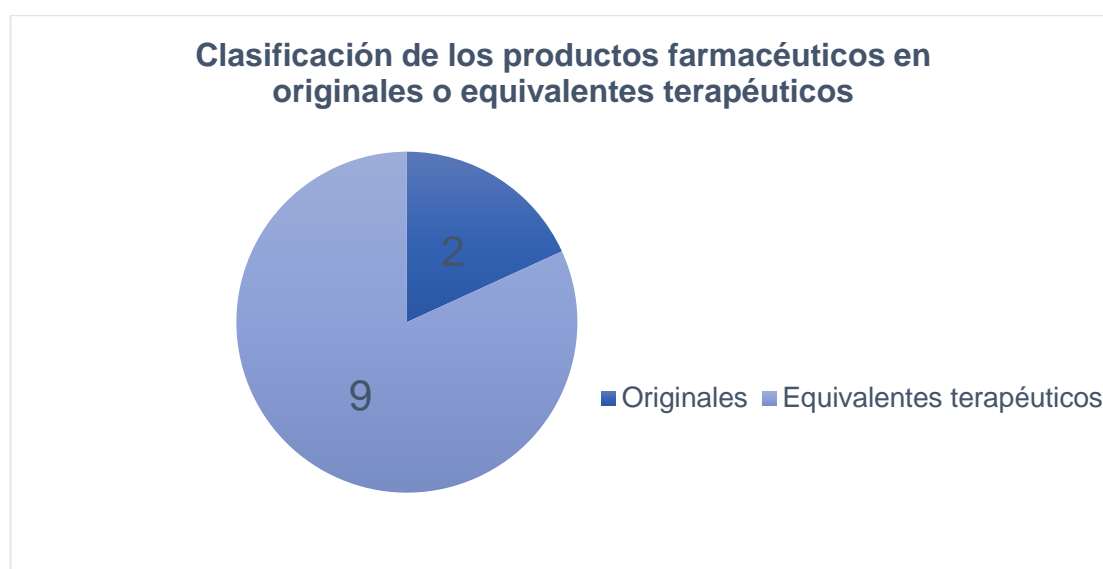
Figura 6. Métodos de compra de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica en la CCSS.



Fuente: Elaboración propia de datos obtenidos de la Figura 5 y de la Tabla 6.

De los distintos productos que se adquieren por la aplicación del proceso de precalificación solamente dos el Abacavir y la Carbamazepina son comprados al laboratorio con la primera formulación de este principio activo, es decir, los productos originales o de referencia establecidos por el MINSA; por lo tanto, las sobrantes nueve formulaciones, actualmente, se encuentran certificados por dicho ministerio en Costa Rica como equivalentes terapéuticos (ver Figura 7).

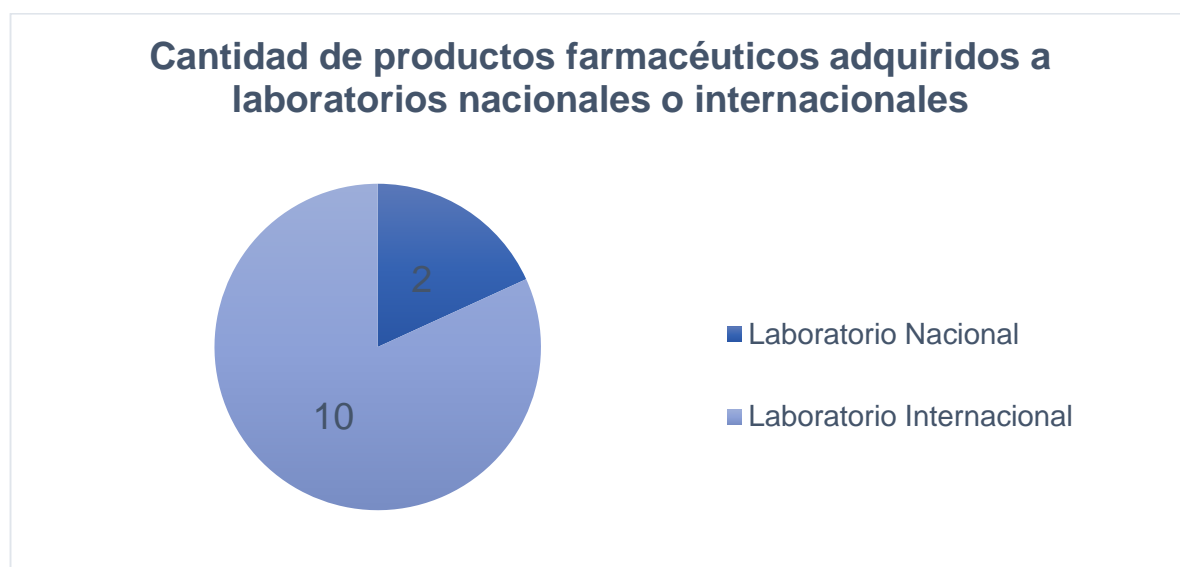
Figura 7. Clasificación de los productos farmacéuticos precalificados por la CCSS en originales o equivalentes terapéuticos.



Fuente: Elaboración propia de datos obtenidos de la Tabla 6 y la Tabla 7.

De acuerdo a la Tabla 6 dos de los productos farmacéuticos (Levodopa/Carbidopa anhidra y Clopidogrel) son comprados a un laboratorio nacional, el cual es Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica, sin embargo, el Clopidogrel también se compra a otro laboratorio, el cual es Sandoz-India, por consiguiente, los restantes diez principios activos con sus respectivas presentaciones se compran a laboratorios internacionales (ver Figura 8), en general, se trata de un laboratorio costarricense y seis internacionales (Alemania, Canadá, India, Inglaterra, Italia y Polonia).

Figura 8. Cantidad de productos farmacéuticos adquiridos a laboratorios de procedencia nacional o internacional.



Fuente: Elaboración propia de datos obtenidos de la Tabla 6.

Tabla 6. Productos farmacéuticos que requieren demostrar equivalencia terapéutica y son adquiridos por la CCSS por método de compra de precalificación 2016-2017

Productos farmacéuticos que requieren demostrar equivalencia terapéutica y son adquiridos por la CCSS por método de precalificación 2016-2017				
Clase farmacológica	Producto Farmacéutico	Presentación	Laboratorio fabricante	Código del medicamento
Antiparkinsonianos	Levodopa/Carbidopa anhidra	Tabletas ranuradas Levodopa 100 mg y Carbidopa 25 mg	Stein-C.R.	110-26-1050
Anticonvulsivos	Lamotrigina	Tableta dispersable 100 mg	Glaxo Smith Kline Ph – Polonia	110-28-1014
	Carbamazepina	Tabletas 200 mg	Novartis-Italia	110-28-0270
Agentes anticoagulantes, trombolítico antiplaquetario	Clopidogrel	Tableta recubierta 75 mg	Sandoz-India	110-07-1770
			Stein-C.R.	
	Warfarina	Tableta 5 mg	Apotex-Canadá	110-11-1760
		Tableta 1 mg	Apotex-Canadá	110-11-1758
Antifúngicos antivirales	Abacavir	Tabletas recubiertas de 300 mg	Glaxo Operation-Inglaterra	110-04-0044
Agentes cardiacos	Carvedilol	Tabletas de 6,25 mg	Salutas Pharma GmbH - Alemania	110-07-1765
Antineoplásico agente inmunomoduladores	Micofenolato de mofetilo	Cápsulas 250 mg	Sandoz-India	110-41-0043
	Tacrolimus	Cápsulas 1 mg	Sandoz-India	110-41-1618
Cápsulas 0,5 mg		Sandoz-India	110-41-1617	

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 7. Lista de productos farmacológicos con certificado de equivalencia terapéutica en Costa Rica.

Lista de productos farmacológicos con certificado de equivalencia terapéutica en Costa Rica					
Grupo farmacológico	Producto	Presentación	Laboratorio fabricante	Número de registro	Vencimiento del registro
Antifúngicos y antivirales	Abacavir	Tabletas 300 mg	Mylan Laboratories Limited, India	5211-AH-6627	05/10/2020
	Efavirenz	Tabletas recubiertas 600 mg	Mylan Laboratories Limited, India	-----	-----
	Lamivudina	Tabletas recubiertas 150mg	CHEMO Centroamericana, S.A., Costa Rica	2101-AAQ-11364	02/09/2020
			Mylan Laboratories Limited, India	-----	-----
	Lopinavir/ Ritonavir	Tabletas Recubiertas Lopinavir 200mg Ritonavir 50mg	Mylan Laboratorios Limited, India	5211-AH-6027	04/07/2019
	Nevirapina	Tabletas 200 mg	Mylan Laboratories Limited, India	5211-AH-6624	07/12/2020
	Zidovudina	Tabletas 300 mg	Mylan Laboratorios LDTA., India.	5211-AH-9651	27/05/2020
Hetero Labs, India			5211-FS-3208	02/02/2017	
Antineoplásico y agente inmunomoduladores	Azatioprina	Tabletas 50 mg	Cristália Produtos Quimicos Farmacéuticos Ltda, Brasil	3201-AND-9654	23/06/2020
	Capecitabina	Tabletas 500 mg	Hetero Labs Ltd., India	-----	-----
	Imatinib	Tableta recubiertas 100 mg	Novartis Pharma Produktion GMBH, Alemania	-----	-----
	Letrozol	Tabletas 2.5mg	Novartis Pharma Stein AG, Suiza	4134-IE-1096	03/04/2018
	Micofenolato de mofetilo	Cápsulas 250 mg	Sandoz Private Limited, India	4106-HE-6037	06/11/2019
	Tacrolimus	Cápsula 1 mg	Sandoz Private Ltda, India.	4106-HE-9673	18/11/2020
Cápsula 0.5 mg		Sandoz Private Limited,	4106-HE-9681	07/12/2020	

			India		
Anticonvulsivos	Carbamazepina	Comprimido 200 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	4113-NM-5211	06/06/2018
		Comprimido 400 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	4113-NM-194	10/10/2018
	Lamotrigina	Comprimido Dispersable 100 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	4113-NM-5149	21/10/2019
		Comprimido Dispersable 50 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	4113-NM-9668	18/11/2020
		Comprimido Dispersable 25 mg	Laboratorios Normon, S.A., España	4113-NM-9613	21/10/2019
		Comprimido Dispersable 100 mg	Novartis (Bangladesh) Limited, Bangladesh	-----	-----
	Agentes cardiacos	Carvedilol	Tableta 6.25 mg	Laboratorios Salutas Pharma GMBH, Alemania	4106-HE-5781
Tableta 6.25mg			Gutis Ltda, Costa Rica	2101-CL-7729	27/07/2016
Comprimido 6.25 mg			Laboratorios Normon S.A., España	4113-NM-8342	06/10/2016
Tableta 6.25mg			Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	-----	-----
Tabletas 12.5 mg			Laboratorios Stein S.A., Costa Rica,	-----	-----
Tableta 25 mg		Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	-----	-----	
Digoxina		Comprimidos 0.25mg	Kern Pharma, S.L., España	-----	-----
Verapamilo clorhidrato	Tabletas Recubiertas 80 mg	Gutis Ltda., Costa Rica	2101-CL-7728	23/06/2020	
Agentes anticoagulantes, trombolítico y antiplaquetario	Clopidogrel	Tableta 75 mg	Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	2101-ABY-9655	23/06/2020
		Tabletas Recubierta 75 mg	Sandoz Private ,Ltda., India	4106-HE-9665	02/09/2020
		Comprimido Recubiertos 75 mg	Sanofi Winthrop Industrie, Francia	4116-AQS-3092	08/07/2018
		Tableta 75 mg	Aurobindo Pharma Limited, India	-----	-----

	Warfarina	Tableta 5 mg	Apotex Inc., Canada	1003-AD-5309	06/11/2019
		Tableta 1 mg	Apotex Inc., Canada	1003-AD-9662	02/09/2020
Antipsicóticos	Haloperidol	Tabletas 5 mg	Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	-----	-----
Antihipertensivos	Irbesartan	Comprimido 150 mg	Sanofi Aventis Industrie, Francia.	4116-FO-6706	23/06/2020
		Comprimido 300 mg	Sanofi Aventis Industrie, Francia.	-----	-----
		Tableta 150 mg	Hetero Labs Ltd., India	-----	-----
		Tabletas 150 mg	Global Farma, S.A. Guatemala	2103-AXD-7748	27/07/2016
		Tabletas 150 mg	Laboratorios LEK D.D. Pharmaceuticals, Eslovenia.	4106-HE-8699	07/11/2017
	Irbesartan/ Hidroclorotiazida	Tableta Irbesartan 300 mg/Hidroclorotiazida 25 mg	Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	-----	-----
		Tableta Irbesartan 300 mg /Hidroclorotiazida 12,5 mg	Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	2101-ABY-7288	01/09/2016
		Tableta Irbesartan 150 mg /Hidroclorotiazida 12,5 mg	Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	2101-ABY-7240	04/04/2016
Antiparkinsoniano	Levodopa/ Carbidopa anhidra	Tabletas Levodopa 100 mg/ Carbidopa Anhidra 25mg	Laboratorios Stein, S.A., Costa Rica	2101-ABY- 15832	14/01/2021

Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 7 se encuentran todos los productos farmacológicos que cuentan con el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad los cuales son 23 principios activos y 45 diferentes presentaciones en total de dichos principios activos, los cuales se clasifican en ocho clases farmacológicas distintas (ver figura 9) se observa que las dos categorías que cuentan con mayor cantidad de principios activos son tanto la clase de antifúngicos y antivirales como la de antineoplásico y agente inmunomoduladores cuentan con seis principios activos cada uno y las que presentan únicamente un principio activo son los antiparkinsonianos y los antipsicóticos.

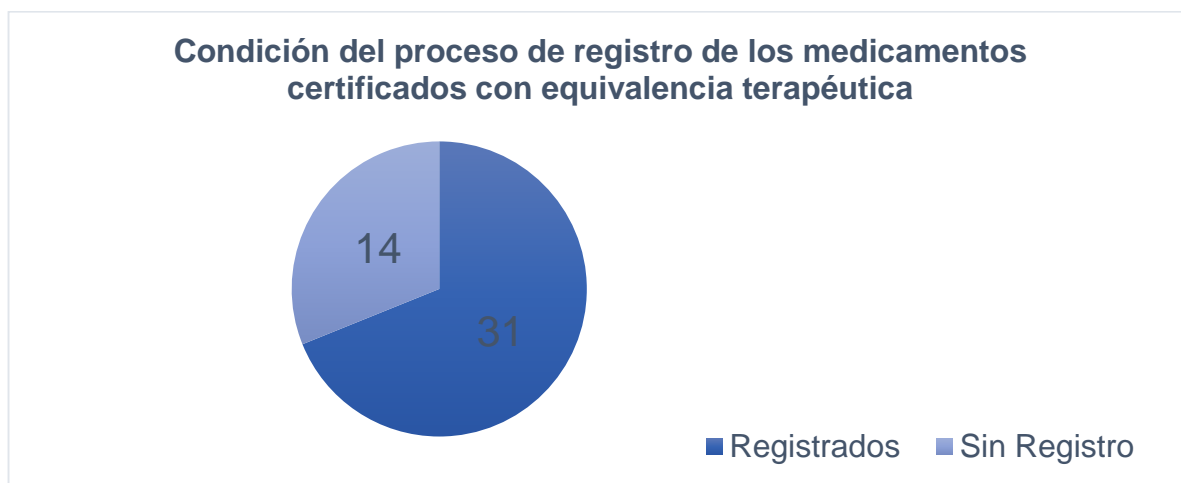
Figura 9. Clasificación de los productos con certificado de equivalencia terapéutica por clase farmacológica.



Fuente: Elaboración propia de datos obtenidos de la Tabla 7.

En cuanto al proceso de registro de los medicamentos incluidos en la Tabla 7, se destaca que 31 de los productos cuentan actualmente con un número de registro de acuerdo con el Ministerio de Salud (2017) que es la entidad encargada de este proceso y según el documento titulado DRPIS Reporte Consolidado Medicamentos 0240517 y los restantes 14 productos no se mencionan en dicho documento hasta octubre del 2017 (ver Figura 10).

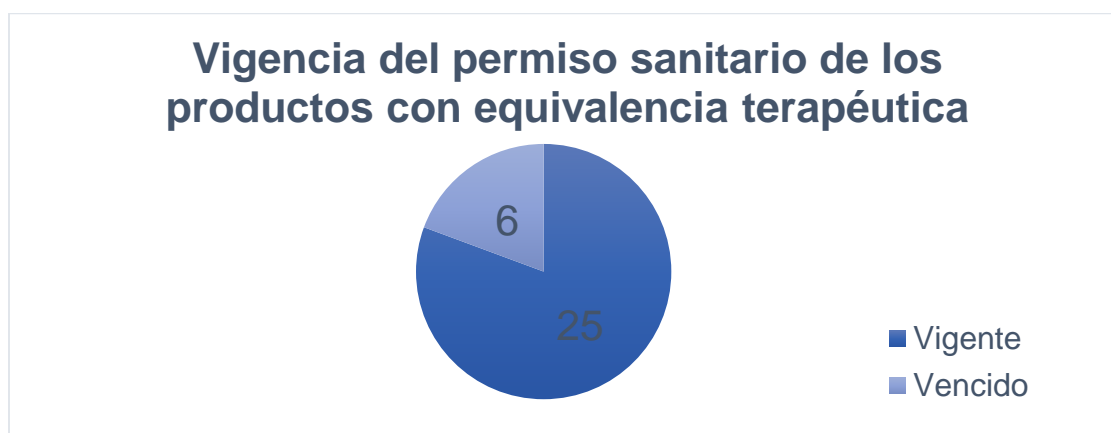
Figura 10. Condición del proceso de registro de los medicamentos con equivalencia terapéutica en Costa Rica.



Fuente: Elaboración propia de datos obtenidos de la Tabla 7.

Según la revisión de los datos referentes a la vigencia del permiso sanitario de los productos con equivalencia terapéutica se encuentra que seis de los 31 productos que están registrados ante el MINSA presentan dicha autorización vencida al mes de octubre del 2017 (ver Figura 11) y los restantes 25 productos tienen vigencia en su permiso a octubre del 2017 de los cuales el más cercano a vencer es al noviembre del 2017 y el más lejano tiene fecha de enero 2021.

