

**DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS  
FARMACÉUTICOS Y AFINES DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE  
REGULACIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD DEL  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**CONSIDERANDO:**

Que la Constitución Política de la República de Guatemala establece que el Estado velará por la salud y el bienestar de los habitantes, por lo que es esencial garantizar el acceso a los medicamentos existentes y disponibles en el país. Así mismo, controlará la calidad de los productos farmacéuticos, químicos y de todos aquellos que puedan afectar la salud.

**CONSIDERANDO:**

Que El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de conformidad con lo establecido en el artículo 9, literal a) del Código de Salud, tiene a su cargo la rectoría de la Salud para la conducción, regulación, vigilancia, coordinación y evaluación de las acciones e instituciones de salud a nivel nacional

**CONSIDERANDO:**

Que es función del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, la emisión de la Norma Técnica que establece los requisitos para demostrar la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

**POR TANTO:**

Con base en lo considerado y con fundamento los Artículos 96 de la Constitución Política de la República de Guatemala, 9 literal a); 162, 163 literal a), 164 literal a), 167, 168 y 169 literal b) del Código de Salud, Decreto 90-97 del Congreso de la República y Artículos 8, 10, 11, 12, 13, 30 y 32 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, Acuerdo Gubernativo Número 712-99 de la Presidencia de la República, acuerda emitir la:

**NORMA TÉCNICA NÚMERO 82  
VERSIÓN 1-2021**

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.  
BIOEQUIVALENCIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA**

**Artículo 1. Objeto:** Contar con una Norma técnica que establezca los requisitos para demostrar la bioequivalencia y equivalencia terapéutica de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

**Artículo 2. Ámbito De Aplicación:** Aplica a los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica que soliciten o cuenten con registro sanitario, que se fabriquen en territorio guatemalteco y para los que se importan por personas naturales o jurídicas.

### **Artículo 3. Definiciones**

- 3.1. Alternativa farmacéutica:** Los productos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción o fracciones activas desde el punto de vista farmacéutico, pero difieren en cuanto a su forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas versus cápsulas), concentración y/o su composición química (por ejemplo, distintas sales o ésteres). Las alternativas farmacéuticas liberan la misma fracción activa por la misma vía de administración, pero en los demás aspectos no son equivalentes farmacéuticos. Pueden o no ser bioequivalentes o equivalentes terapéuticos al producto comparador.
- 3.2. Biodisponibilidad:** es la medida relativa, tanto de la velocidad como de la cantidad del fármaco contenida en un medicamento, que se absorbe y alcanza la circulación general.
- 3.3. Bioequivalencia:** es la relación entre dos o más productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad; por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar son similares a tal grado, que sus efectos son esencialmente los mismos.
- 3.4. Bioexención:** proceso regulatorio de aprobación de un producto farmacéutico que requiere demostración de [equivalencia terapéutica](#) con base en pruebas in vitro, en sustitución a la presentación de estudios in vivo, de acuerdo [con](#) los criterios establecidos en la presente Norma Técnica.
- 3.5. Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que proporcionan una garantía que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y que están protegidos los derechos de integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo clínico.
- 3.6. Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL):** conjunto de reglas o procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los datos generados por el laboratorio que participa en el estudio de [equivalencia terapéutica](#) sean reproducibles, íntegros y de calidad.
- 3.7. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.
- 3.8. Comité Técnico Multisectorial:** Comité Técnico [convocado](#) por el DRCPFA quienes evaluarán las moléculas, previo a su inclusión en los Listados Priorizados (Anexos A y B) utilizando para ello criterios técnicos y de riesgo sanitario.
- 3.9. Equivalencia terapéutica:** Condición que se da entre dos productos, cuando son equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y la seguridad serán esencialmente los mismos, cuando es administrado a los pacientes por la misma vía y bajo las condiciones especificadas en el [etiquetado](#).

