

Fuente : Diario Oficial de la Federación

NOM-EM-003-SSA1-1998

NORMA OFICIAL MEXICANA DE EMERGENCIA. MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES. CRITERIOS Y REQUISITOS DE LAS PRUEBAS PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD Y REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS.

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

JOSE IGNACIO CAMPILLO GARCIA, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario y Subsecretario de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3o. fracción XXII, 13 apartado A fracción I, 194, 221, 257, 258, 259, 260 fracción I, y 391 Bis de la Ley General de Salud; 3o. fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones III, XI y XVIII, 41, 48 y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 72, 73, 122 y 211 del Reglamento de Insumos para la Salud; 5o. apartado A fracción I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 6o. fracción XVII, 20 fracciones II, IV y XVI, y 23 fracción IX del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998.

INDICE

1. Objetivo.
 2. Campo de aplicación.
 3. Referencias.
 4. Definiciones.
 5. Símbolos y abreviaturas.
 6. Criterios y requisitos generales para las pruebas.
 7. Criterios y requisitos para realizar pruebas de bioequivalencia en humanos.
 8. Validación de métodos analíticos para realizar pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia.
 9. Criterios y requisitos para la comparación de perfiles de disolución.
 10. Criterios y requisitos para los terceros autorizados que realicen las pruebas.
 11. Bibliografía.
 12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
 13. Observancia de la norma.
 14. Vigencia.
- Apéndice A.
Apéndice B.

1. Objetivo.

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

2. Campo de aplicación.

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

3. Referencias.

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

- | | |
|-------------------|--|
| NOM-059-SSA1-1993 | Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Farmacéutica, dedicados a la Fabricación de Medicamentos.* |
| NOM-008-SCFI-1994 | Sistema General de Unidades de Medida. |

*Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

4. Definiciones.

Para efectos de esta Norma se entiende por:

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

4.2 Bioequivalencia: ésta se presenta si dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos y su biodisponibilidad (velocidad y cantidad), tras su administración en la misma dosis, es parecida hasta tal punto que sus efectos, con respecto

tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos. Es decir, existe una semejanza, dentro de ciertos límites (estadísticos), en la biodisponibilidad de dos medicamentos que poseen el mismo producto.

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

4.4 Compuesto a analizar: entidad química, en la forma en la que se encuentra en la matriz biológica.

4.5 Corrida analítica: conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales (mismos equipos, curva de calibración, muestras control y estándares, entre otros).

4.6 Curva de calibración: conjunto de concentraciones que describen el intervalo de trabajo en el cual se cuantificará el compuesto a analizar.

4.7 Equivalentes farmacéuticos: los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las mismas normas farmacopeicas o cualquier otro estándar de calidad, pureza e identidad.

4.8 Equivalentes terapéuticos: los productos que contienen el mismo principio activo del medicamento o la misma fracción terapéutica y, cuando se administran, clínicamente tienen la misma eficacia y seguridad que el medicamento cuya eficacia y seguridad se ha determinado.

4.9 Especificidad: la capacidad del método para medir el compuesto a analizar en presencia de otros compuestos que están presentes en la muestra. Pueden ser metabolitos, productos de degradación, compuestos endógenos u otros compuestos.

4.10 Estabilidad: la propiedad del compuesto a analizar, de conservar su concentración, desde el momento del muestreo hasta su análisis.

4.11 Exactitud: la proximidad de los resultados obtenidos experimentalmente al valor real.

4.12 Intervalo de trabajo: es el intervalo de concentraciones (incluyendo las concentraciones extremas) en el cual el método ha demostrado ser preciso, exacto y lineal para el compuesto a analizar, en la matriz biológica respectiva.

4.13 Laboratorio de pruebas: aquella instalación que opera en una localidad específicamente determinada y dispone del equipo necesario y personal calificado para efectuar las mediciones, análisis, pruebas, calibraciones o determinaciones de las características o funcionamiento de materiales, productos o equipos.

4.14 Límite de cuantificación: la concentración más baja del compuesto a analizar en la muestra que puede ser cuantificada cumpliendo con los criterios de precisión y exactitud establecidos en el método respectivo.

4.15 Límite de detección: la concentración más baja del compuesto a analizar en la muestra, cuya respuesta en el proceso analítico puede ser claramente diferenciada de los niveles basales de ruido.

4.16 Linealidad: es la capacidad de un método para dar resultados, directamente o por una transformación matemática bien definida, que son proporcionales a la concentración del compuesto a analizar dentro del intervalo de trabajo establecido.

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

4.18 Matriz biológica: material único de origen biológico el cual puede ser preparado de una manera reproducible; por ejemplo: sangre, suero, plasma, orina, heces, saliva, esputo y algunas muestras de tejido.

4.19 Medicamento innovador: aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.

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

- El medicamento innovador y, en caso de no existir, cualquiera de los siguientes:
- Producto con una correlación in vitro- in vivo establecida.
- Producto cuya bioequivalencia esté determinada.
- Producto, que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria.

4.21 Medicamento de prueba: medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y perfiles de disolución se conserven. Debe cumplir con los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y fabricado conforme a los requisitos que señalen las disposiciones aplicables.

4.22 Medicamento genérico intercambiable: el medicamento con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus

perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifique con su denominación genérica.

4.23 Método: grupo de procedimientos involucrados en la colección, procesamiento, almacenamiento y análisis de uno o varios compuestos a analizar en una matriz biológica.

4.24 Muestras control: muestra de concentración conocida que se cuantifica durante la corrida analítica para corroborar la validez del método.

4.25 Perfil de disolución: determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

4.26 Precisión: la concordancia de los valores obtenidos en un análisis, bajo condiciones establecidas previamente. Se evalúa como precisión intra análisis (en un solo día) e inter análisis (en varios días).

4.27 Procedimiento normalizado de operación: documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

4.28 Protocolo: documento que establece los objetivos, procedimientos y métodos analíticos que se pretenden utilizar para analizar los datos obtenidos de un determinado estudio. Describe los procedimientos administrativos que se utilizarán para cumplir con los requerimientos regulatorios, relacionados con: el reporte de eventos adversos, el consentimiento informado, los procedimientos normalizados de operación y la publicación de los datos, entre otros.

4.29 Prueba de disolución: prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

4.30 Recobro: el resultado, expresado como por ciento, de la comparación de la respuesta del compuesto a analizar, adicionando de manera controlada a una matriz biológica y procesado de acuerdo con el método analítico, con respecto a la respuesta obtenida con una solución del mismo compuesto que no ha sido sometida al proceso.

4.31 Repetibilidad: la precisión intra análisis.

4.32 Reproducibilidad: asegura la capacidad del método analítico de proporcionar resultados experimentales reproducibles cuando se somete a modificaciones que pueden presentarse durante la aplicación rutinaria, tales como diferentes analistas, diferentes instrumentos equivalentes, diferentes lotes de reactivos y/o consumibles.

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

4.34 Terceros autorizados: unidades clínicas y laboratorios de pruebas autorizados por la Secretaría de Salud para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos.

4.35 Tolerancia: la capacidad de un método analítico para permanecer inalterado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en los parámetros del método.