Figura 11. Vigencia del permiso sanitario de los productos que se encuentran registrados con equivalencia terapéutica en Costa Rica.



Fuente: Elaboración propia de datos obtenidos de la Tabla 7.

Al comparar la lista de los productos que cuentan con el certificado de equivalencia con la lista oficial de medicamentos de la CCSS (CCSS, 2014a) se observa que únicamente la Nevirapina no se encuentra en este documento, por lo tanto, puede deducirse que el resto de medicamentos que están certificados con la equivalencia y que no se adquieren por medio de la precalificación en esta institución utilizan ya sea los productos originales o los multifuente con equivalencia terapéutica según el MINSA, por lo tanto, al ser la CCSS el principal consumidor de medicamentos a nivel nacional e incluir en sus farmacias la oferta de dichos principios activos los laboratorios fabricantes de productos multifuente buscan obtener el certificado por parte del ministerio para competir en las licitaciones y lograr la venta a tan importante comprador de sus productos a un menor costo que los productos originales.

Proceso de exoneración de presentación de requisitos de bioequivalencia según la FDA, EMA y Ministerio de Salud de Costa Rica

La Organización Panamericana de la Salud (2011) declara en el tema de bioexención que “...adoptaron los criterios para la exención de los estudios *in vivo* con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)” (p. 3).

De acuerdo a las investigaciones consultadas, aproximadamente el 50%, es decir, ocho de estas, se refieren a los procesos de exención de los estudios *in vivo* para algunos casos especiales ya establecidos, los autores de estos artículos estudiados son Carrión, González, Olivera y Correa (1999), Bavestrello (2003), Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009), Medina (2009), Saavedra (2010), Placencia (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015).

Medina (2009) indica la bioexención como “...proceso regulador de aprobación de la intercambiabilidad de un producto farmacéutico genérico (forma sólida de administración oral) por su producto innovador o líder en el mercado, cuando las evidencias de equivalencia terapéutica se fundamentan en una prueba *in vitro*”.

Es importante conocer el término de bioexención o como otros autores lo llaman bioexcepciones. el cual es exclusivo para aquellos medicamentos que presentan una forma farmacéutica para uso por vía oral, además, otro de los requisitos es que las presentaciones de estos medicamentos deben estar en forma sólida para obviar los estudios de bioequivalencia o ensayos *in vivo*.

Laosa, Guerra, López, Mosquera y Frías (2009) y Placencia (2010) comentan cual es la percepción de los países desarrollados como los EEUU y en Europa sobre la bioexención en un número limitado de fármacos que puedan demostrar la equivalencia únicamente mediante pruebas *in vitro*, sin embargo, aclaran que estos métodos son muy exigentes y, a pesar de los altos costos de los estudios de bioequivalencia en algunos países se prefieren sobre la exención.

Placencia (2010) señala “...los costos de los ensayos de bioequivalencia son muy altos y los criterios éticos de su realización implican un nivel de organización de alta complejidad, por lo que en países desarrollados como EE. UU han ampliado las bioexenciones” (p. 92).

Como se observa las opiniones de los países desarrollados respecto a la exoneración de los estudios *in vivo* se encuentran divididas, porque, a pesar de presentar ventajas como la disminución de los precios y de logística en cuanto a la realización de pruebas en seres humanos, sin embargo, muchos aun prefieren realizar ambos estudios para obtener la certificación de equivalencia terapéutica.

Perfiles de disolución comparativos como herramienta usada en la bioexención

Carrión, González, Olivera y Correa (1999), Medina (2009) y Pereira (2015) señalan sobre la utilidad de los estudios *in vitro* como prueba físico-química en la determinación del proceso biofarmacéutico de liberación del principio activo de la forma de dosificación, por lo tanto, su aplicación en los ensayos de biodisponibilidad y bioequivalencia, así mismo, en las pruebas de control de calidad de los productos farmacéuticos de uso oral.

Carrión, González, Olivera y Correa (1999) mencionan:

El estudio de disolución *in vitro* no puede sustituir al estudio de bioequivalencia, hasta tanto no sea relacionado con datos *in vivo*. Esto quiere decir que es un error dar por sentado la bioequivalencia entre 2 formulaciones, solo por la similitud encontrada en los perfiles de disolución *in vitro* (p. 138)

Se observa que para el siglo pasado el proceso de bioexención no era considerada una opción científicamente aceptable, por lo tanto, los autores antes mencionados plantean otra opción que es la correlación de los parámetros *in vitro-in vivo*, la cual hace una relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de entrada *in vivo*.

Pereira (2015) aporta "...es importante aclarar que, por lo general, los estudios *in vitro* son complementarios, que por sí solos no garantizan que un medicamento sea equivalente terapéutico con un producto de referencia" (p. 21).

Según algunos autores como Pereira este tipo de ensayos *in vitro* en la mayoría de los casos se utilizan como una parte y no un todo de los análisis, los cuales se integran a los estudios *in vivo* y permiten determinar la equivalencia; sin embargo, no ejerce una opinión tan cerrada sobre la aplicación de los perfiles de disolución comparativos de forma individual en la certificación de la bioequivalencia como si lo hacen Carrión, González, Olivera y Correa.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y la bioexención de estudios *in vivo*

Bavestrello (2003), Medina (2009), Saavedra (2010), Placencia (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015) hacen referencia del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) como una herramienta de referencia para clasificar los principios activos de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas, lo que a su vez permite a los laboratorios justificar las solicitudes para desarrollar un proceso de bioexención.

Según Placencia (2010) y Di Maio y Moreale (2012) es hasta el año 2000 que la FDA publica el documento titulado "Excepción de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas farmacéuticas orales solidas de liberación inmediata", el cual se fundamenta en el SCB, según Pereira (2015) este sistema fue planteado para el año de 1995. Además, estos mismos tres artículos indican que la clasificación de los principios activos se da en cuatro categorías las cuales son Clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad), Clase 2 (baja solubilidad y alta permeabilidad), Clase 3 (alta solubilidad y baja permeabilidad) y Clase 4 (baja solubilidad y baja permeabilidad).

Este sistema se basa en tres factores principales que son los encargados de delimitar las propiedades de velocidad y el grado de absorción que presenta el fármaco a partir de la forma de dosificación que lo contiene, estos factores son la solubilidad acuosa, la permeabilidad intestinal y la disolución del producto farmacéutico.

Bavestrello (2003), Medina (2009), Saavedra (2010), Di Maio y Moreale (2012) y Pereira (2015) reconocen que para optar por la bioexención un principio activo debe ubicarse en la clase

I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, por lo tanto, estos fármacos para probar la equivalencia terapéutica no necesitan de estudios *in vivo*.

Sin embargo, existen algunos principios activos que a pesar de encontrarse en las clases II y III pueden solicitar la exención siempre y cuando cumplan con ciertas características que se relacionan con la rapidez de disolución de los fármacos.

Bavestrello (2003) indica “sistema de clasificación biofarmacéutico simplifica los estudios pues se realizan *in vitro*, sin requerir estudios en humanos por lo que son de menor costo y de mayor rapidez” (p. 38).

El aspecto económico realmente es un punto importante a considerar pues si existe la posibilidad de solicitar una bioexención el lapso para comercializar el producto es menor que para aquellos productos que si deben presentar los estudios de bioequivalencia *in vivo*, por lo tanto, la recuperación de la inversión se obtiene con más prontitud, otra ventaja sería que el laboratorio pueda ofrecer un producto asequible para la ciudadanía.

Casos en los que se requieren solo estudios *in vitro*

Bavestrello (2003), Medina (2009) y Placencia (2010) son los autores de las investigaciones consultadas que exponen sobre las situaciones en las cuales no son necesarias las presentaciones de los estudios *in vivo*.

Según Bavestrello (2003) son aquellas formulaciones de liberación inmediata y de uso oral cuyo principio activo no tenga un margen terapéutico estrecho, con un metabolismo de primer paso menor al 70%, perteneciente a la Clase I del SCB, con cinética lineal y que los excipientes no alteren esa cinética (p. 40).

Por su parte, Medina (2009) define cuatro situaciones en las que el ensayo de disolución puede utilizarse como prueba de Bioequivalencia *in vitro*, al igual que establece Bavestrello (2003) corresponder a la Clase I del SCB, cuando existe una correlación *in vitro-in vivo* validada, aquellos que ya han demostrado bioequivalencia en una dosis (mayor) y que en otras potencias la formulación es proporcional, por último, los productos con cambios en la formulación luego de su aprobación de intercambiabilidad (pp. 11-12).

De acuerdo con lo anterior, son varios los aspectos por considerar y analizar para evitar la presentación de los estudios *in vivo*, esto básicamente se apega al tipo de principio activo y excipientes, a las concentraciones que presente el mismo y al SCB.

Consideraciones de la FDA, EMA y Ministerio de Salud de Costa Rica respecto a las bioexenciones

Medina (2009) y Placencia (2010) son los autores de los artículos estudiados que se refieren a la opinión de la EMA (European Medicines Agency) y de la FDA (Food and Drug Administration) sobre la bioexención y los parámetros que ellos han establecido como requisitos para desarrollar estos procesos.

Según Placencia (2010) en la EMA se han generado debates sobre la implementación o no de las bioexenciones debido a que ciertos estudios *in vitro* no demuestran la bioequivalencia, es decir, no son una prueba fehaciente para ser considerados como intercambiables, también, indican que, por su parte, la FDA aprueba bajo ciertas condiciones y características del producto utilizar un enfoque *in vitro* para documentar la bioequivalencia en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (pp. 12-93).

A continuación, se presenta la Tabla 8 en la cual se resumen datos de relevancia sobre algunos requisitos que solicitan importantes agencias de medicamentos a nivel internacional como lo son FDA y EMA para la bioexención de los estudios *in vivo*; así mismo, se adjunta lo que dicta la legislación en Costa Rica sobre este tema.

Inicialmente, se presentan las características tanto del principio activo como de la forma farmacéutica que lo contiene, para FDA y EMA existen grandes similitudes en estas propiedades, presentan la misma cantidad de requisitos; sin embargo, la primera de ellas solicita un mayor grado de especificaciones en este punto, en cuanto a la forma farmacéutica ambas se basan principalmente en los excipientes y sus rasgos.

Según el Poder Ejecutivo de Costa Rica (2005), por medio del Ministerio de Salud de Costa Rica este puede obviar el requisito de bioequivalencia para aquellos productos con potencias menores al producto que previamente ha demostrado la bioequivalencia *in vivo* o a través del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, las características que debe presentar el producto son poco específicas y en menor cantidad que las requeridas por las otras dos agencias.

En relación con las condiciones particulares del ensayo tanto EMA como FDA delimita cuál es el rango determinado de pH para los tres medios en los que deben desarrollarse las pruebas para que se mantengan en los niveles se considera como fisiológicos y la temperatura que concuerde con este aspecto, además, indica que debe demostrarse la similitud en los perfiles de disolución del producto genérico y el innovador por medio de fórmulas aceptadas por la comunidad científica para este caso, por ejemplo, f2 o factor de similitud debe cumplir para cada uno de ellos.

De acuerdo con los datos obtenidos de la revisión bibliográfica se encuentra un vacío legal en este aspecto a nivel nacional por la falta de información de la manera en que deben realizarse esos ensayos no aportan como si lo hace la EMA y FDA las condiciones bajo las cuales corresponde ejecutar el estudio *in vitro* en caso que se plantee una exención de los ensayos *in vivo*.

El Poder Ejecutivo de Costa Rica (2005) indica que existen otras situaciones en las que el Ministerio puede obviar el requisito de bioequivalencia y los laboratorios pueden solicitar la exención, estos casos se refieren fundamentan en las características de la forma farmacéutica, por ejemplo, soluciones y la vía de administración, por ejemplo, la parenteral u oftálmica, es importante aclarar que estos no son por el método de bioexención.

En la Tabla 9 se resumen los principios activos que se encuentran en la lista de priorizado para presentar bioequivalencia pero que por las razones antes mencionadas se puede obviar, sin embargo, en la actualidad no existe un documento por parte del MINSA de carácter público que permita verificar cuáles son los principios activos o productos pueden optar por la bioexención.

Tabla 8. Condiciones para solicitar una bioexención según European Medicines Agency, Food and Drug Administration y Ministerio de Salud de Costa Rica.

Condiciones para solicitar una bioexención según European Medicines Agency, Food and Drug Administration y Ministerio de Salud de Costa Rica.			
Requisitos	EMA	FDA	MINSA
Características del producto farmacéutico	<p>Del principio activo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -No tener índice terapéutico estrecho - Farmacocinética lineal -Efecto de primer paso menor del 70% -Altamente soluble en agua en pH fisiológico (1 – 8) a 37 °C -Altamente permeable en el intestino (mayor al 80%). <p>De la forma farmacéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Excipientes sin impacto significativo en la farmacocinética del principio activo. -Liberación del principio activo es rápida en buffers de pH fisiológico (pH 1 – 8) a 37 °C. -Presentar liberación inmediata de acción sistémica. 	<p>Del principio activo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Altamente soluble -Altamente permeable >80% -Rápida disolución (>85%/ 30 min) en pH fisiológico -No tener índice terapéutico estrecho -Estabilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal asegurado (>95% / 3 h) <p>De la forma farmacéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Los excipientes deben estar establecidos (como los usados en formas de liberación inmediata ya aprobadas) y no ser problemáticos. -Los excipientes no deben afectar la disolución del principio activo, la permeabilidad intestinal, el tiempo de tránsito gastrointestinal y el metabolismo del fármaco. -Presentar liberación inmediata de acción sistémica. 	<p>Del principio activo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Principios activos que poseen una relación lineal de sus parámetros de biodisponibilidad dentro del rango de dosis terapéuticas. -Producto de concentración menor que el producto que previamente ha demostrado la bioequivalencia in vivo. <p>De la forma farmacéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Producto farmacéutico para uso oral, con forma sólida y de liberación inmediata. -Posee igual forma farmacéutica y es producido con igual origen, fabricante y titular con respecto a otro aprobado con estudios de bioequivalencia in vivo. -No posee cubierta entérica o liberación modificada.
Condiciones del ensayo in vitro	<ul style="list-style-type: none"> -Perfiles de disolución deben ser “similares” a los del producto de referencia. -El ensayo se debe de realizar el rango de pH fisiológico (pH 1.3, 4.6 y 6.8). -Resultados se debe comparar las curvas de disolución por medio de la ecuación f2. 	<ul style="list-style-type: none"> - El estudio in vitro se debe realizar a pH fisiológico de 1.2, 4.5 y 6.8 a 37 °C -Comprobar la similaridad de los perfiles de disolución del genérico y el innovador. -No se deben realizar estos ensayos en productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral (tabletas sublinguales o bucales). 	<ul style="list-style-type: none"> - Aplicar la excepción de estudios in vivo basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. -Demostrar que no existen diferencias significativas según los resultados de un estudio comparativo de perfiles de disolución.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 9. Producto Multiorigen candidato a solicitar al Ministerio de Salud de Costa Rica la exención de pruebas *in vivo*.

Producto Multiorigen candidato a solicitar al Ministerio de Salud de Costa Rica la exención de pruebas <i>in vivo</i>		
Principio activo	Forma farmacéutica	Potencia
Amiodarona	Solución inyectable	150 mg/3 ml
Ciclosporina	Solución oftálmica	1 mg/ml
Digoxina	Solución oral	0,.05 mg / ml
	Solución inyectable	0,.25 mg / ml
Fenitoína	Solución inyectable	50 mg/ml
Haloperidol	Solución en gotas	2 mg / ml
	Solución inyectable	50 mg / ml
	Solución inyectable	5 mg / ml
Lamivudina	Solución oral	10 mg /ml
Lopinavir + ritonavir	Solución oral	Lopinavir 80 mg + ritonavir 20 mg / ml
Valproato de sodio	Solución Oral	250 mg / 5 ml
	Solución Inyectable	500 mg / 5 ml
	Solución Oral	200 mg / ml
Verapamilo	Solución Inyectable	5 mg / 2 ml
Zidovudina	Solución Oral	50 mg / ml
	Solución Inyectable	10 mg / ml

Fuente: Elaboración propia.

Requisitos que solicita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) de México para que un producto medicamentoso obtenga el certificado de intercambiabilidad con respecto a los requisitos que exige el Ministerio de Salud de Costa Rica

México, país que corresponde geográficamente a América del Norte, cuenta con una institución que presenta dependencia federal al gobierno de dicho país llamada Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, la cual es la autoridad encargada de velar por la certificación de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad en los productos farmacéuticos que así lo ameriten y, en Costa Rica, el encargado es el Ministerio de Salud.

De las investigaciones consultadas únicamente tres, es decir, el 20% de los artículos informan sobre la situación legislativa o reglamentaria de ambos países en el tema de bioequivalencia, los autores de estos estudios son Moreno (2004), Placencia (2010) y Pereira (2015), sin embargo, Lara y Vindas (2010) y Rodríguez y Zúñiga (2014) también aportan sobre las leyes existentes en Costa Rica sobre intercambiabilidad de productos farmacéuticos.

Según Moreno (2004) la legislación en México se basa en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en las Buenas Prácticas Clínicas y en la Norma Oficial Mexicana, NOM-177-SSAI-19983, Costa Rica presenta sustento jurídico en la Constitución Política, La Ley General de la Administración Pública, la Ley General de Salud N° 5 395, el Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos N° 28466-S (p. 253).

En la actualidad, se encuentran vigentes en México la NOM-177-SSA1-2013, la cual fue publicada en el año 2013 en el diario oficial de esa nación, en el caso de Costa Rica que la norma en la cual se rige es el Decreto N° 32 470-S titulado “Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica”.

Placencia (2010) menciona “...la reglamentación en BE ya ha sido implementada en estos países con diversos grados de exigencia, tal es el caso de México que comienza su implementación y vigencia en el año 2000, Costa Rica en 2004” (p. 2).