- 3.10. Equivalente farmacéutico:** los productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma dosis molar del mismo principio activo en la misma forma de dosificación, si cumplen con estándares comparables y si están destinados a ser administrados por la misma vía. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades del estado sólido del principio activo, los excipientes, el proceso de fabricación, así como otras variables pueden llevar a diferencias en el desempeño del producto.
- 3.11. Equivalente terapéutico:** dos productos farmacéuticos son considerados equivalentes terapéuticos si, son equivalentes farmacéuticos ~~e alternativas farmacéuticas~~ y después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos cuando son administrados a pacientes por la misma vía de administración y condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede demostrarse mediante estudios de equivalencia terapéutica, tales como estudios farmacocinéticos (bioequivalencia), farmacodinámicos o estudios in vitro ([perfiles de disolución](#)).
- 3.12. Intercambiabilidad:** Posibilidad de realizar un intercambio terapéutico entre dos medicamentos que han demostrado ser equivalentes terapéuticos ([OMS](#)).
- 3.13. Liberación Convencional:** tipo de liberación de la sustancia o sustancias activas que no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial. En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas.
- 3.14. Listados Priorizados:** productos clasificados por criterios de riesgo sanitario, establecidos por este Departamento, a los cuales se les aplicarán las disposiciones contenidas en la presente Norma Técnica.
- 3.15. Medicamento:** sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.
- 3.16. Medicamento de prueba:** [medicamento multiorigen candidato a ser equivalente terapéutico](#) al medicamento comparador o de referencia, proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven y que cumple con los estándares de calidad oficiales.
- 3.17. Medicamento de referencia/[medicamento comparador](#):** medicamento que se utiliza como comparador para establecer la ~~bioequivalencia~~ [equivalencia terapéutica](#) e intercambiabilidad. Su determinación está establecida en la presente Norma Técnica.
- 3.18. Medicamento genérico:** medicamento que se registra y emplea con la Denominación Común Internacional del principio activo y que demuestre ser bioequivalente al medicamento de referencia.
- 3.19. Medicamento genérico intercambiable:** medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y puede ser intercambiado por éste, en la práctica clínica.
- 3.20. Medicamento innovador:** producto farmacéutico que se autorizó por primera vez para su comercialización en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.
- 3.21. Medicamento multiorigen:** producto que es equivalente farmacéutico ~~e alternativa farmacéutica~~ y que puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.

- 3.22. Perfiles de disolución:** determinación experimental comparativa de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.
- 3.23. Patrocinador:** persona individual, empresa o entidad, institución u organización responsable del inicio, finalización, gestión y financiación de un ensayo clínico.
- 3.24. Producto de Riesgo Sanitario:** Es aquel producto farmacéutico que cumple uno o más de los criterios de riesgo sanitario definidos por la Autoridad Regulatoria.
- 3.25. Protocolo:** documento que describe la razón de ser del ensayo clínico, sus objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización. El término protocolo se refiere al protocolo original, a sucesivas versiones y modificaciones.
- 3.26. Riesgo Sanitario:** Es la estimación de la probabilidad de que un producto farmacéutico represente un peligro para la salud, desde el punto de vista de su bioequivalencia/ equivalencia terapéutica, contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticas, fisicoquímicas y asociados con su forma farmacéutica.
- 3.27. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB):** marco científico para clasificar los principios activos farmacéuticos, sobre la base de su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina la disolución del producto farmacéutico, el SCB tiene en cuenta los tres factores principales que rigen la velocidad y extensión de absorción de los fármacos de las preparaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, administradas por vía oral: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.
- 3.28. Organización de Investigación por Contrato (OIC):** persona jurídica u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador, relacionadas con el estudio.

#### **4. ABREVIATURAS**

- 4.1. BPC:** Buenas Prácticas Clínicas
- 4.2. BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio
- 4.3. BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura
- 4.4. CEI:** Comité de Ética de Investigación
- 4.5. DRACES:** Departamento de Regulación, Acreditación y Control De Establecimientos de Salud.
- 4.6. DRCPFA:** Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
- 4.7. DGRVCS:** Dirección General de Regulación Vigilancia y Control de la Salud.
- 4.8. F2:** Frecuencia Relativa
- 4.9. MSPAS:** Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
- 4.10. OIC:** Organización de Investigación por Contrato
- 4.11. PKA:** Farmacocinética
- 4.12. RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano
- 4.13. SCB:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

## **5. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS**

### **5.1. LINEAMIENTOS PARA LA EXIGENCIA DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

#### **5.1.1. Cumplimiento de las BPM emitidas por la Autoridad Reguladora**

Será requisito fundamental que los medicamentos multiorigen en su fabricación cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura, según Informe 32 u otro superior vigente en el país de origen, antes del otorgamiento del certificado de bioequivalencia.