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

4.37 Unidad clínica: establecimiento en el que se realizan pruebas y estudios de biodisponibilidad en seres humanos.

4.38 Validación: evidencia experimental documentada de que un método analítico cumple con el propósito para el que fue diseñado.

5. Símbolos y abreviaturas.

C_{máx}: concentración plasmática máxima.

C_{mín}: concentración plasmática mínima.

C_{av}: concentración plasmática media.

T_{máx}: tiempo transcurrido desde la administración hasta que se produce una concentración plasmática máxima.

ABC-t: área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t.

ABC- ∞ o ABC-###: ABC extrapolada a infinito.

TMR: tiempo medio de residencia.

A_e: excreción urinaria acumulativa desde la administración al momento t.

A_e###: excreción urinaria acumulativa extrapolada a infinito.

dA_e/dt: tasa de excreción urinaria.

t_{1/2}: vida media de eliminación.

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación.

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente.

seg: segundos.

ml.: mililitros.

mm: milímetros.

mils: unidades de vibración (centímetros de desplazamiento).

vs: contra.

6. Criterios y requisitos generales para las pruebas.

6.1 Tanto el medicamento de prueba como el de referencia deben ser de un mismo lote y estar dentro de su periodo de uso.

6.2 El contenido o potencia de los medicamentos de referencia y prueba no debe diferir en más del 5%.

6.3 Se debe evaluar la uniformidad de contenido, tanto del medicamento de prueba como del de referencia y los resultados deben cumplir con el criterio de la FEUM.

6.4 Deben llevarse registros detallados de cada una de las pruebas efectuadas. Los registros deberán resguardarse para evitar su alteración o deterioro, por lo menos durante 3 años o 1 año después de la fecha de caducidad de cualquiera de los medicamentos, lo que ocurra más tarde.

6.5 Los métodos de análisis utilizados para la cuantificación de los fármacos y sus metabolitos durante las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben ser adecuados para cumplir con el objetivo del estudio y ser validados conforme a esta Norma y demás disposiciones aplicables en la materia.

6.6 Conducción de los análisis químicos.

Los laboratorios que realicen la cuantificación de sustancias en muestras biológicas, con el propósito de utilizar los datos para las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos, deben cumplir con lo siguiente:

- Realizar los análisis químicos de acuerdo con lo establecido en esta Norma y con los requisitos de las autoridades sanitarias competentes.

- Validar el método analítico utilizado para cuantificar fármacos o metabolitos, antes de iniciar el análisis de muestras de un estudio. Dicho método deberá estar aprobado por el responsable sanitario y constar por escrito.

- Conducir el análisis químico de muestras biológicas de un estudio, bajo las mismas condiciones analíticas, la misma matriz biológica, calidad de reactivos, materiales, instrumentos y equipos utilizados durante la validación del método y dentro del periodo de estabilidad de los fármacos o metabolitos en la matriz biológica.

- Manejar adecuadamente las muestras biológicas y tener cuidado de verificar que las muestras permanecieron bajo condiciones apropiadas de temperatura durante el transporte, así como inspeccionar la integridad, cantidad e identidad de las muestras durante la recepción y almacenarlas de inmediato bajo las condiciones de conservación establecidas.

- Asegurar la integridad e identidad de las muestras durante el almacenamiento.

- Manejar, para la ejecución del estudio, un código que no revele la identidad de los productos al analista.

- Analizar, por el mismo analista, en caso de que la estabilidad del fármaco o metabolito lo permita, las muestras de los productos de prueba y referencia, usando los mismos instrumentos y en la misma corrida analítica.

- Analizar las muestras control bajo el mismo procedimiento y al mismo tiempo que las muestras problema; aquéllas serán las que den un criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica.

- Registrar todas las condiciones de operación de los equipos e instrumentos antes y durante los análisis.

- Utilizar sustancias de referencia, cuya certificación sea trazable con patrones de referencia primarios internacionales.

- Registrar todos los acontecimientos ocurridos durante la conducción del estudio.

- Almacenar toda la información generada durante el estudio, aun cuando pertenezcan a alguna corrida analítica rechazada.

- Demostrar con las muestras biológicas obtenidas antes de la administración, para el caso de que el fármaco o metabolito a analizar no sea un compuesto endógeno, la ausencia de éste; si es un compuesto endógeno, se deben determinar los niveles basales de dicho compuesto para restarlos a las cuantificaciones de la sustancia en las muestras.

- Establecer a priori los criterios que determinen cuándo se debe efectuar un reanálisis, así como el criterio de informe de resultados finales cuando ocurra esta situación.

- En cada corrida analítica se debe: establecer por escrito el orden de análisis; demostrar la confiabilidad del sistema de medición y que no hay interferencia de los reactivos y soluciones utilizadas; utilizar una curva de calibración recientemente preparada y analizar las muestras en forma aleatoria, incluyendo las muestras control.

- Presentar, por escrito, la información concerniente al análisis, así como los datos de la cuantificación de los fármacos o metabolitos en las muestras biológicas.

6.7 Las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos se deben llevar a cabo de acuerdo con lo establecido en la FEUM, la presente Norma y demás disposiciones legales aplicables, siguiendo los métodos, técnicas o procedimientos establecidos por dichos documentos.

En caso de que los datos requeridos no se encuentren en la FEUM, la presente Norma o demás disposiciones aplicables, se podrán realizar las pruebas de acuerdo con lo dispuesto en el numeral 9.2.2.1.

6.8 En las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, para cada concentración analizada, el valor promedio de las determinaciones debe estar dentro del $\pm 15\%$ del valor de concentración teórica con un coeficiente de variación (desviación estándar relativa) no mayor del 15% y de $\pm 20\%$ para la concentración mínima cuantificable.

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

7.1 Ética.

Los estudios se realizarán con base en lo dispuesto en la Ley General de Salud y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

7.2 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia.

7.2.1 Cada protocolo de un estudio clínico, ya sea con voluntarios o con pacientes, debe cumplir con lo señalado en la Ley General de Salud y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

7.2.2 Cada protocolo deberá ser revisado y aprobado por el coordinador general o investigador principal, previo sometimiento a los comités respectivos.

7.2.3 El protocolo debe tener el formato descrito en el Apéndice A.

7.2.4 El protocolo de los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia se someterá a un comité de investigación que podrá estar formado por investigadores de las diferentes instituciones que realizan estudios de farmacocinética, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Asimismo, el protocolo debe estar aprobado por un comité de ética, conforme a lo establecido en las disposiciones aplicables.

7.3 Selección de los voluntarios.

7.3.1 Los sujetos deben ser personas sanas tanto del sexo masculino como femenino. En algunos casos, cuando esté bien documentada la existencia de diferencias sexuales, se podrá trabajar con voluntarios de un solo sexo.

7.3.2 Los voluntarios deben tener edades entre 18 y 50 años, con un peso \pm del 10% del ideal. Los sujetos deben ser sanos, lo que será demostrado por medio de la revisión clínica, por los exámenes de laboratorio (examen general de orina, química sanguínea, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, VIH, pruebas de hepatitis, VDRL) y algunos de gabinete (Rx de tórax y EKG).

Estas pruebas deberán ser realizadas en laboratorios clínicos acreditados y certificados. En caso de requerir pruebas especiales para demostrar el estado de salud, éstas deberán estar claramente justificadas en el protocolo.