México es uno de los países pioneros en el desarrollo de los estudios de bioequivalencia en Latinoamérica trabajando desde años anteriores en la formulación de dichas leyes, por su

parte, Costa Rica figura entre los países que se vincularon de forma legislativa en equivalencia terapéutica hasta mediados de la primera década del siglo XXI y entre los últimos países en la región en agregar información al marco jurídico sobre dicho tema son Perú, Paraguay y Chile.

El mismo autor señala que en México el gasto por concepto de medicamentos representa de forma aproximada el 21% del gasto total en salud lo que representa 14 mil 400 millones de dólares para el año 2004 y que al compararlo con otros países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) este supera en monto económico al resto de naciones (p.68)

Pereira (2015) indica que el monto por compra de medicamentos en la CCSS para el año 2011 es cercano a los \$198 millones de dólares (p.20).

Lo anterior demuestra que en ambos países existe un alto gasto de los recursos monetarios del gobierno para la adquisición de medicamentos, por lo tanto, existe la necesidad del cumplimiento de leyes estrictas que le permita a las instituciones del Estado comprar fármacos multiorigen que hayan demostrado equivalencia terapéutica e intercambiabilidad para así disminuir los gastos y, a su vez, ofrecer productos farmacéuticos seguros, eficaces y de calidad.

Pereira (2015) indica:

La legislación no permitía entonces la realización de estos estudios en Costa Rica. Dada esta situación con los estudios *in vivo*, los fabricantes de medicamentos nacionales han recurrido a otros países para subsanar esta deficiencia en la legislación y que afecta o afectaba hasta hace muy poco tiempo la oferta de los laboratorios de ensayo costarricense que brindan estos servicios. Algunos de estos países son México, Argentina, Colombia, España e India (p. 25).

Como se evidencia en la cita anterior, los laboratorios farmacéuticos de origen nacional confían en el marco legislativo que rige los procesos en los ensayos de bioequivalencia *in vivo* en países como México, debido a la falta de normativas en Costa Rica para el desarrollo permitido de dichas pruebas.

Tabla 10. Comparación de las disposiciones generales y de los ensayos in vitro solicitados por el COFEPRIS y el Ministerio de Salud de Costa Rica para certificar a los productos farmacéuticos con equivalencia terapéutica e intercambiabilidad.

Comparación de las disposiciones generales y de los ensayos in vitro solicitados por el COFEPRIS y el MINSA para certificar a los productos farmacéuticos con equivalencia terapéutica e intercambiabilidad		
Requisitos	COFEPRIS	MINSA
Aspectos generales para el certificado de bioequivalencia	Las pruebas deberán realizarse por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana.	La legislación en Costa Rica no indica donde ni quienes deben realizar los ensayos.
	Los ensayos se deben realizar con un lote de producción que cuente con un certificado de análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.	Presentar certificado de análisis del producto de referencia y el producto propuesto
	Producto de referencia será el indicado por la autoridad sanitaria y deberá ser adquirido en su envase original y con copia de factura de compra.	El Ministerio seleccionará el producto de referencia y la copia de la factura es necesaria en caso de desalmacenaje.
	Cuando no se comercialice el medicamento de referencia, se podrá utilizar otro medicamento de referencia así reconocido a nivel internacional, pero debe cumplir con el protocolo autorizado por la COFEPRIS.	Cuando el producto de referencia nacional deje de ser comercializado en el país, el Ministerio podrá elegir uno nuevo entre aquellos productos equivalentes terapéuticos al mismo
	Cuando el medicamento de prueba contenga más de un fármaco de efecto sistémico, realizar la prueba de intercambiabilidad para cada uno de ellos.	No se especifica en el marco legislativo
	El medicamento de prueba y de referencia deben tener una fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en el estudio clínico, de tal manera que su vigencia abarque toda la duración del estudio	Al medicamento de prueba y de referencia se deben presentar la fecha de caducidad únicamente en el informe final
	Los medicamentos de prueba y de referencia deben contar con un certificado de análisis en el que se señalen las pruebas de control de calidad realizadas, según los métodos descritos en la FEUM o en farmacopeas reconocidas internacionalmente	No se indica en la legislación de Costa Rica
	Las conclusiones de la prueba de intercambiabilidad sólo son válidas para los lotes subsecuentes del medicamento de prueba que incluyan la validación del proceso de producción y no presenten cambios en la formulación o manufactura	El certificado de intercambiabilidad podrá quedar sin efecto si existen cambios asociados al producto que según la Guía de cambios post registro, requieran presentar nueva documentación para demostrar la equivalencia terapéutica según la normativa vigente
Exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones	El principio activo se encuentra en la misma proporción entre las diferentes concentraciones.	Solo se debe indicar que es un producto de concentración menor por forma dosificada que el producto que previamente ha demostrado la bioequivalencia in vivo.
	El perfil de disolución es similar entre el medicamento bioequivalente y el medicamento con la concentración a exentar, mismo que deberá ser realizado por un Tercero Autorizado.	Demuestra que no existen diferencias significativas con respecto al producto aprobado mediante la presentación de los resultados de un estudio comparativo de perfiles de disolución

	Deberá presentar la evidencia científica suficiente, para demostrar que el medicamento presenta una farmacocinética lineal	Contiene principios activos que poseen una relación lineal de sus parámetros de biodisponibilidad
	Los procesos de fabricación estén validados	Presentar un informe de la validación del procedimiento analítico
Criterios y requisitos de los perfiles de disolución	El equipo debe cumplir con las especificaciones descritas la edición vigente de la FEUM	Aparato de disolución que se utilice debe cumplir con las especificaciones y requerimientos establecidos en el capítulo <711> de la USP (6) y estar calificado y calibrado
	El estudio del perfil de disolución se debe registrar en un protocolo antes de su realización	No se indica
	Cuando se especifiquen estudios de perfiles de disolución en tres medios se llevarán a cabo con el aparato I (canasta) a 100 rpm o el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 mL de los medios.	100 r. p. m. si se utiliza el aparato I y 75 r. p. m. si se utiliza el aparato II empleando un volumen de 900 mL
	Los medios: -Solución 0.1 N de ácido clorhídrico pH 1.2 o fluido gástrico simulado sin enzima. -Solución reguladora pH 4.5. -Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.	Los medios de disolución: -Solución de HCl a pH 1,2. Preparado de acuerdo a las especificaciones de la USP para fluido gástrico simulado sin enzimas. -Solución amortiguadora de acetato a pH 4,5. Preparado de acuerdo con la USP. -Solución amortiguadora de fosfato a pH 6,8. Preparado de acuerdo a las especificaciones de la USP para fluido intestinal simulado sin enzimas
	Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo	Número de unidades a evaluar: 12 y los tiempos de muestreo en formas dosificadas de liberación inmediata 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos
	El volumen extraído puede o no reemplazarse; cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución.	No se indica
	En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.	No se especifica

Fuente: Elaboración propia.

La Secretaría de Salud de México (2013) contempla en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 las pruebas y procedimientos necesarios para demostrar que un medicamento es intercambiable, específicamente se evalúan los requisitos para las pruebas de disolución, las pruebas de bioequivalencia en humanos y el análisis de las muestras biológicas: así mismo, los criterios y requisitos para los Terceros Autorizados que realicen los estudios de intercambiabilidad.

En Costa Rica estas disposiciones se encuentran en tres documentos, los cuales son la Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos, el Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica y el Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI) con formulaciones orales.

En la Tabla 10 se realiza una comparación de los requisitos solicitados por MINSA y el COFEPRIS en tres puntos en primer lugar los aspectos generales para obtener el certificado de bioequivalencia, luego la exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones, por último, los criterios y requisitos en las pruebas de los perfiles de disolución.

Se observa como existen varios puntos que en la legislación vigente en Costa Rica que no se describen, por ejemplo, para COFEPRIS se encuentra especificado que únicamente los terceros autorizados son los encargados de realizar estos ensayos en territorio mexicano y por sus ciudadanos y para recibir este consentimiento deben cumplir con gran cantidad de requisitos que se encuentran ampliamente especificados en la normativa, sin embargo, en el Decreto 32 470-S no se define claramente quienes pueden elaborar estos estudios, únicamente señala que deben presentar certificaciones que cumple con la Buenas Prácticas de Laboratorio y con la normativa de la Conferencia Internacional de Armonización, pueden ser laboratorios nacionales e internacionales.

Como el caso anterior, existen varias situaciones que no se encuentran delimitadas en el marco legislativo de Costa Rica, es importante incluirlos con el objetivo de lograr un desarrollo más estandarizado de los procedimientos de bioequivalencia, como la completa normativa que rige en México sobre la intercambiabilidad de medicamentos, pues al comparar los reglamentos, guías, normativas que competen se observa una significativa deficiencia en la legislación de Costa Rica.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se desarrollan las principales conclusiones obtenidas a partir de las investigaciones consultadas específicamente de datos como los procedimientos para el registro de medicamentos, pruebas de bioequivalencia, procesos de bioexención, entre otros, los cuales fueron sometidos a un análisis respectivo, así mismo, se plantean las recomendaciones derivadas de este proyecto.

En Costa Rica el Ministerio de Salud quien es la autoridad sanitaria encargada en el país de velar por el cumplimiento de las normativas existentes en materia de medicamentos, hasta el año 2017 ha adjudicado con el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad a 45 productos medicamentos de 23 ingredientes activos diferentes los cuales se encuentran incluidos en la lista de principios activos priorizados conformada por 49 fármacos, los cuales son seleccionados por el riesgo a nivel sanitario que puedan presentar, en la actualidad de los restantes 26 principios activos del listado no se encuentra establecido ante el MINSA ningún producto que tenga la certificación de intercambiabilidad.

Los principios activos que tienen productos farmacéuticos con certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad hasta el presente año son Abacavir, Efavirenz, Lamivudina, Lopinavir, Ritonavir, Zidovudina, Nevirapina, Azatioprina, Capecitabina, Imatinib, Micofenolato de mofetilo, Tacrolimus, Letrozol, Carbamazepina, Lamotrigina, Carvedilol, Digoxina, Verapamilo clorhidrato, Clopidogrel, Warfarina, Haloperidol, Irbesartan y Levodopa/Carbidopa anhidra.

El principal reglamento que rige el tema de equivalencia terapéutica en Costa Rica data del año 2005 este se titula “Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica” existen decretos ejecutivos que reforman esta legislación, sin embargo, se observan importantes vacíos legales, sobre todo, en aspectos como el desarrollo de los ensayos *in vivo* utilizados como herramienta para otorgar la equivalencia terapéutica en el territorio nacional, además, la falta de especificaciones en este reglamento para la ejecución de estos.

El Ministerio de Salud de Costa Rica se basa en tres documentos para el registro sanitario o renovación del permiso en medicamentos multiorigen que requieren presentar estudios de bioequivalencia los cuales son: el Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad

de medicamentos, el Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica y la Guía Técnica para la Aplicación de Cambios Post-Registro en Medicamentos con Equivalencia Terapéutica, en estos se encuentran los requisitos y la forma en la que se debe presentar esa información.

La CCSS es la entidad encargada de velar por los servicios de salud públicos en Costa Rica, por la autoridad que se le ha otorgado legalmente debe hacer un uso racional de los recursos económicos del sistema sanitario; por lo tanto, ha implementado la estrategia de compra de medicamentos con certificado de equivalencia terapéutica, específicamente, según el método de adquisición de medicamentos por precalificación existe un listado con nueve principios activos (Micofenolato de mofetilo, Tacrolimus, Carvedilol, Abacavir, Clopidogrel, Warfarina, Lamotrigina, Carbamazepina y Levodopa/Carbidopa anhidra) de los cuales siete son productos multiorigen con equivalencia terapéutica y dos son productos originales.

De los 45 productos que de acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica cuentan con el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad, hasta el presente año, solamente 31 se encuentran registrados ante este ministerio, sin embargo, seis presentan el permiso sanitario vencido según el reporte consolidado de medicamentos; por lo tanto, es de gran importancia que los profesionales de la salud conozcan que en la actualidad únicamente 25 productos cuentan con toda la documentación necesarias para su comercialización en este país en condición vigente.

Al relacionar las normas que rigen a las principales agencias de medicamentos de EE.UU. y Europa con los reglamentos del Ministerio de Salud de Costa Rica respecto al proceso de bioexención, se concluye que existe un déficit en las fuentes de información legales sobre las condiciones en las que se deben desarrollar los ensayos *in vitro* para los casos en los que se plantee una exención de los ensayos *in vivo* en los reglamentos de Costa Rica pues la EMA y FDA si especifican y coinciden con los requisitos para ejecutar estas pruebas.

Al comparar los requerimientos que solicita la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para que un producto medicamentoso obtenga el certificado de intercambiabilidad con respecto a los requisitos que exige el Ministerio de Salud de Costa Rica para este mismo motivo, se concluye que muchos de los aspectos considerados por la autoridad mexicana para el óptimo desarrollo de las pruebas de bioequivalencia en la legislación vigente de

este país no se delimitan o describen, es decir, se da la libertad en algunos casos para adaptar las leyes y reglamentos a conveniencia de los laboratorios fabricantes.

Recomendaciones

A la autoridad sanitaria en este caso al Ministerio de Salud de Costa Rica se le sugiere realizar motivar actualizaciones al Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica, el cual se publicó desde el año 2005 y a las guías o formularios que se derivan de este para poner a disposición de los interesados leyes que se encuentren a nivel semejante de las autoridades de países desarrollados, además, de facilitar la información de forma unificada para una mejor comprensión de las disposiciones legales.

A los laboratorios farmacéuticos que sean fabricantes de productos multiorigen que tengan en su lista de formulaciones principios activos que requieren presentar los estudios de bioequivalencia para ser considerados equivalentes terapéuticos se recomienda realizar estos ensayos para adquirir la certificación que lo acredita como intercambiable con el producto innovador para así permitirle a los consumidores la compra de productos farmacéuticos de la misma calidad, eficacia y seguridad que el original pero a un menor precio, así mismo, la ventaja para los laboratorios es poder competir por licitaciones de instituciones de salud pública como CCSS la cual es el principal consumidor de medicamentos en Costa Rica.

Al personal de la salud tanto los médicos en su labor de prescripción como a los farmacéuticos en la función de dispensación de medicamentos se sugiere que ambos se mantengan actualizados en el conocimiento de la lista de productos que se encuentran certificados con equivalencia terapéutica e intercambiabilidad para que en el ejercicio de la profesión puedan ofrecer el mejor tratamiento para el paciente, además, buscar que el mismo se adecue a su condición fisiopatológica primeramente, pero, a su vez, a la condición socioeconómica del individuo para mediar de forma positiva en el proceso de salud- enfermedad.

A futuro se recomienda al Poder Ejecutivo de Costa Rica crear leyes que guíen el proceso de registro de medicamentos que requieren demostrar mediante estudios de bioequivalencia la equivalencia terapéutica para aquellos productos de forma farmacéutica sólidas que presentan una liberación modificada de sus componentes activos.

REFERENCIAS

- Bavestrello, L. (2003). Bioequivalencia: ¿Debemos exigirla? Revista Chilena de Infectología. Recuperado de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100006
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2013). Condiciones específicas para la adquisición de medicamento que deben comprobar bioequivalencia. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de <http://www.ccss.sa.cr/normativa>
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2014a). Lista Oficial de Medicamentos. Recuperado de <http://www.ccss.sa.cr/lom>
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2014b). Listado de medicamentos que requieren requisito de bioequivalencia en la Institución. Recuperado de <http://www.pgrweb.go.cr/DOCS/NORMAS/1/NOVIGEN/A/2000-2009/2005-2009/2009/104B6/DCBB5.HTML>
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2016a). Guía para el registro precalificado de medicamentos, materias primas, reactivos, envases y material de acondicionamiento. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de <http://www.ccss.sa.cr/tramites?t=47>
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2016b). Precalificación técnica de medicamentos procedimiento para proveedores. Recuperado de <http://www.ccss.sa.cr/normativa?pagina=2>
- Carrión, D, González, C; Olivera, L y Correa, A. (1999). Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I. Revista Cubana de Farmacia. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151999000200010
- Claudio, A. (2016). Medicamentos genéricos, genéricos intercambiables, innovadores y el efecto terapéutico según la OMS y la legislación peruana. Revista In Crescendo. Recuperado de <http://revistas.uladech.edu.pe/index.php/increscendo-salud/article/view/1191/1033>
- Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos. (2007). Principios Activos Contenidos en Medicamentos Multiorigen que Deben Demostrar su Bioequivalencia. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco->

[regulatorio/985-resolucion-cti-001-07-lista-priorizada-de-principios-activos-de-medicamentos-multiorigen/file](#)

Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos. (2008). Actualización de la lista de principios activos contenidos en medicamentos multiorigen que deben presentar bioequivalencia. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/cti5551208_19122008_principiosactivos2009.pdf

Corte, J; Espín, M y Rojo, J. (2012). Implicaciones de la implantación de un programa de intercambio terapéutico. Valoración tras dos años de vigencia. Revista En profundidad. Recuperado de <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=6844420a-416d-4d2a-a831-88081b64127b%40sessionmgr101>

Delgado, O; Puigventós, F; Pinteño, M y Ventayol, P. (2007). Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Revista Medicina Clínica. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-equivalencia-terapeutica-concepto-niveles-evidencia-13113299>

Di Maio, R. y Moreale, J. (2012). Entendiendo los estudios de bioequivalencia. Revista de Biomedicina. Recuperado de http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf

Doménech, J.; Martínez, J. y Peraire, C. (2013). Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I. España: Editorial Síntesis.