#### **5.1.2. De los resultados de Estudios de Bioequivalencia**

Los resultados de estudios de bioequivalencia deberán ser presentados **en formato electrónico o físico** al DRCPFA al momento de la solicitud del registro sanitario de los medicamentos multiorigen que contengan en su formulación uno o más de los principios activos incluidos en el Listado Priorizado (Ver Anexos A y B) de los que requieren demostrar bioequivalencia y para los productos ya registrados según lo indicado en el numeral 6.1 de esta Norma Técnica.

#### **5.1.3. Productos farmacéuticos que no requieren demostrar bioequivalencia**

- 5.1.3.1.** Producto para administrar como solución acuosa por vía parenteral que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el producto de referencia.
- 5.1.3.2.** Producto equivalente farmacéutico en forma de solución para administración oral.
- 5.1.3.3.** Producto equivalente farmacéutico en forma de polvo para reconstitución como una solución y cumple con los criterios de los numerales 5.1.3.1 y 5.1.3.2
- 5.1.3.4.** Equivalente farmacéutico en forma de gas.
- 5.1.3.5.** **Equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa o cualquier forma farmacéutica para administración tópica o local, de efecto no sistémico.**
- 5.1.3.6.** Equivalente farmacéutico en aerosol o nebulizador para inhalaciones o rociador nasal, en forma de solución, administrado con o sin el mismo dispositivo.
- 5.1.3.7.** Los productos multiorigen de administración oral y liberación convencional podrán optar a bioexención de los estudios **de equivalencia terapéutica in vivo** si están formulados con principios activos clasificados de acuerdo al SCB en sus clases I, II y III, y presenten similitud en el perfil de disolución comparativo, también los siguientes:
  - a)** Podrán optar a bioexención las diferentes concentraciones de un mismo producto, siempre y cuando esté demostrada la bioequivalencia para una de ellas (**usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la concentración menor por razones de seguridad, en cuyo caso se debe asegurar que con las concentraciones mayores, no haya problema de solubilidad**) documenten proporcionalidad de la formulación en las diferentes concentraciones, **los principios activos posean una relación lineal de sus parámetros de biodisponibilidad, dentro del rango de dosis terapéutica y presenten similitud en el perfil de disolución comparativo.**  
**si el innovador y el producto de estudio se disuelven rápidamente (85 % en menos de 30 minutos) ó presentan  $F_2 \geq 50$  en pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.**

- b) Los productos de alta solubilidad (85 % o más del principio activo se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos) no requieren demostración de similitud en el perfil de disolución comparativo.
- c) Podrán optar a bioexención productos farmacéuticos formulados con principios activos de la clase II que son ácidos débiles si la dosis se disuelve en 250 mL o menos a un pH de 6.8 y si el **innovador medicamento de referencia** se disuelve rápidamente (85 % en menos de 30 minutos) en pH 6.8 y presentan  $F_2 \geq 50$  en pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.
- d) Podrán optar a Bioexención productos ya aprobados como Bioequivalentes que experimenten alguna de las siguientes modificaciones:
  - i. Cambios menores en su formulación tales como cambios de colorantes, saborizantes o preservantes.
  - ii. Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo fabricante, en el mismo lugar de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos "in vivo" o "in vitro", y las dos versiones cumplan los requisitos de estudios de disolución "in vitro" descritos anteriormente.
  - iii. Productos para los cuales se ha demostrado una correlación "in vitro"- "in vivo", y la velocidad de disolución "in vitro" del producto nuevo es bioequivalente a la del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer la correlación. La aceptación de solicitud de Bioexención para los estudios de equivalencia terapéutica in vivo para formas farmacéuticas de liberación modificada (incluidas formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada), deben ser evaluadas caso a caso por el DRCPFA.