7.3.3 Los sujetos no deben abusar del alcohol, del café, del tabaco o de las bebidas de cola. Asimismo, no deben usar drogas ni estar bajo la administración de medicamentos concomitantes. En los casos de polimorfismo genético en depuración (aclaramiento), es conveniente tenerlo en cuenta al momento de la selección de los voluntarios de alta depuración.

7.3.4 En algunos casos, el carácter tóxico de la sustancia activa estudiada puede indicar que solamente se puede estudiar en pacientes, siempre con las precauciones adecuadas y bajo la supervisión oportuna. En ese caso, se tendrá que justificar esta opción.

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

7.3.6 Los voluntarios deberán firmar una carta de aceptación para participar en el estudio (carta de consentimiento informado).

7.3.7 En todos los casos, es necesario contar con una descripción detallada de las diferentes condiciones experimentales y de las características de los voluntarios; éstas se deben indicar en los procedimientos normalizados de operación.

7.3.8 Se debe dar una especial atención a las condiciones de salud de los voluntarios, las cuales deberán registrarse en las formas especiales: formas de informe de caso (FIC).

7.3.9 Los voluntarios deberán ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio. Se sugiere incrementar la cuota en caso de que el tiempo del estudio sea superior a 24 horas o los procedimientos a realizar durante el estudio sean numerosos o invasivos.

7.4 Diseño experimental.

7.4.1 El diseño básico debe responder la pregunta de semejanza en la biodisponibilidad de dos medicamentos similares.

7.4.2 Se recomienda un diseño cruzado para reducir la variabilidad. Pueden elegirse otros diseños, pero su empleo debe justificarse en el protocolo y en el informe sobre el estudio.

7.4.3 La asignación de voluntarios a las secuencias de tratamiento se debe hacer en forma aleatoria.

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

7.4.5 Será suficiente realizar estudios de dosis única, pero en las siguientes situaciones será necesario llevar a cabo estudios con dosis múltiples, en los que se alcance y mantenga un nivel estacionario del medicamento:

a. Si existen problemas de sensibilidad del método analítico que impidan la determinación de las concentraciones de líquidos o fluidos biológicos suficientemente precisas tras una dosis única.

b. Si la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos es considerable.

c. En caso de que la farmacocinética sea dosis o tiempo dependiente.

d. En el caso de medicamentos de vida media muy larga, cuando no sea práctico seguir la cinética con dosis única durante un tiempo muy prolongado.

e. En el caso de medicamentos de liberación modificada, en estos estudios en el estado estacionario, el plan de administración deberá seguir el régimen de dosificación establecido.

7.5 Tamaño de la muestra.

7.5.1 El tamaño de la muestra se debe basar en consideraciones estadísticas y debe ser capaz de proveer un estimador confiable de los parámetros farmacocinéticos relevantes ($C_{máx}$ y ABC) y su variación.

7.5.2 El tamaño de la muestra debe ser lo suficientemente grande para detectar una diferencia de $\pm 20\%$ al aplicar un error tipo uno 0.10; este señalamiento no necesariamente debe ser absoluto, las desviaciones de este concepto se deben justificar claramente.

7.5.3 El número de voluntarios necesarios debe ser determinado por la varianza de error relacionada con la característica primaria que se estudie (calculada a partir de un experimento piloto, de estudios previos o de datos publicados), por el grado de significancia deseada y por la desviación del producto de referencia compatible con la bioequivalencia y con la seguridad y eficacia.

Lo anterior, de conformidad con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \alpha/2 \sigma^2}{d^2}$$

Z = varianza

d = diferencia a detectar

= desviación

= error tipo uno

7.5.4 El número de voluntarios debe calcularse por métodos adecuados y no deberá ser inferior a doce. En todos los casos deberá justificarse el número de voluntarios elegidos.

7.6 Administración de medicamentos.

7.6.1 Se deben administrar los medicamentos por vía oral con 200 a 300 ml de agua.

7.6.2 Los voluntarios se deben encontrar en ayunas por lo menos 10 horas antes de la administración de los medicamentos y se sugiere que se mantengan en esta condición hasta por dos horas después de la administración del medicamento.

7.7 Toma de muestras.

7.7.1 Se debe realizar un muestreo de líquidos corporales a lo largo del tiempo que permita cubrir por lo menos el 80% del área bajo la curva de concentración plasmática (### 4 vidas medias).

7.7.2 El horario de la obtención de muestras debe diseñarse de tal manera que se puedan caracterizar la velocidad y el grado de absorción. El desfaseamiento en la toma de muestras no debe ser significativo para el cálculo correcto de los parámetros farmacocinéticos.

7.7.3 Los líquidos corporales deben obtenerse a una frecuencia suficiente que permita cuantificar la $C_{máx}$, el ABC y otros parámetros farmacocinéticos.

7.7.4 Se deben obtener, por lo menos, muestras de sangre durante diez a quince diferentes tiempos de muestreo, al incluir el tiempo 0, 3-4 puntos antes del $C_{máx}$, 3-5 puntos alrededor del $C_{máx}$, y 4-6 puntos durante la fase de eliminación.

7.7.5 En algunos casos, como sucede con fármacos que tienen una farmacocinética no-lineal, o con medicamentos de sistema de liberación modificada, se requieren estudios de dosis múltiples. Ver numeral 7.4.5.

7.7.6 En un estudio en el estado estacionario, debe hacerse un muestreo durante un ciclo completo de administración, de manera que se pueda detectar en las concentraciones plasmáticas la presencia de algún ritmo circadiano en la biodisponibilidad de ese producto.

Esto puede obviarse si se demuestra que los ritmos no tienen importancia práctica.

7.7.7 En la recolección de las muestras, que deberán establecerse en el protocolo, debe observarse lo siguiente:

- Colectar la muestra (plasma, suero, orina u otro similar) en un tubo o contenedor apropiado.
- Colectar la cantidad requerida de la muestra.
- Señalar el volumen, extraído, así como la cantidad o volumen máximo de sangre permisible a ser extraída.
- Establecer y respetar la secuencia de las extracciones de sangre.
- Identificar y manejar adecuadamente las muestras de fluidos biológicos.
- Llenar apropiadamente las formas de control de toma, almacenamiento y centrifugado.
- Establecer el intervalo para la entrega de resultados, definido como el tiempo requerido desde la recepción de la muestra en el laboratorio hasta la entrega de resultados.

7.7.8 Todas las muestras de fluidos biológicos deben considerarse como potencialmente peligrosas o infecciosas y manejarse de conformidad con la normatividad aplicable.

7.8 Información para el manejo de muestras.

Cada estudio debe proveer 4 tipos de información: nombre de la prueba, logística, muestra e interpretación.

7.8.1 Nombre de la prueba.

Se debe reportar el nombre de la prueba y los sinónimos.

7.8.2 Logística.

Debe señalarse el laboratorio que llevó a cabo la determinación analítica de las concentraciones plasmáticas, la forma de solicitud requerida por el laboratorio analítico, el número, el teléfono y la extensión del laboratorio, así como la disponibilidad expresada en horas de trabajo.