Food and Drug Administration (1997). Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Recuperación <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>

Food and Drug Administration (2017). Approved Drug products with therapeutic equivalence evaluations. Edición 37. Recuperado de <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/ucm071436.pdf>

- González, C.; Sánchez, C. y Orta, S. (2004). Experiencia cubana en estudios de bioequivalencia: intercambiabilidad terapéutica de genéricos. *Revista Cubana de Farmacia*. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152004000100010
- Hernández, R.; Fernández, C. y Batista, P. (2006). *Metodología de la investigación*. Cuarta Edición. México: McGraw-Hill. Recuperado de https://investigar1.files.wordpress.com/2010/05/1033525612-mtis_sampieri_unidad_1-1.pdf
- Laosa, O; Guerra, P; López, J; Mosquera, B y Frías, J. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. *Revista Peruana de medicina experimental y salud pública*. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>
- Lara, J. y Vindas, A. (2010). Marco científico legal para la instauración de un laboratorio de bioequivalencia en Costa Rica (Tesis de licenciatura). Universidad de Iberoamérica. Costa Rica.
- Medina, A. (2009). Bioexenciones y estudios de bioequivalencia In Vitro. *Revista electrónica del Centro de la Ciencia y la Investigación farmacéutica*. Recuperado de <http://www.clinicaces.com/userfiles/Magazine-CECIF-No%20-5-Feb-Mar-2009.pdf>
- Meléndez, L. (19, 01, 2012). Asuntos regulatorios qué significa se run profesional en asuntos regulatorios (conceptos generales). Recuperado de <https://es.slideshare.net/LuisMMelendez/asuntos-regulatorios-que-significa>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2008a). Circular DRC-785-07-08. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/2463-circular-drc-785-07-08-certificacion-de-bioequivalencia/file>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2008b). Decreto DRC-560-08. *Diario Oficial La Gaceta*. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/987-resolucion-drc-560-08-lista-de-productos-de-referencia-para-formulaciones-orales-solidas/file>

- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2009). Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/guias-oficiales/2173-guia-tecnica-para-la-presentacion-y-evaluacion-de-los-estudios-de-perfiles-de-disolucion-comparativos/file>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2011). Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI) con formulaciones orales. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/formularios-e-instructivo>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2012a). Comunicado oficial DAC-400-2012. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/circulares-y-notas-informativas/2168-circular-dac-400-2012-instrumentos-para-presentar-los-estudios-de-bioequivalencia-agosto-2012/file>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2012b). Dossier de bioequivalencia instructivo para la presentación y verificación de contenidos. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/formularios-e-instructivos>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2013a). Actualiza Lista de Principios Activos de Medicamentos Multiorigen. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=75596&nValor3=93850¶m2=1&strTipM=TC&IRresultado=3&strSim=simp
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2013b). Guía Técnica para la Aplicación de Cambios Post-Registro en Medicamentos con Equivalencia Terapéutica. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/guias-oficiales/2172-guia-tecnica-para-la-aplicacion-de-cambios-postregistro-de-medicamentos-con-equivalencia-terapeutica/file>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2013c). Traducción de resultados bioanalíticos, estadísticos y farmacocinéticos generados por software comerciales. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/circulares-y-notas-informativas/2170-circular-drpis-129-03-2013-traducccion-de-resultados-bioanaliticos-estadisticos-y-farmacocineticas-generados-por-software-comerciales-marzo-2013/file>

- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2014). Actualización de Listado priorizado de Principios Activos de medicamentos multiorigen. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/2357-actualizacion-de-lista-de-principios-activos-de-medicamentos-multiorigen/file>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2016). Actualización de listado de priorizado de principios activos con requisitos de estudios de equivalencia terapéutica. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=81760&nValor3=104417&strTipM=TC#up
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2017). DRPIS Reporte Consolidado Medicamentos. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/informacion/productos-registrados>
- Moreno, L. (2004). Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina. Revista Acta Bioethica. Recuperado de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2004000200012
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los productos Farmacéuticos. Washington, D.C. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22162es/s22162es.pdf>
- Padrón, A; Jiménez, N; Calero, J; González, C; Correa, A; Olivera, L y Díaz, A. (2009). Bioequivalencia de una formulación cubana de carbamazepina con el producto líder. Revista Cubana de Farmacia. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000100006
- Pereira, Z. (2016). Oferta y demanda de estudios de equivalencia terapéutica (in vitro e in vivo) de medicamentos en Costa Rica. Revista Tecnología en Marcha. Recuperado de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S037939822016000100018&script=sci_abstract
- Placencia, M. (2010). La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/ multifuente: estudio comparativo en países latinoamericanos (Tesis de maestría).

Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. Recuperado de <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/785>

Poder Ejecutivo de Costa Rica. (2000). Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de medicamentos. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/983-reglamento-de-inscripcion-control-importacion-y-publicidad-de-medicamentos/file>

Poder Ejecutivo de Costa Rica. (2005). Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/marco-regulatorio/984-reglamento-para-registro-sanitario-de-medicamentos-que-requieren-demostrar-equivalencia-terapeutica/file>

Poder Ejecutivo de Costa Rica. (2010). Suspensión de presentación de requisito de estudios de equivalencia in vivo. Diario Oficial La Gaceta. Recuperado de https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/decreto_suspension_in_vivo.pdf

Rodríguez, G. (2017). Presentación de Bioequivalencia. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud/bioequivalencia>

Rodríguez, K. y Zúñiga, M. (2014). Estudio de bioequivalencia química del verapamilo prueba fabricado por Laboratorios Gutis y el producto referencia mediante la realización de perfiles de disolución (Tesis de licenciatura). Universidad de Iberoamérica. Costa Rica.

Saavedra, I. (2010). Estudios de biodisponibilidad para establecer bioequivalencia de medicamentos. Revista Cuadernos Médicos Sociales. Recuperado de [http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=f7c08a70-589e-998a-af08e499ccc5%40sessionmgr101](http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=f7c08a70-58d2-489e-998a-af08e499ccc5%40sessionmgr101)

Saavedra, I. (2012). Bioequivalencia. Revista Chilena de Neuropsiquiatría. Recuperado de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-92272012000400001&script=sci_arttext

Secretaría de Salud de México. (2013). Diario Oficial de la Federación. Recuperado de http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013

Shargel, L.; Wu-Pong, S. y Yu, A. (2012). Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. Estados Unidos:McGraw-Hill

Takeda (2012). Registro de medicamento. Recuperado de <http://www.takeda.es/0030-investigacion/3020-desarrollo/3020-0010-registro/>

APÉNDICES

Apéndice A. Listado oficial acumulado de principios activos priorizados



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN DE REGULACION DE PRODUCTOS DE INTERES SANITARIO
Calle 16, Ave 6 y 8. Edificio Norte, 2do Piso, San José, Costa Rica.
Tel.: 2255 7821 Fax: 2256 4108

LISTADO OFICIAL ACUMULADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS PRIORIZADOS

Fecha Última Actualización: 27/06/2016

Listado de principios activos priorizados contenidos en medicamentos multiorigen que deben cumplir con pruebas de Equivalencia Terapéutica respecto al Producto de Referencia oficial, según el orden de las publicaciones oficiales realizadas por el Ministerio de Salud sobre su marco regulatorio y de aplicación:

Nº	Principio Activo (Denominación Común Internacional)	Nº	Principio Activo (Denominación Común Internacional)
1	Carbamazepina	26	Lopinavir
2	Ciclosporina	27	Ácido micofenólico y sus sales
3	Nelfinavir mesilato	28	Nevirapina
4	Ácido Valproico y sus sales	29	Ritonavir
5	Verapamilo clorhidrato	30	Saquinavir
6	Anastrozol	31	Tacrolimus
7	Didanosina	32	Emtricitavina
8	Digoxina	33	Tenofovir
9	Fenitoína	34	Atazanavir
10	Lamotrigina	35	Amiodarona
11	Levodopa – carbidopa	36	Atenolol
12	Levotiroxina	37	Bicalutamida
13	Tamoxifeno	38	Bromocriptina
14	Warfarina	39	Clozapina
15	Zidovudina	40	Fluoxetina
16	Abacavir	41	Haloperidol
17	Azatioprina	42	Irbesartan
18	Capecitabina	43	Leflunomida
19	Carvedilol	44	Primidona
20	Clopidogrel	45	Exemestano
21	Efavirenz	46	Imatimib
22	Estavudina	47	Letrozol
23	Indinavir	48	Sirolimus
24	Isotretinoína	49	Topiramato
25	Lamivudina		

Apéndice B. Listado Acumulado de Productos de Referencia

Principio Activo (Denominación Común Internacional)		
Abacavir	Emtricitabina	Lopinavir
Ácido Valproico (sales de valproato)	Efavirenz	Micofenólico (ácido y sales)
Amiodarona	Estavudina	Nelfinavir mesilato
Anastrozol	Exemestano	Nevirapina
Atazanavir	Fenitoína	Primidona
Atenolol	Fluoxetina	Ritonavir
Azatioprina	Haloperidol	Saquinavir
Bicalutamida	Indinavir	Sirolimus
Bromocriptina	Irbesartan	Tacrolimus
Capecitabina	Isotretinoína	Tamoxifeno
Carbamazepina	Imatinib	Tenofovir
Carvedilol	Lamivudina	Topiramato
Ciclosporina	Lamotrigina	Verapamilo
Clopidogrel	Leflunomida	Warfarina
Clozapina	Letrozol	Zidovudina
Didanosina	Levodopa – carbidopa	
Digoxina	Levotiroxina	

Apéndice C. Productos de Referencia para la Sección N°1

Principio Activo (Denominación Común Internacional)	Nombre comercial del producto de referencia	Forma dosificada	Potencia	Laboratorio Fabricante y país
Nelfinavir	VIRACEPT®	Comprimido recubierto	250 mg	ROCHE FARMA S. A. LEGANES, ESPAÑA.
	VIRACEPT®	Polvo oral	50 mg/gramo de polvo	F. HOFFMANN LA ROCHE S. A., BASILEA, SUIZA.
Carbamazepina	TEGRETOL®	Comprimido	200 mg	NOVARTIS PHARMA S.P.A., MILANO, ITALIA
	TEGRETOL® CR 200	Comprimido de liberación prolongada	200 mg	NOVARTIS PHARMA S.P.A., MILANO, ITALIA.
Ciclosporina	SANDIMMUN NEORAL®	Cápsula	10 mg	R.P. SCHERER, G.M.B.H. Co, K.G. ALEMANIA..
	SANDIMMUN NEORAL®	Cápsula	25 mg	R.P. SCHERER, G.M.B.H. Co, K.G. ALEMANIA..
	SANDIMMUN NEORAL®	Cápsula	50 mg	R.P. SCHERER, G.M.B.H. Co, K.G. ALEMANIA..
	SANDIMMUN NEORAL®	Cápsula	100 mg	R.P. SCHERER, G.M.B.H. Co, K.G. ALEMANIA..
Verapamilo	ISOPTIN®	Comprimido	80 mg	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO S. A. DE C. V., MÉXICO.
	ISOPTIN RETARD®	Comprimido	120 mg	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO S. A. DE C. V., MÉXICO.
	ISOPTIN SR®	Comprimido de liberación prolongada	240 mg	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO S. A. DE C. V., MÉXICO.
Valproato semisódico	EPIVAL®	Tableta con cubierta entérica	250 mg	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO S. A. DE C. V., MÉXICO.
	EPIVAL®	Tableta con cubierta entérica	500 mg	ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO S. A. DE C. V., MÉXICO.
	EPIVAL® ER	Tableta de liberación prolongada	500 mg	ABBOTT PHARMACEUTICALS P. R., PUERTO RICO.

Apéndice D. Productos de Referencia para la Sección N°2

Principio Activo (Denominación Común Internacional)	Nombre comercial del producto de referencia	Forma dosificada	Potencia	Laboratorio Fabricante y país
Didanosina	VIDEX® EC	Cápsula con microgránulos con cubierta entérica para liberación retardada	250 mg	BRISTOL MYERS SQUIBB LABORATORIES CO. ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.
	VIDEX® EC	Cápsula con microgránulos con cubierta entérica para liberación retardada	400 mg	BRISTOL MYERS SQUIBB LABORATORIES CO. ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.
Lamotrigina	LAMICTAL®	Comprimido dispersable / masticable	25 mg	GLAXO OPERATION UK LIMITED, INGLATERRA.
	LAMICTAL®	Comprimido dispersable / masticable	50 mg	GLAXO OPERATION UK LIMITED, INGLATERRA.
	LAMICTAL®	Comprimido dispersable / masticable	100 mg	GLAXO OPERATION UK LIMITED, INGLATERRA.
Levodopa + Carbidopa	SINEMET®	Comprimido	25 mg Carbidopa + 100 mg Levodopa	MERCK SHARP & DOHME S.P.A., ITALIA
	SINEMET® CR	Comprimido	50 mg Carbidopa + 200 mg Levodopa	MERCK SHARP & DOHME S.P.A., ITALIA
Anastrozol	ARIMIDEX®	Tabletas recubiertas	1 mg	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS L.P., ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.
Tamoxifeno	NOLVADEX-D®	Comprimido recubierto	20 mg	ASTRAZENECA U.K. LIMITED, INGLATERRA.
Zidovudina	RETROVIR®	Cápsula	100 mg	GLAXO OPERATIONS U.K. LTD., INGLATERRA
	RETROVIR®	Comprimido	300 mg	SMITH KLINE BEECHAM

		recubierto		PHARMACEUTICALS, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.
Fenitoína	DILANTIN®	Cápsula de liberación prolongada	100 mg	PFIZER PHARMACEUTICALS LLC, PUERTO RICO
	EPAMIN®	Suspensión Oral	125 mg/5ml	W-L LLC, COLOMBIA PARA PFIZER S. A., COLOMBIA
Digoxina	LANOXIN®	Comprimido	0,25 mg	LABORATORIOS GLAXO WELLCOME S. A., BRASIL.
Levotiroxina sódica	EUTIROX®	Tableta	200 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
	EUTIROX®	Tableta	175 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
	EUTIROX®	Tableta	150 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
	EUTIROX®	Tableta	125 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
	EUTIROX®	Tableta	100 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
	EUTIROX®	Tableta	75 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
	EUTIROX®	Tableta	50 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
	EUTIROX®	Tableta	25 mcg	Laboratorios MERCK S. A. de C. V., MÉXICO.
Warfarina	COUMADIN®	Tableta	5 mg	BRISTOL MYERS SQUIBB HOLGINGS PHARMA, PUERTO RICO.
	COUMADIN®	Tableta	1 mg	BRISTOL MYERS SQUIBB HOLGINGS PHARMA, PUERTO RICO.

Apéndice E. Informe final de los estudios *in vivo* e *in vitro*.

Apartados del informe final

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

12. Resultados (sólo para estudios in vivo):

- 12.1. Secuencia y período de la administración por sujeto.
- 12.2. Datos por sujeto y por producto del estudio.
- 12.3. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio.
- 12.4. Curvas individuales, promedio y Tablas.

13. Análisis farmacocinético (sólo para estudios in vivo).

14. Análisis estadístico.

15. Conclusiones.

16. Bibliografía.

17. Anexos:

- 17.1. Informe de la validación del procedimiento analítico.
- 17.2. Cromatogramas individuales (si aplica).
- 17.3. Exámenes de laboratorio clínico, valores de referencia y pruebas específicas (si aplica).
- 17.4. Certificado (s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto que demuestre la equivalencia farmacéutica entre ambos, para ello debe demostrar que éste último:
 - 17.4.1. Contiene el mismo principio activo que el producto de referencia, sin embargo, los excipientes o ingredientes farmacológicamente inactivos pueden variar siempre y cuando éstos no tengan un efecto sobre la seguridad y eficacia del producto.
 - 17.4.2. Es idéntico al producto de referencia en concentración o contenido de principio activo por unidad de dosis, forma farmacéutica y vía de administración.
 - 17.4.3. Cumple con las mismas especificaciones de identidad, concentración, pureza y calidad del producto de referencia.

Apéndice F. Lista de Verificación de Documentos del Dossier

		REPUBLICA DE COSTA RICA MINISTERIO DE SALUD	
Fecha (dd/mm/aa):		N° Consecutivo ¹ :	

LISTA DE VERIFICACIÓN DOCUMENTOS PRESENTADOS CON EL DOSSIER DE BIOEQUIVALENCIA

N° Apartado	Nombre	N° página del foliado del expediente de trámite	Uso Interno* (Marcar con X)		
			C	NC	OBS
1	Portada: Lista de Verificación de Documentos del Dossier.				
2	FOREBI <u>impreso</u> , Lista de Autoverificación y documentos adjuntos.				
3	Formulario(s) de Presentación y Evaluación de los Estudios de Perfiles de Disolución Comparativos (PDC). Incluye la Certificación del Monitor sobre informe final del estudio de PDC**.				
4	Fórmula Cualitativa-Cuantitativa del producto en trámite.				
5	Proyecto de etiquetado e inserto del producto en trámite, ajustados a los del producto de referencia.				
6	Monografía del producto en trámite, ajustado a la del producto de referencia.				
7	Certificado(s) Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). **				
8	Certificado(s) de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). **				
9	Documento de Bioequivalencia en el país de origen.**				
10	Documento del Monitor del Estudio sobre autenticidad del Informe Final del estudio de bioequivalencia.**				
11	Copia de Carta de aprobación del protocolo de bioequivalencia por el Comité de Ética Independiente.**				
12	Certificados de Análisis de los productos (prueba y referencia) con los cuales se realiza el estudio de bioequivalencia.**				
13	Comprobante de Pago de Tasa de Equivalencia Terapéutica.				

USO INTERNO MINISTERIO DE SALUD

* C: completo, NC: no completo. ** Documentos requieren estar legalizados o apostillado según Decreto 32470-S.

Resultado de la verificación de la completitud y legalidad de los contenidos del Dossier de Bioequivalencia presentado, y de conformidad a lo señalado en el Reglamento de Equivalencia Terapéutica vigente y las instrucciones dadas para su presentación, se indica lo siguiente al interesado:

CUMPLE CON LA TOTALIDAD DE DOCUMENTOS. Se recibe para continuar con trámite de evaluación.

NO CUMPLE CON LA TOTALIDAD DE DOCUMENTOS. Se devuelve el Dossier de Bioequivalencia al interesado para su corrección.

Observaciones (Numerar según Apartado):

Nombre Completo del Funcionario

Firma

Nombre Completo del Interesado

Firma de Recibido del Dossier y Lista de Verificación

Fecha (dd/mm/aaaa)

Sello

(Lista de Verificación Original, firmada y sellada como portada de Dossier, entregar al Interesado, copia para control funcionario).