**5.1.4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)** El SCB comprende las siguientes clases:

- a) Clase I: alta solubilidad, alta permeabilidad.
- b) Clase II: baja solubilidad, alta permeabilidad.
- c) Clase III: alta solubilidad, baja permeabilidad.
- d) Clase IV: baja solubilidad, baja permeabilidad.

**5.1.5. De los Centros Autorizados para estudios de Bioequivalencia.**

Los titulares/fabricantes de los registros sujetos a demostración de bioequivalencia podrán realizar los estudios en centros nacionales o extranjeros que cuenten con las autorizaciones de la Autoridad Reguladora Nacional correspondiente.

## **5.2. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

### **5.2.1. Estudio "in vivo"**

Un estudio "in vivo" en voluntarios sanos en el cual se mida un efecto farmacológico agudo apropiado que resulte de la acción del medicamento o la parte activa de él, o cuando

corresponda, de sus metabolitos activos, en función del tiempo, cuando tal efecto pueda medirse con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad. Este método se podrá aplicar para fármacos de acción sistémica, sólo cuando no se puedan aplicar procedimientos adecuados que permitan cuantificar con precisión el fármaco en sangre total, plasma, suero, orina u otro fluido biológico de importancia que refleje la absorción y eliminación del principio activo del cuerpo humano.

## **5.2.2. Estudio de biodisponibilidad comparativa**

**5.2.2.1.** Un estudio de biodisponibilidad comparativa en voluntarios sanos o **pacientes**, cuando así se requiera por el tipo de medicamentos, en el cual se determine la concentración del principio activo o de la fracción terapéuticamente activa, y cuando corresponda de los metabolitos activos, en función del tiempo, en la sangre, el plasma, el suero, la orina u en otro fluido biológico apropiado luego de la administración de una dosis única y equivalente molar del medicamento de prueba y de referencia. Este procedimiento es únicamente aplicable a formas farmacéuticas destinadas a liberar el principio activo desde la forma farmacéutica y absorberse desde el sitio de administración para alcanzar el torrente circulatorio para su distribución sistémica en el cuerpo.

**5.2.2.2.** En el caso de tratarse de estudios que deben realizarse en pacientes, deberá establecerse la justificación técnica en el protocolo clínico para estudio de bioequivalencia.

## **5.2.3. Perfil de disolución**

**5.2.3.1.** Es un proceso "in vitro" para ayudar a determinar cuándo las pruebas de disolución bastan para otorgar una exención de un **estudio de equivalencia terapéutica "in vivo"**.

**5.2.3.2.** Determina la velocidad (cantidad/tiempo y extensión (cantidad total)) a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación a diferentes tiempos.

## **5.3. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE REQUIEREN DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA**

**5.3.1. Estudios “in vivo”:** Los productos farmacéuticos administrados por vía oral, con acción sistémica que deberán demostrar su bioequivalencia a través de estudios “in vivo”, únicamente cuando estos productos sean de Riesgo Sanitario Alto y por consiguiente mostrarán una o varias de las características del numeral 5.3.1.2 al 5.3.1.5 De acuerdo al Listado Priorizado incluido en el anexo A, y reúnan al menos una de las características establecidas en los numerales 5.3.1.2 al 5.3.1.5 de esta Norma Técnica.

**5.3.1.1. Del principio activo:** El DRCPFA elaborará el Listado Priorizado (Anexo A) la lista de los principios activos que serán clasificados según SCB y los criterios de riesgo sanitario alto.

Las actualizaciones al listado, que se realizarán cada 5 años, deberán ser definidas por el Comité Técnico, responsable de incluir en el listado únicamente aquellos productos que cumplan con los criterios técnicos mencionados y estableciendo el periodo en que entrarán en vigencia las nuevas moléculas incluidas.