7.8.3 Muestras.

7.8.3.1 Debe definirse la muestra específica y el volumen requerido.

7.8.3.2 El volumen mínimo requerido debe especificarse cuando sea aplicable.

7.8.3.3 Las instrucciones específicas respecto a la preparación del voluntario y colección de la muestra también deben mencionarse, así como el contenedor apropiado, almacenamiento, instrucciones y los casos para el rechazo de muestras.

7.8.4 Interpretación: Ver el numeral 7.15.

7.9 Transportación.

7.9.1 El transporte debe realizarse al término de la toma total de muestras.

7.9.2 La transportación inmediata de las muestras se requiere para algunas pruebas, ya sea para evitar la pérdida de metabolitos o del fármaco original, el crecimiento de microorganismos, o bien otros factores que no se controlen adecuadamente.

7.9.3 El transporte de muestras de laboratorio debe hacerse en contenedores adecuados y de acuerdo con las condiciones de conservación.

7.9.4 Se debe colocar la forma de solicitud de análisis en el exterior del contenedor de transporte de la muestra y recabarse la firma del responsable por el mensajero.

7.9.5 Debe usarse un contenedor para todas las muestras de cada voluntario.

7.9.6 Se debe registrar la fecha y hora de salida y de llegada de las muestras al sitio indicado, así como la temperatura en grados centígrados, a la salida y a la llegada de las muestras.

7.9.7 Se debe registrar el origen del material, las indicaciones del almacenamiento, manejo apropiado, transportación y recepción documentada de la muestra.

7.9.8 Cualquier muestra que sea colectada debe ser etiquetada y colocada en un refrigerador o congelador, si así fuera necesario, especificando la temperatura a la cual se almacenó la muestra biológica.

7.10 Conducción del estudio.

7.10.1 Para reducir al mínimo la variación intraindividual e interindividual, los voluntarios deben estar normalizados en la medida de lo posible.

7.10.2 Los voluntarios deben estar en ayunas, al menos desde la comida estandarizada en un momento determinado antes del tratamiento.

7.10.3 Se normalizarán, en PNOs, las horas y, preferiblemente, la composición de las comidas que se tomen después del tratamiento.

7.10.4 Dado que la ingestión de líquidos puede influir en el vaciamiento gástrico, ésta se debe especificar y normalizar de manera estricta.

7.10.5 Los medicamentos se deben administrar conforme a lo establecido en los numerales 7.6.1 y 7.6.2.

7.10.6 Los voluntarios no deben tomar otros medicamentos durante un periodo de tiempo equivalente a 7 vidas medias de los medicamentos que estén ingiriendo, ya sea antes o durante el estudio.

7.10.7 Los voluntarios deben abstenerse de fumar, tomar bebidas con cafeína, o tomar alimentos asados al carbón, por lo menos 72 horas antes del estudio.

Asimismo, deben evitar el consumo de jugos y bebidas con toronja, así como de otros alimentos y bebidas que puedan afectar las funciones gastrointestinales, hepáticas o renales (por ejemplo, bebidas que contengan alcohol o alguna xantina).

7.10.8 En algunos casos (por ejemplo, estudio de sustancias de aclaramiento elevado) se debe normalizar incluso la postura o la actividad física.

Asimismo, se debe normalizar la medición del peso, la estatura, la masa corporal, la toma de la frecuencia respiratoria y la cardíaca, la presión arterial, así como cualquier otra medición fisiológica asociada al muestreo del plasma a lo largo del tiempo.

7.10.9 Se deben indicar en los PNOs el tipo de calibración y la frecuencia de la misma para los instrumentos de medición.

Cada calibración debe estar firmada por el responsable y el monitor.

En algunos casos, se podrán monitorizar los efectos farmacológicos, pero en todos los estudios se debe registrar la presencia de eventos adversos asociados al uso de medicamentos, así como el tipo y la magnitud de los efectos. Estos se deben registrar en las formas especiales: formas de informe de caso (FIC).

7.10.10 Los estudios deben ser conducidos de acuerdo con las buenas prácticas clínicas.

7.10.11 Se debe excluir a los voluntarios que: contraigan una enfermedad durante el estudio; ingieran cualquier medicamento que no se encuentre en el protocolo; se nieguen a continuar con las indicaciones establecidas; a voluntarios que por decisión personal decidan abandonar el estudio, o bien, cuando el investigador decida que de continuar con el estudio se pone en riesgo al sujeto. Lo anterior debe reportarse.

7.10.12 Durante las pruebas clínicas deben estar presentes por lo menos dos médicos.

7.11 Procedimiento Normalizado de Operación (PNO).

7.11.1 Deben desarrollarse procedimientos que permitan mantener un control y reproducibilidad adecuada de las diferentes actividades que se realizan durante los estudios de bioequivalencia.

Los diferentes pasos a seguir y los tiempos adecuados deben señalarse tanto en los PNOs, como en los protocolos.

7.11.2 La normalización de los procedimientos no significa necesariamente que todos los protocolos sean idénticos, sino que su formato y desarrollo sean similares. Esto es con el propósito de ahorrar tiempo a los individuos que desarrollan varios protocolos al mismo tiempo y prever soluciones a problemas súbitos.

7.11.3 Dentro de los PNOs, se debe señalar inclusive el tipo de instrumentos que se utilizarán para cuantificar los diferentes cambios clínicos que induce el medicamento.

7.11.4 Los instrumentos que se utilizarán para establecer la presencia de cambio se deben calibrar y su buen funcionamiento se verificará a lo largo de los estudios.

7.11.5 Deben describirse detalladamente los métodos de obtención de parámetros clínicos, tales como la medición de la presión arterial; la cuantificación del pulso; el tamaño pupilar; la frecuencia respiratoria; el cómo y en qué condiciones obtener la muestra de fluido biológico y qué cantidad es la más adecuada; el tipo de alimentación a indicar; la calibración de las balanzas, desde la analítica hasta la de pesas usada en los pacientes; el cómo medir la estatura; el cómo manejar y transportar las muestras biológicas, entre otros.

7.12 Medicamento de referencia y de prueba.

7.12.1 Se debe justificar: la elección del medicamento de referencia; que se utiliza la cantidad suficiente; producción, y lote escalado no menor del 10%, siempre y cuando éste no sea menor de 100,000 unidades.

7.12.2 El investigador debe retener muestras del medicamento, tanto del de prueba como del innovador empleado.

7.13 Parámetros a determinar.

7.13.1 A partir de la determinación de las concentraciones plasmáticas y/o urinarias, se calcula la biodisponibilidad, según el caso: ABC0-t, ABC0-###, Cmáx, Tmáx, Ae, Ae###, dAe/dt, o cualesquiera otras características justificables.

7.13.2 Se debe especificar el método de cálculo de los valores del ABC. Como información complementaria, deben calcularse t½ y el TMR.

7.13.3 Durante los estudios en estado estacionario, deben calcularse también el ABC, a no ser que haya fluctuación pico/valle.

7.13.4 En los casos en los que no sea posible estimar las concentraciones plasmáticas (séricas o sanguíneas), debe estimarse la bioequivalencia a partir de datos farmacodinámicos.

7.13.5 Si se emplean como características los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal suficientemente detallada y los valores iniciales (basales) deben ser los mismos.