Apéndice G. Lista de Autoverificación de documentos presentados con el FOREBI



REPUBLICA DE COSTA RICA
MINISTERIO DE SALUD

LISTA DE AUTOVERIFICACION DE DOCUMENTOS PRESENTADOS CON EL FOREBI

Nombre del Producto: _____ Forma farmacéutica: _____

Nombre del Estudio de Bioequivalencia: _____

Nº Item	Tipo de documento	Documento solicitado por el FOREBI	Marca con X
1.0	D	FOREBI. Archivo del formulario presentado en forma impresa en el Apartado 2 del Dossier de Bioequivalencia, en formato compatible MS Word 2007.	
3.1.12.1	F	Carta con información de antecedentes de comercialización y seguridad del producto en trámite.*	
3.2.12.1	F	Copia certificada del documento de adquisición de las muestras del Producto de Referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia.*	
4.1.4	D	Protocolo de bioequivalencia, todos sus anexos y enmiendas realizadas. Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
4.1.5	D	Informe Final del estudio. Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
4.2.1.1	F	Curriculum Vitae del Investigador.	
5.8.5	D	Notificaciones de reacciones adversas serias - inesperadas, cualquier otra información de seguridad enviadas por el patrocinador y/o investigador del estudio al Comité de Ética Independiente. Archivo con los documentos originales en formato PDF no modificable.	
6.1	D	Reporte de la Validación del método Bioanalítico. Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
6.1.5	F	Copia del Certificado del analito(s) del estudio (sustancia de referencia).	
6.1.6	F	Copia del Certificado del Patrón(es) Interno(s).	
7.1.1	D	Datos crudos de las concentraciones individuales de cada producto a cada tiempo de muestreo, por participante y periodo. Archivo en formato compatible con MS Excel 2007.	
12.1.1	F	Lista(s) maestra(s) de POE's aplicables al estudio, emitida(s) por el (los) centro de investigación y/o laboratorio (s) donde se realizaron las siguientes etapas del estudio: 1. Clínica, 2. Bioanalítica y 3. Tratamiento y análisis de los datos (farmacocinético y estadístico).*	
12.1.2.3	D	POE's para la Validación del Método Bioanalítico. Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
12.1.2.4	D	POE para la recepción y almacenamiento de las muestras hasta su análisis por el laboratorio bioanalítico. Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
12.1.2.5	D	POE para la cuantificación de las concentraciones por el laboratorio bioanalítico: Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
12.1.2.6	D	POE para los análisis repetidos: Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
12.1.2.7	D	POE para explicar datos perdidos, no utilizados o espurios. Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
12.2	D	Formularios de Reporte de Caso (FRC's). Archivo con el documento original en formato PDF no modificable.	
12.3	F	Informes de monitoreo del estudio (Listado general y copias de cada informe).*	
12.4	F	Carta del patrocinador con información sobre la auditoría del estudio. *	
12.5	F	Carta del patrocinador con información sobre inspecciones del estudio por autoridades sanitarias.*	

* Documentos requieren estar legalizados o apostillados si vienen firmados desde el extranjero.

D = documento(s) digital(es) dispuesto en un CD, F = documento en físico. POE = procedimiento Estandarizado de Operación.

Titular del producto o su Representante Legal quién verifica el listado anterior y da fe de la completitud de los documentos presentados con el FOREBI:

Nombre Completo _____

Nº documento de identidad _____

Firma _____

Fecha (dd/mm/aaaa) _____

Apéndice H. Formulario para el reporte y evaluación de resultados de estudios de bioequivalencia (FOREBI) de formulaciones orales.

 REPUBLICA DE COSTA RICA MINISTERIO DE SALUD	
Fecha (dd/mm/aa):	N° Consecutivo ¹ :

- ✓ Revise con atención la información solicitada antes de anotar datos.
- ✓ Lea con atención toda instrucción en *letra cursiva* incluida en ítems puntuales.
- ✓ Suministre información suficiente, detallada y precisa como sea posible.
- ✓ Utilice lenguaje claro a fin de evitar ambigüedades sobre la información incluida.
- ✓ Utilice en sus anotaciones letra tipo fuente "Times New Roman 10".
- ✓ Justifique la omisión de información en aquellos ítems donde anote la frase "NO APLICA".
- ✓ Antes de incorporar este formulario al Dossier de Bioequivalencia, verifique que toda la información y documentos requeridos estén completos.

N° ITEM	INFORMACIÓN – DOCUMENTO	UBICACIÓN N° página(s)
1.0	FOREBI digital (Adjunte archivo digital con el documento original, según Instrucciones de Llenado 2.5 y 2.7) *...)	

2.0	Identificación del estudio	N° página(s)
2.1	TÍTULO DEL ESTUDIO: (Indique el título del estudio, debe corresponder al protocolo aprobado por el Comité de Ética Independiente (CEI)) *...)	
2.2	NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO: (Indique el número de código asignado por el patrocinador, el CEI, y por la autoridad sanitaria, en caso de ser diferentes) *...)	
2.3	LUGAR Y PERIODO EN QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO (dd/mm/aaaa): (Indique el lugar (ciudad, país), fecha de inicio y de finalización de cada Fase del estudio) *...)	
2.4	Observaciones Apartados 1 y 2. Uso interno Ministerio de Salud.	

3.0	Productos del estudio de bioequivalencia	N° página(s)
3.1	PRODUCTO PRUEBA DEL ESTUDIO	
3.1.1	Nombre comercial (si aplica): *...)	
3.1.2	Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo(s): *...)	
3.1.3	Nombre químico del principio activo(s): *...)	
3.1.4	Forma dosificada: *...)	
3.1.5	Potencia o concentración: (Anote el dato expresado como porcentaje del etiquetado. Debe coincidir con el dato declarado en Certificado de Análisis). *...)	
3.1.6	Forma de reconstitución, concentración final y sus condiciones de estabilidad (si aplica): *...)	
3.1.7	Forma de liberación del principio activo en el producto (inmediata o modificada): (En caso de liberación modificada indique el tipo de liberación, ejemplo: sostenida, prolongada, retardada etc.) *...)	
3.1.8	Nombre del Laboratorio Fabricante del producto prueba, dirección, país de origen: *...)	

3.1.9	Biolote																																																	
3.1.9.1	N° de Lote: *... ...																																																	
3.1.9.2	Tamaño del Biolote: <i>(Indique el número de dosis unitarias.)</i> *... ...																																																	
3.1.9.3	Fecha de manufactura (dd/mm/aaaa): *... ...																																																	
3.1.9.4	Fecha de vencimiento (caducidad) (dd/mm/aaaa): *... ...																																																	
3.1.9.5	Certificado de Análisis del producto prueba del estudio: <i>(Indique ubicación del documento original en el Dossier de Bioequivalencia)</i> *... ...																																																	
3.1.10	Fórmula Cualitativa-Cuantitativa (FCC) completa de la dosis unitaria del producto prueba del estudio de bioequivalencia: <i>(Complete la siguiente Tabla para la FCC de un comprimido del producto prueba. En caso necesario, ajuste la Tabla para la composición de una cápsula y su contenido, o para la concentración de cada ingrediente por unidad dosificada para una suspensión o emulsión. Agregue a la Tabla los renglones que sean necesarios para la totalidad de ingredientes).</i>																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ingrediente</th> <th>Función en la formulación</th> <th>Cantidad (mg, mcg) / Unidad dosificada</th> <th>(%)* / Unidad dosificada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Núcleo</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Recubrimiento</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td></td> <td></td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Cada ingrediente debe ser expresado como porcentaje del total del núcleo o del recubrimiento.</p>	Ingrediente	Función en la formulación	Cantidad (mg, mcg) / Unidad dosificada	(%)* / Unidad dosificada	Núcleo																								Recubrimiento																Total			100%	
Ingrediente	Función en la formulación	Cantidad (mg, mcg) / Unidad dosificada	(%)* / Unidad dosificada																																															
Núcleo																																																		
Recubrimiento																																																		
Total			100%																																															
3.1.11	Características del principio activo <i>(Si el estudio de bioequivalencia está basado en las concentraciones de: principio activo intacto, y/o su metabolito(s) activo (s), en más de un principio activo, o de una prodroga, incluya la información pertinente para cada uno de ellos en el ítem correspondiente. Incluya las citas bibliográficas de la literatura científica que respaldan la información anotada en este punto).</i>																																																	
3.1.11.1	Solubilidad en agua: *... ...																																																	
3.1.11.2	Sitio(s) primario de absorción en el Tracto Gastrointestinal: <i>(Indique sitio y porcentaje)</i> *... ...																																																	
3.1.11.3	Resumen de parámetros de biodisponibilidad en velocidad y magnitud reportados en la literatura científica, en formas farmacéuticas dosificadas similares a las del producto prueba: *... ...																																																	
3.1.11.4	Influencia de alimentos sobre la absorción: *... ...																																																	
3.1.11.5	Identificación de formas quirales: <i>(Fundamente su influencia sobre la farmacocinética, particularmente de la estereoespecificidad en la absorción y metabolismo)</i> *... ...																																																	
3.1.11.6	Sitio(s) de distribución en el organismo: <i>(Indique porcentajes)</i> *... ...																																																	
3.1.11.7	Unión a proteínas circulante y tejidos: <i>(Indique porcentajes)</i>																																																	
3.1.11.8	Vía(s) de eliminación: <i>(Indique el porcentaje de cada una)</i>																																																	

	*...	
3.1.11.9	Semivida de eliminación terminal: *...	
3.1.11.10	Identificación de un metabolismo de primer paso: (Fundamente su influencia sobre la biodisponibilidad) *...	
3.1.11.11	Identificación de un ciclo enterohepático: (Fundamente su influencia sobre las características farmacocinéticas del principio activo)	
3.1.11.12	Identificación de polimorfismo genético del metabolismo: (Indique ruta metabólica afectada, incidencia en grupos poblacionales y su importancia toxicológica) *...	
3.1.11.13	Condiciones del organismo donde la eliminación del principio activo y/o metabolitos activos está limitada: *...	
3.1.11.14	Farmacocinética no-lineal dentro en el rango de dosis: (Refiérase a las concentraciones sanguíneas en las que se presenta, y la causa(s) documentada (s) de la no linealidad). *...	
3.1.11.15	Sitio(s) y mecanismo(s) de acción: *...	
3.1.11.16	Tiempo de inicio de la acción terapéutica: (Condiciones donde el tiempo de inicio es de importancia clínica) *...	
3.1.11.17	Rango terapéutico de concentraciones del principio activo(s): (Fundamente en caso de estrecho margen terapéutico)	
3.1.11.18	Concentraciones mínimas en el ser humano a partir de las cuales se observan efectos tóxicos. *...	
3.1.11.19	Condiciones en las que el principio activo es considerado altamente tóxico: *...	
<i>Uso interno Ministerio de Salud.</i>		
3.1.12	Información postcomercialización del producto. <i>Presente la siguiente información si el producto en trámite se encuentra comercializado como Equivalente Terapéutico en el mercado internacional. Si el producto en trámite será evaluado por primera vez como Equivalente Terapéutico por una Autoridad Regulatoria, en este caso el Ministerio de Salud, pase al siguiente punto 3.1.12.2.</i>	Nº pági na(s)
3.1.12.1	Carta con información de antecedentes de comercialización y seguridad del producto en trámite: (Adjunte una Carta suscrita por el responsable actual de farmacovigilancia del producto en trámite, con los siguientes datos: *... a) Primera comercialización como Equivalente Terapéutico: (Indique fecha, país, laboratorio fabricante) b) Lista del total de países donde se ha comercializado como Equivalente Terapéutico: (Indique país, fecha de inicio y término de la comercialización (si aplica)). c) Listado acumulado de reacciones adversas reportadas con el producto: Adjunte listado acumulativo con la incidencia de reacciones adversas con el producto recibidas en el Sistema de Farmacovigilancia del Titular del producto, recibidas a partir de las distintas fuentes de reporte, en los distintos países donde ha sido comercializado, y abarcando desde la primera comercialización del producto como Equivalente Terapéutico hasta el año anterior inmediato a la solicitud de trámite ante el Ministerio de Salud. (Incluya en el listado: las reacciones adversas distribuidas por Clase de Sistema /Órgano (Clasificación tipo OMS), número de reportes por tipo de reacción, porcentaje respecto al total de reacciones, tipo de fuente de notificación (espontáneas por profesionales de la salud, reportes estimulados, reportes de las autoridades reguladoras, reportes en la literatura científica, reportes realizados por pacientes, otras fuentes). d) Información de Exposición del producto en la población: (Aporte una medida de la exposición para el total de pacientes que han recibido el producto, abarcando desde su primera comercialización como Equivalente Terapéutico hasta el año anterior inmediato a la solicitud de trámite ante el Ministerio de Salud, explique la metodología utilizada para su determinación. En caso de no contarse con una medida de exposición válida, presentar: justificación para esta limitación, otras medidas aproximadas de exposición (Ejemplo: Pacientes-año, número de prescripciones, etc) y la metodología utilizada	

	<p>para su determinación. Si no hay medidas de exposición disponibles, presentar: justificación para esta limitación, el número total de unidades vendidas del producto por país y año en el periodo señalado.</p> <p>e) Medidas sanitarias sobre el producto, emitidas por alguna autoridad de salud debido a razones de seguridad: (Indique si se han emitido o no, medidas relacionadas con: suspensión o cancelación del registro, suspensión de la comercialización, rechazo de renovaciones del registro, restricción de su distribución, suspensión de estudios clínicos con el producto, cambios de la dosificación, cambios en indicaciones, restricciones urgentes de uso, u otras distintas a las mencionadas emitidas por motivos de seguridad).</p>																																																																		
3.1.12.2	<p>Modificaciones del producto después del estudio de bioequivalencia. Presente la siguiente información si el producto en trámite ha sido modificado desde la realización del estudio de bioequivalencia. En caso de que el producto no se haya modificado, pase al siguiente punto 3.2:</p>																																																																		
3.1.12.2.1	<p>Modificaciones en la manufactura del producto:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Modificación(s)</th> <th colspan="2">Producto Actual sometido a Ministerio de Salud</th> </tr> <tr> <th>Fecha de modificación (dd/mm/aaaa)</th> <th>Detalle de la modificación realizada</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sitio de fabricación:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Especificación(s) del producto terminado:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Especificaciones del principio activo:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Especificaciones de los excipientes:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Equipo o proceso de fabricación:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tamaño del lote:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Método de análisis:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Materiales de empaque y sistema de cierre:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Otro(s) cambio (s):</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Modificación(s)	Producto Actual sometido a Ministerio de Salud		Fecha de modificación (dd/mm/aaaa)	Detalle de la modificación realizada	Sitio de fabricación:			Especificación(s) del producto terminado:			Especificaciones del principio activo:			Especificaciones de los excipientes:			Equipo o proceso de fabricación:			Tamaño del lote:			Método de análisis:			Materiales de empaque y sistema de cierre:			Otro(s) cambio (s):																																				
Modificación(s)	Producto Actual sometido a Ministerio de Salud																																																																		
	Fecha de modificación (dd/mm/aaaa)	Detalle de la modificación realizada																																																																	
Sitio de fabricación:																																																																			
Especificación(s) del producto terminado:																																																																			
Especificaciones del principio activo:																																																																			
Especificaciones de los excipientes:																																																																			
Equipo o proceso de fabricación:																																																																			
Tamaño del lote:																																																																			
Método de análisis:																																																																			
Materiales de empaque y sistema de cierre:																																																																			
Otro(s) cambio (s):																																																																			
3.1.12.2.2	<p>Modificaciones en la Fórmula Cualitativa-Cuantitativa (FCC): (Anote la modificación(es) realizada(s) a la composición unitaria de un comprimido del producto prueba del estudio de bioequivalencia. Si se requiere, ajuste la Tabla para la composición de una cápsula y su contenido, o para la concentración de cada ingrediente por unidad dosificada en caso de que el producto sea una suspensión o emulsión. Agregue a la Tabla los renglones que sean necesarios para la totalidad de ingredientes).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fecha de modificación (dd/mm/aaaa)</th> <th colspan="5">Detalle de la modificación</th> </tr> <tr> <th>Ingrediente</th> <th>Tipo de modificación de la FCC*</th> <th>Función</th> <th>Cantidad (mg, mcg) / comprimido</th> <th>(%)**/ comprimido</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Núcleo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Recubrimiento</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Total</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Nuevo ingrediente, Cantidad se aumenta o reduce, se elimina, u otra distinta a las mencionadas. ** Cada ingrediente debe ser expresado como porcentaje del total del núcleo o del recubrimiento.</p>	Fecha de modificación (dd/mm/aaaa)	Detalle de la modificación					Ingrediente	Tipo de modificación de la FCC*	Función	Cantidad (mg, mcg) / comprimido	(%)**/ comprimido		Núcleo																														Recubrimiento																		Total				100.00	
Fecha de modificación (dd/mm/aaaa)	Detalle de la modificación																																																																		
	Ingrediente	Tipo de modificación de la FCC*	Función	Cantidad (mg, mcg) / comprimido	(%)**/ comprimido																																																														
	Núcleo																																																																		
	Recubrimiento																																																																		
	Total				100.00																																																														
3.1.12.2.3	<p>Justifique las razones de cada modificación implementada en el producto después del estudio de bioequivalencia: * ...</p>																																																																		

3.2	PRODUCTO DE REFERENCIA DEL ESTUDIO	N° página(s)
3.2.1	Nombre comercial (si aplica): * ...	
3.2.2	Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo(s): * ...	
3.2.3	Nombre químico del principio activo: * ...	
3.2.4	Forma dosificada: * ...	
3.2.5	Potencia o concentración: <i>(Anotar el dato expresado como porcentaje del etiquetado. Debe coincidir con el dato declarado en Certificado de Análisis).</i> * ...	
3.2.6	Forma de liberación del principio activo (inmediata o modificada) <i>(En caso de liberación modificada, Indique el tipo de liberación, ejemplo: sostenida, prolongada, retardada etc.):</i> * ...	
3.2.7	Forma de reconstitución, concentración final y sus condiciones de estabilidad (si aplica): * ...	
3.2.8	Nombre de Laboratorio Fabricante, dirección, país de origen: * ...	
3.2.9	Número de lote: * ...	
3.2.10	Fecha de vencimiento (caducidad) (ddmmaaaa): * ...	
3.2.11	Certificado de Análisis del Producto de Referencia del estudio: <i>(Indique ubicación del documento original en el Dossier de Bioequivalencia)</i> * ...	
3.2.12	Copia certificada del documento de adquisición de las muestras del Producto de Referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia: <i>(Adjunte el documento, el cual debe contener: el número de documento, fecha, lugar, país, nombre de establecimiento, cantidad y lote del producto de referencia adquirido para el estudio, Nombre o razón social del comprador)</i> * ...	
3.1.13	Fórmula cualitativa del Producto de Referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia: <i>(Indique ubicación de la información)</i> * ...	
<i>Uso interno Ministerio de Salud</i>		

4.0	Información regulatoria del estudio de bioequivalencia	N° página(s)
4.1	ASPECTOS ETICOS	
4.1.1	Comité de Ética Independiente. Nombre o Razón Social, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, Email de contacto: * ...	
4.1.2	Copia de la Carta de aprobación del protocolo por el CEI: <i>(Indique ubicación del documento en el Dossier de Bioequivalencia)</i> * ...	
4.1.3	Fecha de inicio y finalización de cada etapa del estudio (dd/mm/aaaa): * ...	
4.1.4	Protocolo de bioequivalencia, todos sus anexos (incluido el modelo de Consentimiento Informado) y enmiendas realizadas: <i>(Adjunte archivo digital del documento original en formato PDF no modificable, según Instrucciones de Llenado 2.5 y 2.7)</i> * ...	
4.1.5	Informe Final del estudio de bioequivalencia y todos sus anexos, según formato de la autoridad sanitaria del país donde se realizó el estudio: <i>(Adjunte archivo digital del documento original en formato PDF no modificable, según Instrucciones de Llenado 2.5 y 2.7)</i> * ...	