**5.3.1.2. Características:** El principio activo presenta:

- a) Estrecho margen terapéutico
- b) Farmacocinética compleja debido a absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico).
- c) Ventana de absorción a nivel del tubo intestinal, es decir, su absorción en sitio específico.
- d) Eliminación presistémica o metabolismo de primer paso hepático elevado (> 70 %).
- e) El principio activo posee propiedades fisicoquímicas que afectan la solubilidad y absorción del producto, las cuales han sido sólo parcialmente corregidas en la formulación del producto.
- f) Inestabilidad físico-química.
- g) Variaciones metaestables del estado sólido, por ejemplo, presencia de polimorfos, solvatos y complejos.
- h) Principios activos de baja solubilidad acuosa.
- i) Vida media mayor a 12 horas.
- j) Otros problemas de biodisponibilidad en los cuales exista evidencia documentada en la bibliografía internacional para lo cual se debe considerar a aquellos fármacos de estructura química y formulación similar.

**5.3.1.3. Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada**

Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada (prolongada, retardada, entre otros), diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico; y productos diseñados para disolverse en la cavidad oral (tabletas bucales, sublinguales o masticables). Productos no orales, no parenterales con formas farmacéuticas diseñadas para actuar sistémicamente (parches transdérmicos, anticonceptivos insertados en bajo la piel o en el útero) Con absorción y distribución sistémica y estos sean productos de riesgo sanitario alto.

#### **5.3.1.4. Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas**

Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas, de liberación convencional, diseñados para que las sustancias activas se absorban y distribuyan a nivel sistémico, que contengan un principio activo que no les permita optar a una bioexención y estos sean productos de riesgo sanitario alto.

#### **5.3.1.5. Modificaciones que pueden impactar la biodisponibilidad**

Si un producto ya aprobado como bioequivalente posteriormente sufre modificaciones en forma tal que puede impactar la biodisponibilidad, comparado con la fórmula del lote utilizado para la demostración de bioequivalencia deberá presentar un nuevo estudio de bioequivalencia in vivo cuando la modificación involucre la incorporación de agentes surfactantes o cosolventes, por ejemplo, manitol, sorbitol, entre otros.

#### **5.3.1.6. Clasificación de riesgo sanitario**

Adicionalmente a lo establecido en el numeral 5.4.1 el DRCPFA aplicará la siguiente clasificación:

- a) Riesgo sanitario alto:** probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
  
- b) Riesgo sanitario intermedio:** probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
  
- c) Riesgo sanitario bajo:** probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

#### **De los Laboratorios de Análisis Autorizados**

Los titulares/fabricantes de los registros sujetos a demostración de equivalencia terapéutica podrán realizar los estudios en Laboratorios de Análisis nacionales o extranjeros que cuenten con las autorizaciones de la Autoridad Reguladora Nacional correspondiente.

### **5.3.2. Estudios “in vitro”**

En el Anexo B se encuentra el Listado Priorizado de principios activos en formas farmacéuticas orales, con su respectivo producto de referencia, que pueden optar a bioexención mediante perfil de disolución comparativo siguiendo el criterio de riesgo:

Principios activos de riesgo sanitario Intermedio.

- a) También Podrán optar a bioexención mediante perfil de disolución comparativo, los productos en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que presenten las siguientes características: Que no se encuentren mencionados en el Listado del Anexo A, relacionado al inciso 5.3.1.1 y que no posean ninguna de las características establecidas en los numerales 5.3.1.2 y 5.3.1.6 de esta Norma Técnica.
- b) Pertenecen a la clase I o III del SCB.
- c) Presenta patrón de disolución rápida o muy rápida.
- d) Formulados con excipientes que no afecten la biodisponibilidad.
- e) Principios activos de la clase II que son ácidos débiles si la dosis se disuelve en 250 mL o menos a un pH de 6.8 y si el innovador disuelve rápidamente (85 % en menos de 30 minutos) en pH 6.8 y presentan  $F_2 \geq 50$  en pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8. En cualquiera de estos casos, los excipientes empleados en los productos multiorigen candidatos a la bioexención, también serán evaluados cuidadosamente, en relación con los del producto de referencia, tanto en términos de la composición cualitativa como cuantitativa.