7.13.6 La especificidad, la precisión y la reproducibilidad de las determinaciones farmacodinámicas deben ser las adecuadas.

7.13.7 Se debe tener en cuenta el carácter no lineal de la relación dosis-respuesta.

7.14 Análisis de datos y estadística.

7.14.1 Uno de los objetivos principales de los trabajos de evaluación de la bioequivalencia, es limitar el riesgo de aceptar erróneamente la existencia de la misma.

7.14.2 Sólo deben autorizarse procedimientos estadísticos que no superen el riesgo simbólico del 5% y debe elegirse entre ellos aquél que presente el menor riesgo de rechazar la bioequivalencia erróneamente.

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

7.15 Informes.

7.15.1 Se debe elaborar un reporte detallado de los datos individuales, así como de las presentaciones gráficas, tablas y la interpretación, en la cual se debe especificar si los medicamentos son bioequivalentes; si no son bioequivalentes; o si no es posible concluir bioequivalencia.

Además, debe incluirse un resumen del estudio. El informe respecto del estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia debe incluir la documentación completa de sus protocolos, así como de la realización y evaluación.

7.15.2 Debe incluirse la firma del monitor de estudio que certifica la autenticidad del conjunto del informe. Los investigadores responsables deben firmar la parte del informe que les corresponda.

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

7.15.4 Se deben indicar los nombres y los números de lote de los productos empleados en el estudio, así como la composición del producto o productos de prueba.

7.15.5 Todos los resultados se deben presentar en forma clara y se debe especificar el sistema de cálculo de las características empleado (por ejemplo, ABC por regla de trapezoides) a partir de los datos en bruto.

7.15.6 Se debe justificar cualquier suspensión de datos.

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

7.15.8 Las curvas concentración vs. tiempo se deben trazar a escala lineal/lineal y, de forma optativa, también a escala semilogarítmica.

7.15.9 Se deben incluir en el informe todos los datos y resultados, incluidos los voluntarios que se hayan retirado prematuramente del estudio o que hayan sido retirados, para lo cual se debe dar una explicación al respecto.

7.15.10 Se deben incluir los cromatogramas y presentar el informe de validación analítica.

7.15.11 El informe final, en el que se encuentren incluidos todos los datos anteriores, así como los demás que señalen otras disposiciones aplicables, deberá presentarse ante las autoridades sanitarias, cuando éstas se lo requieran.

8. Validación de métodos analíticos para realizar pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia.

8.1 Lineamientos generales.

8.1.1 Todos los pasos involucrados en los métodos analíticos deben estar apoyados en procedimientos normalizados de operación.

8.1.2 Todos los métodos analíticos que se apliquen en la cuantificación de fármacos o metabolitos en fluidos biológicos deben validarse, cumpliendo como mínimo con los parámetros mencionados en esta Norma.

8.1.3 El método debe ser validado en cada laboratorio donde se utiliza. Cuando se realicen estudios que involucren varios centros de análisis, se debe hacer la validación en un solo centro y llevar a cabo un estudio de reproducibilidad interlaboratorios.

8.1.4 En el caso de modificaciones al método analítico después de su validación, se debe evaluar el impacto que las modificaciones pueden tener sobre los resultados del método y, dependiendo de la magnitud del cambio, se deben evaluar los aspectos necesarios para lograr una validación completa y confiable.

8.1.5 Según la naturaleza del método analítico, los criterios de aceptación de los parámetros a validar podrán variar, justificándose científicamente.

8.2 Criterios para la validación.

8.2.1 Para efectos de esta Norma, la validación de los métodos analíticos consta de dos etapas: la validación antes del análisis de las muestras y el seguimiento durante el análisis de las muestras.

8.2.2 Antes de comenzar cada etapa, se deben establecer por escrito los parámetros que se consideren en la validación, así como los criterios de aceptación.

Tanto para los parámetros, como para los criterios, se debe elaborar un informe por escrito donde se describan los resultados obtenidos en la validación.

8.3 Validación.

Esta se lleva a cabo una vez establecidas las condiciones analíticas, e incluye, como mínimo, los parámetros que se describen a continuación:

8.3.1 Recobro: debe evaluarse al menos por triplicado y en tres niveles de concentración de la curva de calibración, cercano al límite de cuantificación, al valor medio y a la concentración.

Las respuestas de muestras de la matriz biológica a la que se le adicionan las cantidades necesarias de compuesto a analizar para obtener las concentraciones indicadas anteriormente y procesadas como lo indica el método, se comparan con las respuestas de soluciones del mismo compuesto y en las mismas concentraciones y disolventes en los que se encuentra el compuesto a analizar después de aplicarle el método.

El porcentaje de esta razón puede ser menor al 100%, pero debe ser reproducible en cada nivel de concentración dentro del intervalo de trabajo.

8.3.2 Intervalo de trabajo: se establece en función de las concentraciones del compuesto a analizar esperadas durante el análisis de las muestras.

Este intervalo está definido por una o más curvas de calibración, las cuales deben estar constituidas al menos por 5 concentraciones distintas, incluidas las concentraciones mínimas cuantificable y máxima del intervalo y sin incluir la muestra libre del compuesto a analizar o blanco.

Las curvas de calibración deben ser preparadas con la misma matriz biológica de las muestras. Se debe definir un modelo que describa adecuadamente la relación existente entre la concentración y la respuesta. Esta relación debe ser continua y reproducible a lo largo del intervalo de trabajo.

8.3.3 Exactitud y precisión: determinar la precisión y exactitud del método: intra análisis (en un solo día), inter análisis (entre varios días), analizando un mínimo de tres concentraciones conocidas del compuesto a analizar, en la matriz biológica; estas concentraciones serán diferentes a las de la curva de calibración, siendo representativas del intervalo de trabajo: una cercana al límite de cuantificación, otra cercana a la mitad del intervalo de trabajo y una más cercana al límite superior de la curva de calibración.

Se debe analizar cada nivel de concentración al menos por quintuplicado en la evaluación intra análisis y por duplicado en la evaluación inter análisis, durante un mínimo de tres días.

Se deben calcular la exactitud y la precisión del método con procedimientos estadísticos comúnmente aceptados. En caso contrario, se deben justificar los criterios utilizados.

8.3.4 Estabilidad: investigar el efecto de todos aquellos factores que pueden modificar la concentración del compuesto a analizar en la matriz biológica, tales como:

- Condiciones de almacenamiento.
- Ciclos de congelación y descongelación.
- Otras condiciones a las que se someta la muestra desde su obtención hasta su análisis.

La estabilidad del compuesto a analizar en la matriz biológica, bajo las condiciones de almacenamiento, debe cubrir un periodo por lo menos equivalente al que transcurre desde la obtención de la muestra hasta su análisis.

La estabilidad a ciclos de congelación y descongelación del compuesto a analizar, se debe demostrar al congelar muestras a concentración conocida del compuesto a analizar en la matriz biológica; después de este proceso, se deben descongelar las muestras a temperatura ambiente sin calentar.

Esto constituye un ciclo de congelación-descongelación. Se deben completar al menos dos ciclos antes de analizar las muestras.

Entre los factores a los cuales pueden ser sometidas las muestras hasta su análisis se recomiendan: estabilidad de la muestra después de su procesamiento hasta su cuantificación y estabilidad de la muestra descongelada antes de procesar, entre otros.