4.2	ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA	
4.2.1	INVESTIGADOR PRINCIPAL DEL ESTUDIO. Nombre Completo, N° de Documento de Identidad, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, E-mail de contacto: * ...	
4.2.1.1	Curriculum Vitae: <i>(Adjunte documento. Dar énfasis a la experiencia en estudios de bioequivalencia).</i> * ...	
4.2.2	SUBINVESTIGADOR(es). Nombre Completo, N° de Documento de Identidad, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, E-mail de contacto. <i>(Repetir este ítem si hay más de un Sub-investigador)</i> * ...	
4.2.3	CENTRO DE INVESTIGACION CLINICA. Nombre o Razón Social, Nombre Completo del Director actual del Centro, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, E-mail de contacto: * ...	
4.2.4	PROFESIONAL RESPONSABLE DEL BIOANALISIS. Nombre Completo, N° de Documento de Identidad, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, E-mail de contacto: * ...	
4.2.5	PROFESIONAL o COMPAÑÍA RESPONSABLE DEL ANALISIS FARMACOCINETICO Y ESTADISTICO. Nombre Completo, N° de Documento de Identidad o de Razón Social, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, E-mail de contacto: * ...	
4.2.6	PROFESIONAL o COMPAÑÍA RESPONSABLE DEL LABORATORIO CLINICO (BIOQUIMICA CLINICA). Nombre Completo, N° de Documento de Identidad o de Razón Social, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, E-mail de contacto: * ...	
4.2.7	AUTOR DEL INFORME FINAL. Nombre Completo, N° de Documento de Identidad, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, E-mail de contacto. * ...	
4.2.8	PATROCINADOR Y ASOCIADOS	N° página(s)
4.8.1	Patrocinador. Nombre o Razón Social, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, Email de contacto: * ...	
4.8.2	Monitor principal del estudio. Nombre Completo, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono, Fax, Email de contacto: * ...	
4.8.3	Responsable actual de la Farmacovigilancia del producto en trámite. Nombre Completo, Dirección (Calle, Avenida y/o número, Provincia, País), Código Postal, Teléfono de 24 horas, Fax, Email de contacto: * ...	

5.0	Estudio de bioequivalencia	N° página(s)
5.1	OBJETIVO(S) DEL ESTUDIO: * ...	
5.2	DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO: * ...	
5.3	SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO: * ...	
5.3.1	Listado de los Criterios de Inclusión: * ...	
5.3.2	Listado de los Criterios de Exclusión: * ...	

5.3.3	Determinación del tamaño muestral: <i>(Indique el método para el cálculo de sujetos necesarios para el estudio, y justifique el valor de la diferencia, nivel de significación, poder y variabilidad interindividual utilizados para esta determinación, o bien, explique el método empleado para su cálculo)</i> * ...	
5.3.4	Número total de sujetos enrolados en el estudio: <i>(Indique el número total, incluyendo los discontinuados, retirados, abandonos)</i> * ...	
5.3.4.1	Participantes discontinuados del estudio: <i>(Indique el participante, etapa del estudio y explicación por la que el investigador decidió su discontinuación)</i> * ...	
5.3.4.2	Participantes que se retiran del estudio: <i>(Indique el participante, etapa del estudio y explicación de la causa por la que el participante decidió retirarse del estudio)</i> * ...	
5.3.4.3	Participantes que abandonaron el estudio: <i>(Indique el participante, etapa del estudio, y la explicación de la posible causa del abandono)</i> * ...	
5.3.5	Pruebas de verificación de la salud de los sujetos	
5.3.5.1	Listado de los exámenes físicos y pruebas hematológicas, bioquímica clínica, urianálisis, toxicológicas, radiológicas u otras pruebas específicas realizadas a cada participante en cada etapa del estudio: * ...	
5.3.5.2	Resultados individuales de las pruebas anteriores realizadas a cada participante, antes (estado basal), durante, y al finalizar cada periodo del estudio. * ...	
5.3.5.4	Listado de Valores Normales de las pruebas realizadas en el estudio: <i>(Indique ubicación dentro de la información presentada)</i> * ...	
5.3.5.3	Resumen de pruebas reportadas con resultados fuera de los valores normales: <i>(Indique el participante, valor normal, valor alterado, etapa del estudio y medidas tomadas)</i> * ...	
5.3.6	Características Demográficas y especiales	
5.3.6.1	Identificación del tipo de población: <i>(Indique si son sujetos jóvenes sanos y/o adultos sanos, o pacientes)</i> * ...	
5.3.6.2	Datos tabulados individuales, rango, promedio y desviación estándar de la edad, peso, altura, Índice de Masa Corporal (IMC); género y grupo étnico: * ...	
5.3.6.3	Identifique los participantes que están fuera del $\pm 15\%$ del IMC: * ...	
5.3.6.4	Participantes con polimorfismos genéticos de vías metabólicas identificadas para el principio activo (s) y/o metabolito activo(s): <i>(Indique los sujetos con características metabólicas especiales)</i> * ...	
5.3.6.5	Participantes fumadores: <i>(Indique los fumadores que han sido incluidos en el estudio, el número de cigarrillos fumados por día por sujeto. Fundamente si esto incide sobre los resultados del estudio de bioequivalencia.</i> * ...	
5.3.7	Desviaciones al protocolo en la selección de los sujetos participantes del estudio: <i>(Indique fecha y describa cada desviación. Fundamente si estas desviaciones inciden sobre la validez externa del estudio de bioequivalencia.)</i> * ...	
5.4	DESARROLLO DEL ESTUDIO	Nº página(s)
5.4.1	Plan general de todos los procedimientos del estudio: <i>(Indique ubicación de plan, cronograma o esquema en la información presentada)</i> * ...	
5.4.2	Resumen de las actividades antes, durante y al finalizar el estudio: <i>(Incluya las actividades realizadas durante la selección, reclutamiento, desarrollo y finalización del estudio)</i>	

	* ...	
5.4.3	Dosis y administración de los productos del estudio	
5.4.3.1	Dosis administrada: (Indique fundamento de su selección, incluya, además de la seguridad de los sujetos, otros aspectos como las mediciones analíticas, sensibilidad para detectar diferencias en parámetros farmacocinéticos, entre otros) * ...	
5.4.3.2	Número de dosis unitarias administradas de cada producto al finalizar el estudio: (Incluya cantidad por sujeto, producto, periodo, y cantidad total en el estudio) * ...	
5.4.3.3	Documento de Control de la Contabilidad de los productos (inventario de entradas, salidas, devoluciones) en el Centro de estudio: (Indique ubicación de la información en el Informe Final del estudio) * ...	
5.4.3.4	Datos tabulados de los tiempos programados, tiempos reales de administración de cada producto a cada participante, así como del tiempo de lavado o blanqueo entre las tomas de los productos del estudio (dosis única) y/o entre dosis (estudios a dosis múltiples): * ...	
5.4.3.5	Indique el procedimiento, tipo de líquido y volumen con el que se administran las dosis unitarias (o múltiples según diseño) de los productos del estudio: * ...	
5.4.3.6	Listado de otros medicamentos, OTC, productos naturales etc., administrados antes, durante y hasta la fecha de finalización del estudio: * ...	
5.4.4	Estandarización de la administración de alimentos y bebidas: (Describa los criterios de estandarización y las cualidades de los alimentos y bebidas administradas durante el estudio) * ...	
5.4.5	Descripción de la comida administrada concomitantemente con los productos prueba y referencia en un estudio de bioequivalencia (según diseño): (Describir las cualidades de la comida administrada, peso por porción, número de porciones, composición en kilocalorías provenientes de las grasas, carbohidratos y proteínas, porcentaje sobre el total de Kilocalorías de la comida, total de Kilocalorías de la comida administrada). (Si el estudio es realizado en condiciones de ayuno, <u>pase al ítem 5.4.6</u>) * ...	
5.4.6	Restricciones en la actividad física, postura y otras restricciones durante el estudio: * ...	
5.5	MANEJO DEL CIEGO	
5.5.1	Identifique cuáles grupos de personas se mantienen bajo la condición del ciego hasta el informe final del estudio (incluya personal implicado en fase clínica, monitores, sujetos, analistas, etc.). (Fundamente las razones por las que se no se mantuvo personal del estudio bajo condiciones no ciegas) * ...	
5.5.2	Indique la persona del equipo responsable del manejo del ciego: * ...	
5.5.3	Indique los criterios para la apertura del ciego: (Indique criterios y procedimiento de decodificación) * ...	
5.6	DESCRIPCION DEL MUESTREO DEL ANALITO(S) DEL ESTUDIO	Nº página(s)
5.6.1	Tipo de fluido(s) biológicos muestreado: * ...	
5.6.2	Número total de muestras extraídas o recolectadas a cada sujeto: (Datos tabulados que incluyan: sujeto, fecha, periodo, y número total) * ...	
5.6.3	Volumen de fluido extraído o recolectado: (Datos tabulados que incluyan para cada sujeto: el volumen por muestra, el volumen parcial en cada periodo, el volumen total de fluido extraído o recolectado en todo el estudio) * ...	
5.6.4	Lista de tiempos de extracción o recolección: (Incluir para cada sujeto el periodo, fecha, tiempo programado y tiempo real)	
5.6.5	Manejo de las muestras biológicas:	

	<i>(Describir el método para la toma o recolección de las muestras, procedimiento y condiciones de la manipulación, transporte y almacenamiento)</i> * ...	
5.6.6	Desviaciones al protocolo durante la toma de muestras: <i>(Indique fecha, sujeto, tiempo de muestreo y describa cada desviación. Fundamente si estas desviaciones inciden sobre el bioanálisis de las muestras y el análisis farmacocinético del estudio).</i>	
5.7	OTRAS DESVIACIONES AL PROTOCOLO CLINICO	
5.7.1	Identifique otras desviaciones realizadas durante el desarrollo del protocolo de estudio: <i>(Anote fecha, tipo de desviación. Fundamente si estas desviaciones inciden sobre los resultados del estudio de bioequivalencia)</i> * ...	
5.8	EVALUACION DE LA SEGURIDAD	
5.8.1	Incidencia de Reacciones Adversas: <i>(Datos tabulados con lista de todas las reacciones adversas para cada producto del estudio, distribuidas por Clase de Sistema /Órgano (Clasificación tipo OMS), número de reportes por tipo de reacción, porcentaje respecto al total de reacciones.</i> * ...	
5.8.2	Distribución de las reacciones adversas reportadas según sujeto: <i>(Datos tabulados por número de sujeto, iniciales, producto, fecha de aparición y desenlace, relación causal, tratamiento instituido)</i> * ...	
5.8.3	Algoritmo de Causalidad empleado: <i>(Indique el algoritmo utilizado y su referencia bibliográfica)</i> * ...	
5.8.5	Notificaciones de reacciones adversas serias - inesperadas, y otra información de seguridad enviadas por el patrocinador y/o investigador (según el caso) al Comité de Ética Independiente: <i>(Adjunte archivo digital en formato PDF no modificable., con los documentos originales. Ver instrucciones generales sobre documentos digitales).</i> * ...	
5.8.6	Fundamente si las reacciones adversas observadas inciden sobre la bioequivalencia del producto. * ...	
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

N° ITEM	INFORMACIÓN – DOCUMENTO	UBICACIÓN N° página(s)
6.0	VALIDACION DEL MÉTODO BIOANALÍTICO DEL ESTUDIO. En este apartado se solicita información aplicable principalmente a los bioanálisis para determinación cuantitativa de principios activos y/o metabolitos activos en matrices biológicas, realizados principalmente con métodos cromatográficos. Anote un NA si lo solicitado por algún ítem no es aplicable para el ensayo realizado. Si el estudio es realizado bajo otras metodologías, comuníquese previamente con el Ministerio de Salud. Para estudios de bioequivalencia basados en más de un analito, debe presentarse los datos correspondientes para cada uno.	
6.1.	INFORME DE VALIDACION DEL METODO BIOANALITICO <i>(Adjunte archivo digital con el documento original, según Instrucciones de Llenado 2.5 y 2.7)</i> * ...	
6.1.1	Código(s) del estudio: <i>(Indique el número de código asignado al estudio por el laboratorio que realiza el bioanálisis, y/o el asignado por el patrocinador, en caso de ser diferentes).</i>	
6.1.2	Descripción del Método: <i>(Describa de forma resumida el método utilizado, ejemplo: HPLC/MS/MS, GC/MS, etc.)</i> * ...	
6.1.3	Estudios en los que se ha utilizado este método: <i>(Anote los datos de identificación, código, título de otros estudios en los que ha utilizado este mismo método)</i> * ...	
6.1.4	Matriz Biológica: <i>(Indique la matriz biológica (ej. plasma, sangre, orina) y fundamente su elección).</i> * ...	

6.1.5	Analito(s) del estudio (Adjunte una Copia del Certificado del analito(s) del estudio (sustancia de referencia)) * ...	
6.1.6	Patrón(es) Interno(s): (Adjunte una Copia del Certificado de Patrón Interno(s)) * ...	
6.2	CONCENTRACIONES DE CALIBRACIÓN (Unidades)	
6.2.1	Límite Inferior de cuantificación (Unidades) (Indique el LLOQ, Exactitud (%) Precisión (%)) * ...	
6.3	CONCENTRACIONES QC (Unidades)	
6.3.1	Exactitud inter-ensayo (Rango o por QC) * ...	
6.3.2	Precisión inter-ensayo (Rango o por QC) * ...	
6.3.3	Exactitud intra-ensayo (Rango o por QC) * ...	
6.3.4	Precisión intra-ensayo (Rango o por QC) * ...	
6.4	MATRIX FACTOR (MF) (Presentar los siguientes datos sólo para métodos de espectrofotometría de masas) * ...	
6.4.1	MF para todas las concentraciones QC (Indicar valor del menor y mayor QC) * ...	
6.4.2	MF normalizado por el Patrón Interno, para todas las concentraciones QC: (Indicar valores promedio) * ...	
6.4.3	Coefficiente de variación del MF normalizado por el Patrón Interno, para todas las concentraciones QC: (Indicar % del CV) * ...	
6.4.4	Porcentaje de las QC con valores > 85% y < 115% (valores nominales): * ...	
6.4.5	Porcentaje de grupos de matrices con promedio < 80% ó > 120% (valores nominales) * ...	
6.5	ESTABILIDAD	
6.5.1	Estabilidad a largo plazo de la solución stock y soluciones de trabajo. En caso de no contar con datos de estabilidad a largo plazo, informar los resultados a corto plazo: (Indique % de cambio observado, rango o por QC, tiempo, temperatura en C°) * ...	
6.5.2	Estabilidad a corto plazo en la matriz biológica a temperatura ambiente, o a la temperatura de la muestra procesada: (Indique % de cambio observado, rango o por QC, tiempo (horas, días), temperatura en C°) * ...	
6.5.3	Estabilidad a largo plazo en la matriz: (Indique % de cambio observado, rango o por QC, tiempo, temperatura) * ...	
6.5.4	Estabilidad en el inyector: (Indique % de cambio observado, rango o por QC, tiempo) * ...	
6.5.5	Estabilidad post-preparación: (Indique % de cambio observado, rango o por QC, tiempo) * ...	
6.5.6	Estabilidad durante los ciclos de congelación – descongelación: (Indique % de cambio observado, rango o por QC, temperatura en C°, número de ciclos por muestra) * ...	
6.6	INTEGRIDAD DE LAS DILUCIONES: (Indique las concentraciones, el número de veces que son diluidas, y los porcentajes de exactitud y precisión)	