#### **5.3.2.1. Productos formulados en diferentes concentraciones**

Productos del Anexo A, que ya presentaron estudios de bioequivalencia, podrán presentar perfiles de disolución comparativos para sus diferentes concentraciones. Teniendo en cuenta los estudios de proporcionalidad de la dosis, con principios activos destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean fabricados por el mismo laboratorio productor, en el mismo sitio de manufactura, con los mismos procedimientos y además cumplan cada una de las siguientes condiciones:

- a) Se ha demostrado que la farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutica.
- b) La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma.
- c) La proporción entre principio activo y excipientes para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma o, en el caso de contenidos muy bajos de principio activo, la proporción entre los excipientes es la misma.
- d) Se ha efectuado un estudio “in vivo” para establecer bioequivalencia apropiado para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en cuyo caso se debe asegurar que con las concentraciones mayores no haya problemas de solubilidad).
- e) Los productos cumplen los requisitos de estudios "in vitro" descritos para estudios de bioexención, incluyendo las formas farmacéuticas de liberación modificada, siempre que exista proporcionalidad similar en el contenido de las diferentes concentraciones y se demuestre similitud en el perfil de disolución entre el

medicamento bioequivalente y la concentración del mismo, sujeto a bioexención, exceptuándose por lo tanto las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso.

No obstante, este tipo de estudio de proporcionalidad requiere comprobar que el comportamiento de las diferentes concentraciones es equivalente a la formulación del lote con el que se realizó el estudio de bioequivalencia.

#### **5.3.2.2. Productos aprobados como Bioequivalentes**

En el caso de productos ya aprobados como bioequivalentes que experimenten alguna de las siguientes modificaciones, **podrán presentar perfiles de disolución comparativos**:

- a) Cambios menores en su formulación tales como cambios de colorantes, saborizantes o preservantes.
- b) Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo fabricante, en el mismo lugar de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos "in vivo" o "in vitro", y las dos versiones cumplan los requisitos de estudios de disolución "in vitro" descritos anteriormente.
- c) Productos para los cuales se ha demostrado una correlación "in vitro"- "in vivo", y la velocidad de disolución "in vitro" del producto nuevo es bioequivalente a la del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer la correlación.
- d) **Cambios en el fabricante, proceso de manufactura (equipo y proceso), reformulación en la composición cuali-cuantitativa inicialmente aprobada (sistema de liberación del fármaco, cambio de excipientes mayor al 10 % p/p del peso total de la fórmula.**
- e) **Cambio de sitio de manufactura, en el cual se da transferencia de tecnología.**

#### **5.3.2.3. Perfil de Disolución Comparativo:**

- a) La prueba de similitud de perfil de disolución y las conclusiones extraídas de los resultados para la justificación de bioexención, pueden considerarse válidos, sólo si el perfil de disolución ha sido satisfactoriamente caracterizado entre el producto de referencia y el producto de prueba.
- b) Para medicamentos sólidos orales, en los que, de acuerdo a la presente Norma Técnica, se requiera presentar Estudio de Perfil de Disolución Comparativo, deberán ser realizados, con un número mínimo de tiempos de muestreo (que permita la caracterización en la fase ascendente de la curva), de conformidad con las referencias oficiales, en 3 diferentes pH (normalmente 1.2, 4.5 y 6.8). El número de valores pH dependerá del perfil de ionización de los medicamentos y deberá abarcar la región pKa. Si la prueba de disolución en cada medio se considera innecesaria basada en las características del producto, se debe proveer una adecuada justificación científica.
- c) Para productos **con métodos farmacopéicos**, las condiciones experimentales, metodología y criterios de aceptación de referencia deben corresponder a lo establecido en la farmacopea oficial de referencia vigente.

**PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.2 EN FECHA 08 DE OCTUBRE DEL 2021**  
*SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.3 DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN  
PROCEDIMIENTO F-TN-P-12*

Para productos no farmacopéicos o [en donde se declare un método de análisis propio validado](#), estas condiciones deben corresponder a la metodología validada.

- d)** Los resultados del perfil de disolución comparativo deberán demostrar la similitud entre los perfiles de disolución ( $F2 \geq 50$ ).

EN CONSTRUCCIÓN