Para la determinación de estabilidad, se deben analizar por lo menos tres niveles de concentración por duplicado. En todos los casos se deberá verificar que no existan modificaciones significativas en las concentraciones determinadas en comparación con la concentración teórica para cada nivel de concentración.

8.3.5 Límite de cuantificación: se determina al menos por quintuplicado a la concentración más baja del intervalo de trabajo. Se considera que el punto tiene validez como límite de cuantificación si su valor promedio cae dentro del $\pm 20\%$ del valor nominal y coeficiente de variación no mayor que el 20%.

En caso contrario, deben justificarse los criterios utilizados.

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

8.3.7 Especificidad: la especificidad del método se debe establecer al analizar la matriz biológica proveniente de por lo menos seis voluntarios diferentes. Adicionalmente, se evaluará el método contra posibles interferencias por metabolitos, productos importantes de degradación y cualquier otro fármaco administrado de manera concomitante, si lo hubiera.

No deberán existir interferencias en la cuantificación del compuesto a analizar.

8.3.8 Tolerancia: se debe evaluar al llevar a cabo pequeñas, pero deliberadas modificaciones de la técnica analítica (pH, disolventes, fase móvil, longitud de onda, entre otras) y cuantificando las muestras.

Asimismo, se deben comparar los resultados con los obtenidos de la misma muestra, sin modificaciones a las condiciones iniciales. El método debe cumplir con las especificaciones de exactitud y precisión, sin que exista un coeficiente de variación mayor del +2% para métodos cromatográficos y del +3% para métodos espectrofotométricos.

8.4 Seguimiento durante el análisis de las muestras.

8.4.1 Se debe evaluar la exactitud y precisión del método analítico durante su aplicación. Esta evaluación se debe llevar a cabo utilizando muestras adicionadas en la matriz biológica, por lo menos a tres concentraciones conocidas (muestras control), representativas del intervalo de trabajo (concentración baja, media y alta).

Se deben analizar las muestras control por lo menos por duplicado y distribuirlos a lo largo de la corrida analítica. Las muestras control deben cumplir con los criterios de precisión y exactitud establecidos durante la validación del método antes del análisis de las muestras.

Las muestras control también servirán como criterio de aceptación o rechazo de una corrida analítica: 2 de 6 muestras control, que no sean de la misma concentración, pueden estar fuera de $\pm 20\%$ de la concentración nominal respectiva.

En caso de utilizar un mayor número de muestras control, se debe aplicar un estudio estadístico para determinar que el criterio propuesto es equivalente al criterio antes mencionado.

8.4.2 Intervalo de trabajo: para cada día de análisis se deben procesar la o las curvas de calibración iguales a la o las utilizadas durante la validación antes del análisis de muestras; asimismo, se debe cumplir con los criterios de aceptación establecidos.

8.4.3. Especificidad: se debe investigar que no exista interferencia en la cuantificación del compuesto a analizar en las muestras pre-dosis de los voluntarios, especialmente después del primer periodo para confirmar la ausencia del fármaco antes de iniciar el o los siguientes periodos.

8.4.4. Adecuación del sistema: se deberá verificar que los equipos estén funcionando correctamente antes de realizar el análisis de las muestras en cada uno de los diferentes días de trabajo.

8.5 Consideraciones experimentales.

8.5.1 Las sustancias de referencia deben estar certificadas y/o reconocidas.

8.5.2 En la evaluación de cada uno de los parámetros de la validación se debe incluir una curva de calibración reciente.

8.5.3 Antes de iniciar el análisis de las muestras, se deben definir el número de muestras a analizar, número de muestras control y secuencia de análisis por día. Se sugiere que en la medida de lo posible, se analicen los dos (o más) periodos de un sujeto el mismo día de análisis. Estas actividades deben estar regidas por procedimientos normalizados de operación.

8.5.4 Antes de iniciar con el análisis de las muestras se deben documentar por escrito los criterios para repetir el análisis de las muestras y la manera en que se reportarán los resultados. Dichos criterios deberán estar considerados en PNOs.

8.5.5 Cuando se obtengan concentraciones por debajo del límite de cuantificación, no deben incluirse en el análisis estadístico por no ser cuantitativamente confiables.

Cuando la concentración obtenida esté por encima del punto de calibración y linealidad más alto, se debe diluir la muestra para que quede dentro del intervalo de calibración y linealidad.

En algunos casos, se podrán extrapolar concentraciones que estén por encima del valor más alto de la curva de calibración, pero esta extrapolación estará limitada a una cantidad equivalente a una desviación estándar de los resultados de precisión intraanálisis para la muestra de prueba a la concentración más alta de la curva de calibración.

8.5.6 Durante la validación previa al análisis de muestras, se debe utilizar una matriz biológica de la misma naturaleza que la de las muestras.

En caso de que la matriz biológica sea de disponibilidad limitada, se debe utilizar una matriz biológica lo más equivalente posible.

9. Criterios y requisitos para la comparación de perfiles de disolución.

9.1 Criterios de evaluación.

9.1.1 Condiciones Generales.

9.1.1.1 Se deben realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto para el medicamento de prueba, como para el medicamento de referencia, exactamente bajo las mismas condiciones.

9.1.1.2 Cuando el medicamento contenga más de un principio activo, se debe evaluar el perfil de disolución para cada uno de ellos.

9.1.1.3 La toma de muestra debe hacerse exactamente conforme a los tiempos establecidos, con una variación máxima de 15 seg.

9.1.1.4 El volumen extraído puede o no ser reemplazado. El volumen total extraído no debe ser mayor al 10%. En cualquiera de los casos, el volumen remanente de medio y la cantidad extraída en cada alícuota, deben considerarse en los cálculos de porcentaje de disolución.

9.1.2. Verificación y calibración del equipo de disolución.

9.1.2.1 El equipo debe cumplir con lo que se especifica en el Método General de Análisis MGA 0291 Apartado 1 y 2 de la FEUM vigente, así como con la normatividad aplicable y los criterios contenidos en la Tabla 1.

Tabla 1.

PRUEBA	LIMITE
Vibración	Máximo 0.1 mils.
Nivelación de la base y cabezal con respecto al plano horizontal.	Debe presentar una nivelación correcta.
Circularidad de flechas y paletas.	Desviación máxima de 0.125 mm
Concentricidad de las canastillas con respecto al eje de rotación.	Desviación máxima de + 1.0 mm
Oscilación de los ejes de agitación.	Deflexión máxima de + 2 mm
Equidistancia de aspas de paleta con respecto al eje de rotación.	Desviación máxima de 0.5 mm
Perpendicularidad de los ejes de agitación con respecto a la base.	La desviación debe ser menor a 0.76°

9.1.2.2 Una vez que se ha verificado que el equipo cumple con todos los puntos anteriores, se debe realizar la prueba de confiabilidad con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable con materiales de referencia internacionales, desintegrables y no desintegrables.

Para que el equipo se considere aceptable, deben estar todos los resultados dentro de los límites que marcan los criterios de aceptación de dichas tabletas.

La verificación y calibración de los equipos de disolución deben realizarse conforme a la normatividad aplicable en la materia.