	* ...	
6.6	VALIDACIÓN PARCIAL: <i>(Este ítem es opcional. En caso de que se haya efectuado validaciones parciales posteriores a la validación inicial del método bioanalítico, explique brevemente la razón de su realización(es)).</i> * ...	
6.7	VALIDACIÓN(es) CRUZADA(s): <i>(Este ítem es opcional. En caso de que se haya efectuado la validación(es) cruzada(s) del método bioanalítico, explique brevemente la razón(es) de su realización).</i> * ...	
6.8	PERIODO DE ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS DEL ESTUDIO: <i>(Aporte los datos tabulados por número de muestra, indique análisis, periodo de almacenamiento en días, y temperatura en C°)</i> * ...	
6.9	ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS En caso de estudios con más de un analito relevante, presentar los siguientes datos tabulados para cada analito por aparte.	
6.9.1	Número total de muestras recolectadas: * ...	
6.9.2	Número total de muestras con resultados válidos: * ...	
6.9.3	Número total de muestras re-en sayadas: No incluya repeticiones de muestras de estudio (incurred samples), ni repeticiones debidas a ensayos (corridas) no válidas. <i>(Anote número total de muestras repetidas, número de repeticiones por muestra, y porcentaje de repeticiones respecto al total de muestras analizadas)</i> * ...	
6.9.4	Número total de ensayos (corridas) analíticos realizados: <i>(No incluya los de muestras de estudio (incurred samples))</i> * ...	
6.9.5	Número total de ensayos (corridas) analíticos válidos: <i>(No incluya los de muestras de estudio (incurred samples))</i> * ...	
6.9.6	Número de muestras de estudio (incurred samples) re-analizadas. * ...	
6.9.7	Porcentaje de muestras donde la diferencia entre dos valores fue menor del 20% del valor de la media de los análisis cromatográficos, o menos del 30% para ensayos con estudios con unión de ligandos. * ...	
6.10	CROMATOGRAMAS: Presentar un mínimo del 20% de los cromatogramas del bioanálisis de distintos voluntarios, seleccionados aleatoriamente y en igual número para el producto prueba (T) y el producto de referencia (R). En caso necesario, el Ministerio de Salud podría solicitar un mayor número de cromatogramas. Para principios activos de alta variabilidad se deben presentar todos los cromatogramas de análisis para el producto prueba (T) y el producto de referencia (R) de cada voluntario. Todos los cromatogramas deben estar identificados con: fecha del análisis, número de identificación del sujeto, periodo del estudio, tiempo de muestreo, analito, estándar o control de calidad (concentración), picos del analito y el estándar interno, altura y área del pico. Todos deben estar impresos en una escala apropiada que permita verificar claramente el pico del analito(s). <i>(Indicar la ubicación de los cromatogramas dentro de la información presentada)</i> * ...	
6.10.1	Programas utilizados para la determinación de las áreas de los picos: <i>(Indique nombre, fabricante y versión)</i> * ...	
6.11	Desviaciones al protocolo bioanalítico <i>(Indique fecha y describa cada desviación. Fundamente si estas desviaciones inciden sobre los resultados finales del bioanálisis)</i> * ...	
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

7.0	Tratamiento Farmacocinético	N° página(s)
7.1	TABLAS CON DATOS CRUDOS DE LAS CONCENTRACIONES DEL ANALÍTO(S) EN EL FLUIDO BIOLÓGICO : <i>(Señale ubicación de datos tabulados con valores individuales de las concentraciones determinadas del analito(s) por cada sujeto, por cada producto del estudio, periodo, y a cada tiempo del esquema de muestreo. Incluya para los datos de concentración a cada tiempo: media, desviación estándar y coeficiente de variación)</i> *...	
7.1.1	Archivo de datos crudos tabulados de las concentraciones individuales de cada participante por producto, periodo y a cada tiempo de muestreo. <i>(Adjunte datos en archivo digital en formato compatible con MS EXCEL 2007 del documento original, según Instrucciones de Llenado 2.5 y 2.7)</i> *...	
7.2.	CURVAS CONCENTRACION/TIEMPO EN ESCALA ARITMÉTICA Y SEMILOGARITMICA) <i>(Señale la ubicación de las curvas individuales con los valores de concentración respecto a cada tiempo y las unidades de medida en cada eje (Ejemplo: 2 curvas por sujeto para un diseño 2x2), y la curva promedio de todos los participantes para cada producto:</i> *...	
7.3	CALCULO DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS: <i>(Explique el método(s) para el cálculo de las AUC y extrapolaciones)</i> *...	
7.4	TABLAS CON PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES Y PROMEDIO:	
7.4.1	Aporte datos tabulados de los valores individuales y promedio de los siguientes parámetros farmacocinéticos calculados para cada analito(s), tras la administración a <u>dosis única</u> de cada producto del estudio (T, R): <ul style="list-style-type: none"> • AUC_0^t (unidades) <i>(Para fármacos con vida media > 24 horas el AUC_T puede ser remplazada con el AUC_{0-72})</i> • AUC_0^∞ (unidades) • C_{max} (unidades). • t_{max} (unidades) • k_e (unidades) • $t_{1/2}$ (unidades) *...	
7.4.2	Aporte datos tabulados de los valores individuales y promedio de los siguientes parámetros farmacocinéticos calculados para cada analito(s), tras la administración a <u>dosis múltiple</u> de cada producto del estudio (T, R) <ul style="list-style-type: none"> • AUC_{tau} (unidades) • $C_{max ss}$ (unidades) • $C_{min ss}$ (unidades) • $T_{max ss}$ (unidades) • Fluctuación Pico - Valle (%) *...	
7.4.3	Para los parámetros anteriores aporte en los datos tabulados, los siguientes estadísticos: <ul style="list-style-type: none"> • Media aritmética (Md) • Mediana (Mn) <i>(como rango o mediana para Tmax)</i> • Media geométrica (MG) • Desviación estándar (DE) • Coeficiente de Variación en por ciento (CV%) • Valor mínimo (Mn), • 1° cuartilo • 3° cuartilo • Valor máximo (Mx) • Intervalo de Confianza utilizado (90% o 95%) <i>(Para AUC y Tmax)</i> *...	

7.5	VALORES DISCORDANTES	
7.5.1	Identifique los parámetros farmacocinéticos con valores discordantes respecto a los determinados para el resto de participantes de la muestra: (Indique número de sujeto, valor discordante, producto) * ...	
7.5.2	Fundamente si cada valor individual o la totalidad de valores discordantes citados, inciden sobre los resultados farmacocinéticos de cada producto del estudio. * ...	
7.6	ESTUDIOS BASADO EN CONCENTRACIONES URINARIAS (según diseño): Aporte los datos tabulados con los valores individuales y promedio de los siguientes parámetros farmacocinéticos urinarios, calculados para el analito(s) tras la administración a <u>dosis única</u> de cada producto del estudio (T, R): cantidad de analito excretado hasta tiempo t, y a tiempo infinito, y la velocidad de excreción urinaria. * ...	
7.7	Desviaciones al protocolo durante el análisis farmacocinético correspondiente: (Describa cada desviación y fundamente si estas desviaciones inciden sobre los resultados del análisis farmacocinético y el estudio de bioequivalencia) * ...	
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

8.0	Análisis Estadístico	Nº página(s)
8.1	TABLA DE ASIGNACIÓN ALEATORIA Y DE CODIGOS DE IDENTIFICACIÓN: (Señale la ubicación de las Tablas en el Informe Final del estudio. Explique el procedimiento para su construcción, método de aleatorización, identificación del voluntario y el producto asignado, fuentes bibliográficas) * ...	
8.2	SOFTWARE(s) empleado para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos y el análisis de la varianza (ANOVA): (Indique nombre, fabricante y versión) * ...	
8.3	ESTADISTICA DEMOGRAFICA: (Incluya edad, género, peso, índice de masa corporal, etc.) * ...	
8.4	ANALISIS DEL ESTUDIO	
8.4.1	Resultados del Ratio T/R (Punto estimado) y su intervalo de confianza 90%. (Indique para cada parámetro farmacocinético (C_{max} , AUC_{0-t} , y $AUC_{0-\infty}$), la razón T/R y el IC90% de la misma). * ...	
8.4.2	Resultados del Análisis de la Varianza (ANOVA): (Aporte datos tabulados con el análisis aplicado a los datos logarítmicamente (ln) transformados de C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$, que incluyan: <ul style="list-style-type: none"> • % del ratio de la medias geométricas • Grados de libertad • Suma de cuadrados • Cuadrado medio • Estadística F • Valor de p • Coeficiente de variación (intra e interindividuales) * ...	
8.4.2.1	Explique los resultados de la evaluación de todos los factores que intervienen en el estudio: factor tratamiento, periodo, secuencia, sujetos y efecto residual. * ...	
8.4.4	Resultados de la construcción de un intervalo de confianza de 90% para el límite 0.8-1.25 de la diferencia de las medias de los datos logotrasformados (C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) de T y R.	
8.4.5	Resultados de las Pruebas T unilaterales para cada límite de confianza: (Resultados de 2 pruebas T unilaterales para el Límite Inferior y Superior según el Test de Schuirmann). * ...	

8.4.6	Resultados de Análisis no paramétrico para Tmax: *... *... *...	
8.4.7	Criterios de toma de decisión utilizados en el análisis estadístico: *... *... *...	
8.5	DESVIACIONES AL PLAN ESTADÍSTICO DEL PROTOCOLO: (Describe cada desviación y justifique si inciden sobre la bioequivalencia de los productos) *... *... *...	
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

9.0	Discusión de los resultados (Indique ubicación de la información en el Informe Final del estudio) *... *... *...	N° página(s)
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

10.0	Conclusiones del estudio (Indique la ubicación de la información en el Informe Final del estudio) *... *... *...	N° página(s)
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

11.0	Referencias bibliográficas y Publicaciones del estudio (Ver Instrucciones de llenado del FOREBI. Punto 2.11. Referencia a Citas Bibliográficas) *... *... *...	N° página(s)
11.1	Anote el Listado de citas bibliográficas completas mencionadas en el Formulario:	
11.2	Anote las citas bibliográficas de las publicaciones realizadas sobre este estudio de bioequivalencia en la literatura científica:	
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

12.0	Control y Aseguramiento de la Calidad del estudio. Este apartado está dirigido a verificar las medidas que conducen al cumplimiento de los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio, así como de todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas establecidas para garantizar que el estudio se está realizando bajo una correcta conducción, en cumplimiento del protocolo, de los procedimientos de operación estandarizados (POE's), las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables al estudio. (Los siguientes documentos deben contener la información solicitada y vigente durante la fecha de realización del estudio, y deben estar firmados por el responsable(s) correspondiente).	N° página(s)
12.1	PROCEDIMIENTOS ESTANDARIZADOS DE OPERACIÓN DEL ESTUDIO (POE'S)	
12.1.1	Lista maestra de POE's aplicables al estudio, utilizados en las siguientes etapas del estudio: 1. Clínica, 2. Bioanalítica y 3. Tratamiento y análisis de los datos (farmacocinético y estadístico): (Adjunte las listas generales de POEs aplicables a cada etapa citada en el periodo en que se desarrolló el estudio. Incluya: nombre del protocolo, código, el número y/o código del POE, nombre del POE, fecha de aprobación, nombre completo, dirección, teléfono, Fax, Email y firma del Titular o la persona autorizada por el mismo para remitir esta información. *... *... *...	
12.1.2	POE's de actividades específicas: Para cada uno de los siguientes POE's, adjunte un archivo digital del documento original en formato PDF no modificable, según Instrucciones de Llenado 2.5 y 2.7)	
12.1.2.1	POE's para la adquisición, transporte y conservación de las muestras de los productos prueba y referencia en el centro donde se desarrolló la fase clínica del estudio: *... *... *...	
12.1.2.2	POE para el Control de la Contabilidad de los productos del estudio en el centro donde se desarrolló la fase clínica del estudio. (Indique la ubicación de la información en el Informe Final del estudio)	

	* ...	
12.1.2.3	POE's (todos) de la validación del método bioanalítico. * ...	
12.1.2.4	POE para la recepción y almacenamiento de las muestras hasta su análisis por el laboratorio bioanalítico: * ...	
12.1.2.5	POE para la cuantificación de las concentraciones por el laboratorio bioanalítico:	
12.1.2.6	POE para los análisis repetidos: * ...	
12.1.2.7	POE para explicar datos perdidos, no utilizados o espúreos en el bioanálisis. * ...	
12.2	FORMULARIOS DE REPORTE DE CASO (FRC's) firmados, fechados y llenados tras la conclusión del estudio: <i>(Adjunte archivo digital de cada FRC original en formato PDF no modificable, y según Instrucciones de Llenado 2.5 y 2.7).</i> * ...	
12.3	LISTA Y COPIA FIEL DE INFORMES DE MONITOREO DEL ESTUDIO: <i>(Adjunte Listado cronológico de las visitas de monitoreo realizadas previa, inicial, durante y al cierre del estudio y copia fiel de cada informe emitido tras la visita. (En el informe debe constar claramente el nombre del protocolo, número de protocolo, fecha de visita, nombre completo y firmas del monitor(es) responsable(s) del informe, nombre del investigador o de otro(s) individuo(s) a quien se haya contactado durante la visita y sus firmas.</i> * ...	
12.4	CARTA CON INFORMACIÓN SOBRE AUDITORÍAS AL ESTUDIO POR PATROCINADOR: <i>(Adjunte carta del Patrocinador del estudio donde informe a este Ministerio de Salud, si ha realizado o no una auditoría al estudio de bioequivalencia. En caso afirmativo se debe incluir en la carta: fecha de la auditoría, número o código del informe de auditoría, nombre completo e información de contacto del auditor jefe).</i>	
12.5	CARTA CON INFORMACIÓN SOBRE INSPECCIONES REALIZADAS AL ESTUDIO POR LA AUTORIDAD SANITARIA(S): <i>(Adjunte carta del Patrocinador del estudio donde informe a este Ministerio si el estudio de bioequivalencia ha sido o no inspeccionado por la autoridad sanitaria del país donde se realizó el estudio, y/o por las autoridades de otros países. En caso afirmativo se debe incluir: motivo de la inspección, nombre de autoridad, país, fecha de inspección, N° consecutivo del informe de inspección, nombre completo e información de contacto del inspector jefe).</i> * ...	
<i>Uso interno Ministerio de Salud</i>		

13.0	Documentos presentados con el FOREBI	N° página(s)
13.1	<i>(Incluya como portada de este apartado una Tabla con el Listado de todos los documentos impresos y digitales que presente junto al FOREBI, incluya por columna: Nombre del documento, Tipo (impreso o digital), número de Anexo. Todos los documentos deben estar foliados de acuerdo al orden del expediente general de trámite).</i> * ...	
<i>Uso interno del Ministerio de Salud</i>		

Apéndice I. Formulario de presentación y evaluación de la documentación de estudios de perfiles de disolución comparativos

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

	Información a presentar	Nº página	Para uso interno de la Dirección (no incluir información en esta columna)
1.	Título del estudio		
2.	Número de identificación del protocolo realizado		
3.	Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio		
4.	Nombre, título, dirección, dirección electrónica y número de teléfono		
4.a.			
4.b.			
4.c.			
4.d.			
4.e.			
5.	Período en que se ha llevado a cabo el estudio		
6.	Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final		
7.	a. Descripción del producto de prueba		
	b. Descripción del producto de referencia		
8.	Resumen de los procedimientos llevados a cabo para la realización del estudio		
9.	Criterios de toma de decisión (f1, f2 y otros que el laboratorio considere)		
10.	Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución		
11.	Análisis estadístico		
12.	Conclusiones.		
13.	Bibliografía		
14.	Informe de la validación del procedimiento analítico según normativa vigente		
15.	Evidencia de los resultados analíticos		
16.	Certificado(s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto		
17.	Documento demostrativo de la equivalencia farmacéutica		
18.	Certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio (según art. 12 Decreto 32470-S)		

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

Información a presentar		Nº página	Para uso interno de la Dirección (no incluir información en esta columna)
Para uso interno del Ministerio			
19.	Nombre y firma del evaluador		20. Fecha de finalización de la evaluación
21.	Bibliografía consultada.		
22.	Observaciones.		