9.1.3 Validez del estudio.

Las conclusiones inferidas del estudio del perfil de disolución, son válidas para todos los lotes que se fabriquen del medicamento de prueba. En el caso de que el proceso de fabricación, calidad de componentes y criterios de aceptación se modifiquen significativamente, será necesario evaluar nuevamente los perfiles de disolución.

9.2 Estudio de disolución.

9.2.1 Manejo de los medicamentos.

9.2.1.1 El medicamento de prueba debe tener un certificado que asegure el cumplimiento de las normas contenidas en la FEUM.

9.2.1.2 Deben llevarse registros de la recepción de las muestras, su uso y destino, y al final del estudio debe hacerse el balance de los medicamentos de prueba y referencia.

9.2.1.3 Debe llevarse un control estricto de la contabilidad de los medicamentos.

9.2.2 Selección de condiciones experimentales para realizar la prueba de perfiles de disolución.

9.2.2.1 Para la selección de las condiciones de prueba, se deberá observar lo establecido en la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, son aceptables las establecidas en los siguientes documentos: Farmacopea Internacional (FI), Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), Farmacopea Británica (BP), Farmacopea Francesa (FF), Farmacopea Helvética (FH), Farmacopea Europea (EP) y Farmacopea Japonesa (JP).

Cuando no exista método oficial disponible, el uso de cualquier método deberá ser soportado científicamente.

9.2.2.2 Para realizar el perfil de disolución se deben seleccionar por lo menos tres puntos de muestreo (sin incluir el tiempo cero), que permitan caracterizar apropiadamente la curva hiperbólica.

9.2.2.3 Se debe reportar el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo para cada unidad de dosificación, el valor promedio de la cantidad disuelta; el coeficiente de variación y el valor máximo y mínimo; los tiempos de muestreo; listado de las condiciones de prueba; valores de las pruebas de valoración y uniformidad de contenido, así como el informe de la validación del método de análisis.

9.2.2.4 Se debe graficar el porcentaje de principio activo disuelto vs. el tiempo.

9.3 Validación del método analítico.

9.3.1. El método analítico que se utilice para cuantificar el principio activo disuelto debe estar debidamente validado.

9.3.1.1 El valor del sesgo debido al proceso de filtración, es la diferencia en la recuperación entre las soluciones filtradas y las no filtradas. Se considera apropiado un valor de sesgo no mayor al 5%; si este valor es mayor a 1%, entonces las soluciones de referencia deben ser filtradas exactamente igual que las muestras.

9.3.1.2 Si se tiene disponible el placebo para la validación del método analítico, validar todo como se indica en la presente Norma. Cuando no sea posible obtener los excipientes del medicamento, puede optarse por: adicionar cantidades conocidas del compuesto de interés al medicamento o componer los resultados obtenidos a través del método de análisis propuesto con un segundo método bien caracterizado, cuya exactitud haya sido establecida de manera apropiada, en lugar de lo establecido en los numerales 9.3.3.1.1, 9.3.3.2.1 y 9.3.3.4.1. Se debe cumplir con los criterios de exactitud y precisión.

9.3.2 Parámetros de validación del sistema.

9.3.2.1. Linealidad.

9.3.2.1.1 Se debe demostrar una linealidad del sistema con un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error debido a la regresión no mayor a 0.02.

9.3.2.2 Precisión.

9.3.2.2.1 El sistema debe tener una precisión cuyo coeficiente de variación no debe ser mayor al 2%, en cada uno de los niveles.

9.3.3 Parámetros de validación del método.

9.3.3.1 Linealidad.

9.3.3.1.1 El método debe demostrar una linealidad con un coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y un error debido a la regresión no mayor a 0.02.

9.3.3.2 Exactitud.

9.3.3.2.1 El promedio de la recuperación no debe variar en más del 2% para métodos cromatográficos y no más del 3% para métodos espectrofotométricos.

9.3.3.3 Precisión.

9.3.3.3.1 Repetibilidad.

9.3.3.3.1.2 El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor al 3% para métodos espectrofotométricos.

9.3.3.3.2 Reproducibilidad intralaboratorios.

9.3.3.3.2.1 Analizar una muestra homogénea, por lo menos por triplicado.

9.3.3.3.2.2 El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor al 3% para métodos espectrofotométricos.

9.3.3.3.3 Reproducibilidad interlaboratorios.

9.3.3.3.3.1 Analizar, de manera independiente y al menos 12 veces, una mezcla homogénea.

9.3.3.3.3.2 El coeficiente de variación no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor al 3% para métodos espectrofotométricos.

9.3.3.4 Especificidad.

9.3.3.4.1 Preparar por triplicado dos series de soluciones a una concentración del 100% de lo esperado en el perfil de disolución. Una serie debe ser analizada directamente y a la otra debe adicionársele una mezcla de excipientes del producto.

9.3.3.4.2 La diferencia del porcentaje cuantificado entre ambas series no debe ser mayor al 2% para métodos cromatográficos y no mayor al 3% para métodos espectrofotométricos.

9.3.3.5 Estabilidad de la muestra.

9.3.3.5.1 La muestra debe demostrar una estabilidad cuya diferencia no debe ser mayor a + 2% para métodos cromatográficos y no mayor a + 3% para métodos espectrofotométricos.

9.3.3.6 Tolerancia.

9.3.3.6.1 Evaluar la tolerancia al realizar pequeñas, pero deliberadas modificaciones a factores tales como pH, disolventes, fase móvil y longitud de onda, entre otras y cuantificar las muestras.

9.3.3.6.2 El coeficiente de variación no debe ser mayor del 2% para métodos cromatográficos y no mayor del 3% para métodos espectrofotométricos.

9.4 Comparación de perfiles de disolución.

9.4.1 La comparación de los perfiles de disolución se determina al calcular la diferencia de un perfil de disolución de un medicamento de prueba con respecto a uno de referencia, realizados exactamente bajo las mismas condiciones de prueba, a través del factor de similitud *f*, el cual permite determinar la similitud de cada tiempo de muestreo.

Dicho factor es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del error cuadrático.

La expresión matemática que se emplea es la siguiente:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R_t = porcentaje disuelto al tiempo *t* del medicamento de referencia.

P_t = porcentaje disuelto al tiempo *t* del medicamento de prueba.

9.4.2 Para el cálculo del factor de similitud, se deben utilizar los valores promedio del porcentaje disuelto de cada medicamento, siempre y cuando el coeficiente de variación del primer tiempo de muestreo sea menor o igual a 20% y que los valores del coeficiente de variación de los subsecuentes tiempos sean menores o iguales a 10%.

En caso de que la variabilidad sea mayor que la especificidad, solamente en el medicamento de prueba se considerarán no similares. Si ambos tienen una variabilidad mayor, utilizar otra prueba estadística, científicamente sustentable.

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

10.1 Disposiciones generales.

Las unidades clínicas y laboratorios que pretendan obtener la autorización de terceros para realizar las pruebas de intercambiabilidad de medicamentos deberán reunir los requisitos que se establezcan en la presente Norma y demás disposiciones aplicables.

10.1.1 Contar con la estructura organizacional y demás requisitos que establece la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables, que permitan asegurar la confiabilidad y seguridad de los datos e información generados durante el curso de los estudios.