Apéndice J. Solicitud de registro sanitario de medicamentos

	REPÚBLICA DE COSTA RICA MINISTERIO DE SALUD	N° CONSECUTIVO:
SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS		

1. – MEDICAMENTO A REGISTRAR				
1.1 NOMBRE DEL PRODUCTO				
1.2 FORMA FARMACEUTICA			1.3. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN	
1.4 NOMBRE DEL(LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)			1.5 CONCENTRACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	
1.6 TIPO DE PRODUCTO (marcar con equis en la (s) casilla (s) correspondiente (s))				
<input type="checkbox"/> Innovador			<input type="checkbox"/> Producto Nuevo (nueva entidad química)	
<input type="checkbox"/> Innovador de origen alternativo o Multiorigen	<input type="checkbox"/> Síntesis Química	<input type="checkbox"/> Sin demostración de equivalencia terapéutica		
		<input type="checkbox"/> Con demostración de equivalencia terapéutica	Nombre del medicamentos al que es equivalente farmacéutico	
			Nombre y país del laboratorio fabricante del medicamento al que es equivalente terapéutico	
<input type="checkbox"/> Hormonal	<input type="checkbox"/> Betalactámico	<input type="checkbox"/> Citotóxico	<input type="checkbox"/> Homeopático	
1.7 PRESENTACIONES DEL PRODUCTO Y DE LA MUESTRA MÉDICA				
EMPAQUE	PRODUCTO		MUESTRA MÉDICA	
	Tipo de empaque	Cantidad/ unidades	Tipo de empaque	Cantidad/ unidades
PRIMARIO				
SECUNDARIO				

1.8 INSERTO			
<input type="checkbox"/> Sí		<input type="checkbox"/> No	
1.9 MÉTODO(S) DE ANÁLISIS (marcar con equis en la casilla correspondiente)			
<input type="checkbox"/> Farmacopeico	Nombre y número de la Farmacopea en donde se describe(n) el (los) método(s)		<input type="checkbox"/> evaluación de linealidad y exactitud del método
<input type="checkbox"/> No Farmacopeico Validado			
1.10.LISTA DE PAÍSES EN LOS CUALES YA SE ENCUENTRA EL PRODUCTO REGISTRADO			
1.11 TIPO DE COMERCIALIZACIÓN (marcar con equis en la casilla correspondiente)			
<input type="checkbox"/> Venta libre		<input type="checkbox"/> Bajo Prescripción	
<input type="checkbox"/> Sicotrópico		<input type="checkbox"/> Estupefaciente	
2. – LABORATORIO(S) FABRICANTE(S)			
A Laboratorio 1		2.1 <input type="checkbox"/> Fabricación por terceros	
2.2 Nombre del laboratorio		2.3 Etapa(s) de fabricación	
2.4 País	Estado o Provincia	Ciudad	Dirección exacta
2.5 Teléfono(s)		2.6 Fax	2.7 Correo electrónico
B Laboratorio 2		2.1 <input type="checkbox"/> Fabricación por terceros	
2.2 Nombre del laboratorio		2.3 Etapa(s) de fabricación	
2.4 País	Estado o Provincia	Ciudad	Dirección exacta
2.5 Teléfono(s)		2.6 Fax	2.7 Correo electrónico
C Laboratorio 3		2.1 <input type="checkbox"/> Fabricación por terceros	
2.2 Nombre del laboratorio		2.3 Etapa(s) de fabricación	
2.4 País	Estado o Provincia	Ciudad	Dirección exacta
2.5 Teléfono(s)		2.6 Fax	2.7 Correo electrónico
3. – DISTRIBUIDOR(ES) DEL PRODUCTO			
A DISTRIBUIDOR 1			

3.1 Nombre de la droguería distribuidora		
3.2 Provincia, Cantón, Distrito y Dirección Exacta		
3.3 Teléfono(s)	3.4 Fax	3.5 Correo electrónico
B DISTRIBUIDOR 2		
3.1 Nombre de la droguería distribuidora		
3.2 Provincia, Cantón, Distrito y Dirección Exacta		
3.3 Teléfono(s)	3.4 Fax	3.5 Correo electrónico
4 PROPIEDAD INTELECTUAL		
4.1 <input type="checkbox"/> Declaración de datos de Prueba (sólo para Productos nuevos)		<input type="checkbox"/> Declaración de que no hay datos de Prueba
4.2 Declaración de Patente(s)	<input type="checkbox"/> Con Patente(s)	Número de patente
	<input type="checkbox"/> Sin Patente(s)	
Fecha de vencimiento		
5. – TITULAR DEL PRODUCTO (SOLICITANTE DEL REGISTRO)		
5.1 Nombre del Titular		5.2 País
5.3 Teléfono(s)	5.4 Fax	5.5 Correo electrónico
6 - REPRESENTANTE LEGAL DEL TITULAR DEL PRODUCTO		
6.1 Nombre completo		6.2 N° identificación
6.3 Teléfono(s)	6.4 Fax para notificaciones	6.5 Correo electrónico para notificaciones
6.6 Dirección exacta para notificaciones		6.7. Firma(*)
7. PERSONA AUTORIZADA O TRAMITADOR		
7.1 Nombre completo		7.2 N° identificación
7.3 Teléfono(s)	7.4 Fax para notificaciones	7.5 Correo electrónico
7.6 Dirección exacta para notificaciones		7.7. Firma(*)
8 ESPACIO PARA AUTENTICACIONES (Cuando no se firme en el momento de entregar la documentación)		
9. DATOS DEL EVALUADOR		
9.1 Nombre y firma del funcionario que recibe la documentación		9.2 Fecha de recibo de la solicitud

(**) En acatamiento a la Ley General de Servicio Consular y del artículo 294 de la Ley General de la Administración Pública, el Ministerio le informa que todo documento que sea emitido en el Exterior y que venga firmado, debe entregarse debidamente legalizado.

Apéndice K. Solicitud para la asignación de cita

LABORATORIO DE NORMAS Y CALIDAD DE MEDICAMENTOS C.C.S.S



Solicitud para la asignación de cita

Anexo 1 DABS-LNCM-PT-001

OFERENTE:			
CONTACTO:			
NOMBRE DEL MEDICAMENTO A PRECALIFICAR	CÓDIGO C.C.S.S	FABRICANTE	TIPO DE CITA

1. **Máximo tres citas por oferente en el caso de Solicitudes de Precalificación.**
2. **La cita es para presentarse en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos, el día lunes en horario de 8:00 am a 2.00 pm.**
3. **En caso de requerir citas adicionales, favor anotar los productos correspondientes en la Lista de Espera adjunta**

Apéndice L. Solicitud de Precalificación Técnica de Medicamentos



Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos C.C.S.S FORMULARIO SOLICITUD PRECALIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS

Anexo 2 DABS-LNCM-PT-001

Normativa Especial Aplicable:		Código Institucional:	
		Versión de Ficha Técnica:	
		Código de referencia LNCM:	

1) INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO A PRECALIFICAR

Nombre del medicamento:			
Principio(s) activos y concentración:	4		
Número de Registro Sanitario CR:		Fecha de vencimiento:	
Tipo y Material de empaque primario del medicamento a precalificar:		Presentación(es) de empaque secundario a precalificar:	
Estudio de Estabilidad declarado en MINSAs:		Periodo de Estabilidad aprobado (en meses):	
Especificación de calidad a precalificar para el producto terminado:		Tipo de Test de disolución (Únicamente cuando aplique)	

2) INFORMACIÓN SOBRE EL FABRICANTE DEL MEDICAMENTO

(En caso de que en la fabricación intervenga más de un laboratorio fabricante, se brinda la información de aquel que realiza la fabricación del producto a granel)

Laboratorio Fabricante:		Pais de origen:	
Estado o Provincia:		Ciudad:	
Dirección exacta de la planta:			
Teléfono:		Sitio Web:	
Nombre Gerente de Calidad:		Correo electrónico:	
Buenas Practicas de Manufactura vigente? Indicar fecha de vencimiento.			

4) INFORMACIÓN SOBRE LA DROGUERÍA

Nombre de la Droguería:		Categoría aprobada:	
N° Permiso de Funcionamiento:			
Actividades autorizadas por el Ministerio de Salud de Costa Rica:			
Nombre del Regente Farmacéutico:		Código de colegiado (a):	
Pais, Estado o Provincia, Ciudad y Dirección exacta:			
Teléfono:		Sitio Web:	
Correo electrónico:			

5) INFORMACIÓN SOBRE EL OFERENTE Y REPRESENTANTE

En caso de que el oferente tenga la misma figura jurídica que el representante completar la sección "a"; caso contrario en que el oferente y el representante sean distintos completar el apartado "b".

*a) Misma figura jurídica para el oferente y para el representante

No. Proveedor CCSS:	
Nombre o Razón Social:	N° de Cédula Jurídica:
Representante Legal:	N° Cédula:
Teléfono(s):	Fax:
Correo electrónico:	
País, Estado o Provincia, Ciudad y Dirección exacta:	
Medio señalado para atender notificaciones:	

*b) Distinta figura jurídica para el representante y oferentes.

INFORMACIÓN SOBRE DEL OFERENTE	INFORMACIÓN SOBRE DEL REPRESENTANTE
No. Proveedor CCSS:	No. Proveedor CCSS:
Nombre o Razón Social:	Nombre o Razón Social:
N° de Cédula Jurídica:	N° de Cédula Jurídica:
Representante Legal:	Representante Legal:
N° Cédula:	N° Cédula:
Teléfono(s):	Teléfono(s):
Fax:	Fax:
Correo electrónico:	Correo electrónico:
País, Estado o Provincia, Ciudad y Dirección exacta:	
Medio señalado para atender notificaciones:	


*En caso de requerirlo el proveedor podrá reproducir este apartado, con el fin de completar la información de cada oferente con su representante.

Declaro conocer y aceptar los lineamientos establecidos por la C.C.S.S los cuales rigen y aplican para el proceso de precalificación técnica de medicamentos, de igual forma declaro conocer y aceptar que la C.C.S.S se reserva el derecho de verificar en el momento que lo considere conveniente, la veracidad de la información y documentación presentada en el proceso de precalificación, así como de solicitar información adicional cuando por aspectos de calidad así lo requiera.

Nombre, cedula y firma de cada Representante

NOMBRE	CEDULA	FIRMA

Apéndice M. Guía Farmacéutica para la Evaluación de Documentos Técnicos en la UPTM

 <p style="text-align: center;">Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos C.C.S.S GUÍA FARMACEUTICA PARA LA REVISIÓN DE DOCUMENTOS TÉCNICOS PRECALIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS Anexo 5 DABS-LNCM-PT-001</p>	
Código de referencia LNCM:	
Código de producto:	Versión de FT:
Registro Sanitario:	Vence:
Nombre del medicamento (acorde con la FT Institucional):	
Laboratorio Fabricante	
País de origen:	
Especificaciones de calidad del producto terminado:	Versión:
Farmacéutico encargado de la revisión:	
Fecha en que inicia la revisión:	
Fecha Inicio Prevención:	Fecha Final Prevención:
Fecha en que se concluye la revisión:	

DOCUMENTO A VERIFICAR	PUNTOS A REVISAR	REFERENCIA	RESULTADO	OBSERVACIONES
Solicitud de Precalificación	El medicamento a precalificar (nombre, forma farmacéutica, presentación, dosis, vía de administración) corresponde a lo solicitado en la FT Institucional vigente?	FT Institucional		N/A
	El nombre del medicamento, el fabricante y la dirección de la planta coinciden con lo declarado en CPP o CLV+GMP?	CPP o CLV+GMP		N/A
	En el apartado especificación de calidad se indica el tipo de test de disolución utilizado (Cuando aplique y cuando exista más de un test de disolución en la monografía declarada) ?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
Registro Sanitario	Cuenta con al menos 6 meses de vigencia?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	La información consignada es congruente con lo indicado en la FT Institucional?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	La información contenida coincide con la declarada en la solicitud de Precalificación?	Solicitud de Precalificación		N/A
	El documento físico se encuentra notariado?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El material biomédico y/o diluyente que acompaña el producto cuentan con registro sanitario? (cuando aplica)	Criterio Técnico del evaluador		N/A
CPP/CLV+GMP	El documento presentado se encuentra vigente e indica claramente la dirección de la planta?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El CPP (cuando aplique) se encuentra en formato tipo OMS y es emitido por el país de origen declarado en la solicitud de Precalificación?	Formato OMS para presentación de CPP (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/certification/modelcertificate/es) + Solicitud de Precalificación		N/A
	El GMP aportado (cuando aplique) se encuentra en formato tipo OMS?	http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS908/WHO_TRS_908-Annex5.pdf		N/A
	El documento impreso (en caso que aplique) se encuentra apostillado, o bien, corresponde a una copia notariada del original apostillado?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
Fórmula Cualitativa	No Incluye solventes orgánicos volátiles clase 1 y 2?	Apartado <467> Solventes Residuales USP		N/A
	Coincide con lo solicitado en la Ficha Técnica?	FT Institucional		N/A
	El documento impreso (en caso que aplique) se encuentra sellado por el MINSA?	Criterio Técnico del evaluador		N/A

Arte de Empaque Primario diagramado aprobado por Fabricante y por M.S.	Cuenta con sello del M.S. como garante de que se encuentra aprobado por dicho ente?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El arte se encuentra aprobado por el Fabricante (Nombre, firma de quien aprueba y sello del Laboratorio)?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	En caso de requerir leyendas especiales se incluyen en el etiquetado?	Numeral 7 del RTCA 38636-S-COMEX-MEIC Formula cuali-cuantitativa		N/A
	La rotulación es acorde con lo indicado en el Registro Sanitario presentado?	Registro Sanitario		N/A
	Incluye todos los aspectos de rotulación solicitados en la FT Institucional, en cuanto a empaque primario?	FT Institucional		N/A
	El documento se encuentra a escala 100%, o en todo caso se adjunta un dibujo o boceto de la rotulación a escala 100%.?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	La propuesta de arte es legible, la distribución, color y/o tamaño de las letras no generan confusión en cuanto a la identificación y/o información del medicamento?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	La información declarada en el arte del empaque primario es concordante con la declarada en el secundario?	Arte del empaque secundario		N/A
Arte de Empaque Secundario aprobado por fabricante y por M.S.	Cuenta con sello del Ministerio de Salud como garante de que se encuentra aprobado por dicho ente. ?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El arte se encuentra aprobado por el Fabricante (Nombre, firma de quien aprueba y sello del Laboratorio)?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	En caso de requerir leyendas especiales se incluyen en el etiquetado?	Numeral 7 del RTCA 38636-S-COMEX-MEIC Formula cuali-cuantitativa		N/A
	La rotulación es acorde con lo indicado en el Registro Sanitario presentado?	Registro Sanitario		N/A
	Las condiciones de almacenamiento rotuladas corresponden a zona climática IV?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	Incluye todos los aspectos de rotulación solicitados en la FT Institucional, en cuanto a empaque secundario?	FT institucional		N/A
	Cuando aplique Incluye los aspectos de rotulación solicitados en la farmacopea que corresponda?	Monografía correspondiente en Farmacopea declarada		N/A
	La propuesta de arte es legible, la distribución, color y/o tamaño de las letras no generan confusión en cuanto a la identificación y/o información del medicamento?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
Prospecto (cuando aplica) aprobado por el MINSA	Cuenta con sello del Ministerio de Salud como garante de que se encuentra aprobado por dicho ente. ?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El arte se encuentra aprobado por el Fabricante (Nombre, firma de quien aprueba y sello del Laboratorio)?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El prospecto incluye la información solicitada en la FT Institucional?	FT Institucional		N/A
	La propuesta de arte es legible, la distribución, color y/o tamaño de las letras no generan confusión en cuanto a la identificación y/o información del medicamento?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	La información rotulada es concordante con el arte del empaque secundario?	Arte de empaque secundario		N/A
Especificaciones de Producto Terminado (Ficha Técnica del Fabricante)	Coincide con las pruebas y especificaciones farmacopeicas declaradas (cuando aplique)?	Monografía correspondiente en Farmacopea declarada		N/A
	Coincide con las pruebas indicadas en la metodología analítica aportada (en caso de metodologías no oficiales)?	Método de análisis del Fabricante (cuando aplica)		N/A

Certificado de análisis de Producto Terminado	Incluye Nombre del material o producto?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	Incluye Número de lote?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	En caso de que el lote de granel difiera del lote de empaque, se contempla un documento técnico que los vincule?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	Incluye fecha de fabricación y fecha de vencimiento?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	La estabilidad del producto terminado, coincide con la estabilidad solicitada en la Ficha técnica y con lo declarado en el formulario de precalificación por primera vez?	Criterio Técnico del evaluador, Formulario precalificación primera vez		N/A
	Incluye Fecha, nombre y firma del responsable de la aprobación o liberación del lote?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	La descripción organoléptica en el certificado de análisis coincide con la muestra presentada?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	Incluye descripción de las pruebas realizadas y sus respectivos límites de aceptación cualitativos y/o cuantitativos de cada prueba?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	Las pruebas y especificaciones declaradas concuerdan con las establecidas en la farmacopea vigente (USP, BP u otra cuando aplique)?	Monografía correspondiente en Farmacopea declarada		N/A
	Las pruebas y especificaciones declaradas concuerdan con las indicadas en la metodología analítica aportada y con los capítulos <i>generales</i> de la farmacopea USP o BP (en caso de metodologías no oficiales)?	Método de análisis del Fabricante (cuando aplica)		N/A
	En caso de métodos no oficiales el fabricante cuenta con todas las pruebas requeridas de acuerdo a su forma farmacéutica?	Capítulos generales de la USP		N/A
	Las pruebas y especificaciones declaradas concuerdan con las indicadas en el documento especificaciones de Producto Terminado?	Especificaciones del Producto Terminado (Ficha Técnica del fabricante)		N/A
	Incluye los resultados de las pruebas y cuando la especificación es cuantitativa se incluye el valor numérico obtenido; para el caso de pruebas de disolución se incluye el valor mínimo y máximo obtenido?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	En caso de contener solventes clase 3 según la fórmula, se cuantifican las trazas del solvente correspondiente en producto terminado, y el resultado se encuentra dentro de especificación?	Fórmula Quali-cuantitativa Apartado <467> Solventes Residuales USP		N/A
	Para productos que requieren la prueba de disolución el fabricante demuestra que su producto pasa la prueba en el estadio 1?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
En el caso de productos para reconstituir, Cuando aplique y en caso de que el proveedor declare incluir diluyente, se incluye el certificado de análisis del mismo?	Criterio Técnico del evaluador - CoA del diluyente (cuando aplica)		N/A	
Método de análisis del Producto Terminado	Se aporta el método de análisis en los casos en que se indique que no es el oficial?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
Informe de Validación del método de análisis de Producto Terminado (Únicamente si el método de análisis no es farmacopeico)	Se aporta el Informe de Validación del método de análisis de Producto Terminado? (cuando aplique)	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El informe contempla los parámetros de desempeño que aplican según las categorías de prueba correspondientes?	Resolución Nº 188-2006: RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos		N/A
Especificaciones de calidad del principio activo (Especificaciones del fabricante)	Se incluye el documento con la respectiva descripción de las pruebas y los límites de aceptación correspondientes aplicados por el fabricante?	Criterio Técnico del evaluador		N/A

Certificado de análisis del principio activo (Del lote utilizado en la fabricación de la muestra presentada)	Las pruebas y especificaciones declaradas concuerdan con las establecidas en las especificaciones de calidad del principio activo?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	Los resultados de cada prueba se encuentran dentro de las especificaciones declaradas en el documento especificaciones de calidad del principio activo?	Especificaciones de calidad del principio activo		N/A
Especificaciones del material de empaque Primario (FT del fabricante)	Corresponden a las especificaciones del material de empaque primario establecidas en la Ficha Técnica Institucional?	FT Institucional		N/A
	La especificación indica el tipo de material del empaque?	Criterio Técnico del evaluador y FT de la CCSS		
	Cuando aplique según FT Institucional se incluyen especificaciones de calidad resistencia a la luz y/o humedad según capítulo <671> de la USP	FT Institucional y capítulo <671> de la USP		N/A
Certificado de análisis del Material de empaque primario empleado en la muestra presentada	Se aporta el certificado del material del empaque primario utilizado en la muestra presentada ?	Criterio Técnico del evaluador		N/A
	El certificado indica el tipo de material, y el mismo coincide con la especificación del Fabricante?	Especificaciones de material de empaque Primario (FT fabricante)		N/A
	Incluye las pruebas y resultados cuantitativos y/o cualitativos declarados por el fabricante en el documento especificaciones de calidad de empaque primario?	Especificaciones de material de empaque Primario (FT fabricante)		N/A