10.1.2 Estar organizado de tal manera que cada persona esté enterada, tanto de la extensión como de las limitaciones de su área de funciones y de los objetivos estudiados por el propio establecimiento.

10.1.3 Definir las funciones, autoridad y relaciones entre todo el personal que dirige, realiza o verifica cualquier actividad del proceso de prueba y de análisis.

10.1.4 La organización y distribución de las funciones debe encontrarse en un documento debidamente actualizado.

10.1.5 Se debe contar con evidencia documentada de la preparación y capacitación, conocimientos técnicos y experiencia con que el personal cuenta y que le permita desempeñar satisfactoriamente sus funciones.

10.1.6 La autorización de terceros que lleven a cabo las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos se ajustará a lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de Insumos para la Salud y demás disposiciones aplicables.

10.1.7 El personal de los establecimientos en los que se lleven a cabo las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos, debe guardar confidencialidad sobre toda la información obtenida en el desempeño de sus tareas, sin perjuicio de las facultades de las autoridades competentes para solicitar información.

Para ello, se deberán establecer las medidas de seguridad necesarias para proteger los derechos intelectuales y de marca, así como la confidencialidad de la información.

10.2 Unidades clínicas.

10.2.1 Las unidades clínicas deberán tener personalidad jurídica propia. En caso de que se encuentren en algún hospital u otro establecimiento, deberá contar con personalidad jurídica distinta a la de éste.

10.2.2 Deben contar con un responsable sanitario, un coordinador de estudio y un monitor interno para el aseguramiento de la calidad.

10.2.3 Debe existir una descripción actualizada de puestos, que debe incluir al responsable sanitario, al coordinador de estudio clínico y al monitor interno.

10.2.4 Debe existir el número suficiente de personal para conducir apropiadamente cada estudio clínico, así como personal competente que pueda sustituir al personal técnico en caso de ser necesario.

10.2.5 Responsable sanitario.

Debe cubrir los requisitos y cumplir con las obligaciones que señalan la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud.

10.2.6 Coordinador de estudio clínico.

10.2.6.1 Debe participar en la revisión, dosificación y administración de medicamentos a humanos.

10.2.6.2 Debe ser un médico.

10.2.6.3 Tiene las siguientes funciones:

- Conducir técnicamente las pruebas clínicas.
- Establecer el tiempo de llegada de los voluntarios clínicos, así como el estado físico de los mismos, con anterioridad y posterioridad a su llegada.
- Determinar que los voluntarios cumplan con los criterios de inclusión y verificar que no estén comprendidos en algún criterio de exclusión.
- Verificar que se cumpla con los tiempos de administración de medicamentos.
- Comprobar, previamente a la administración de los medicamentos de prueba, que los fármacos se den a los voluntarios o a los pacientes de acuerdo con esquemas aleatorios preestablecidos en el protocolo.
- Comprobar que se tomen las muestras en los periodos indicados en el protocolo.
- Verificar que se cuantifiquen los signos vitales de los voluntarios antes y, periódicamente, después de la administración de los medicamentos.
- Comprobar que se identifiquen reacciones adversas que sean producidas por la administración del medicamento, así como que se establezcan las medidas adecuadas para el tratamiento del problema o, en su caso, se comunique al responsable sanitario para el tratamiento del problema o para que, de ser necesario, se pueda trasladar al paciente a una sala de urgencias médicas.
- Señalar las desviaciones que se hicieron al protocolo y registrar adecuadamente los tiempos de colección de líquidos corporales.
- Determinar el estado físico de los voluntarios, después de completar el estudio y realizar, en caso de así requerirlo, un seguimiento posterior de los pacientes.
- Verificar el correcto manejo de las muestras de líquidos corporales y su adecuada identificación.
- Indicar los procedimientos a realizar inmediatamente después de obtener la muestra.

10.2.7 Monitor interno.

10.2.8.1 Debe ser un especialista en el área de los conocimientos específicos involucrados en el estudio.

10.2.8.2 Debe ser una persona externa a la organización del establecimiento.

10.2.8.3 Tiene las siguientes funciones:

- Inspeccionar la conducción de las pruebas.
- Mantener los informes de las inspecciones, en los cuales se debe indicar la fecha, el nombre del estudio y, en su caso, las desviaciones y problemas que se presentaron en la realización del mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema.
- Asegurarse de que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- Informar de inmediato al coordinador de estudio y al responsable sanitario cualquier anomalía que comprometa la confiabilidad o la veracidad de los resultados de los estudios.

10.2.9 Instalaciones.

10.2.9.1 Las áreas de trabajo de las unidades clínicas deben tener, por lo menos, 12 camas; un lugar para recreación; comedor; baños; consultorios; área de enfermería; de toma de muestras; de almacenamiento de muestras; instalaciones para el médico de guardia; de administración; un área de archivo y un área para urgencias médicas, a menos que exista alguna cercana al sitio del estudio, la cual deberá contar con la autorización sanitaria correspondiente.

10.2.9.2 Las condiciones ambientales en las que se realizan las pruebas no deben invalidar los resultados de las mismas, ni comprometer los procedimientos requeridos y exactitud de los mismos.

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

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

10.2.9.5 Se debe contar con áreas para almacenamiento de líquidos biológicos que aseguren el acceso limitado a personal autorizado y que garanticen la ausencia de contaminantes que influyan en el estudio analítico.

10.3 Laboratorios de pruebas.

10.3.1 Los siguientes requisitos son aplicables a los laboratorios de pruebas que pretendan realizar la conducción de las pruebas in vitro utilizadas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.

10.3.2 El laboratorio de pruebas debe constituirse de acuerdo con las disposiciones aplicables y ser autorizado por la Secretaría de Salud, conforme al artículo 391-bis de la Ley General de Salud.

10.3.3 Organización.

10.3.3.1 Deben contar con un responsable sanitario, el cual debe cumplir con las responsabilidades y cubrir los requisitos señalados por la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud.

10.3.3.2 Deben contar con un director del estudio o investigador principal.

10.3.3.2.1 El director del estudio debe ser un profesional del área químico-biológica con la capacitación o experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la conducción de las pruebas y análisis.

10.3.3.2.2 El director del estudio tiene las siguientes funciones, además de aquéllas que le señalen las demás disposiciones aplicables:

- Conducir técnicamente las pruebas y análisis, así como del procesamiento, la interpretación, documentación e informe de resultados.
- El cumplimiento de todos los lineamientos establecidos en esta Norma.
- Permitir que se realicen el monitoreo y la auditoría del sistema de aseguramiento de calidad interno y de las autoridades sanitarias.

10.3.3.3 Tener una unidad de aseguramiento de calidad, la cual se encargue de monitorear la conducción de pruebas y análisis, para asegurar que las instalaciones, equipo, personal, métodos, reactivos, materiales, registros y controles cumplan con los lineamientos establecidos en esta Norma.

La unidad de aseguramiento debe estar conformada por personal que sea completamente independiente de aquel encargado de la dirección y de la conducción de las pruebas y análisis.

El personal de la unidad de aseguramiento de calidad debe contar con las siguientes características:

- Ser profesionales del área químico-biológica.
- Tener conocimientos en el área de regulación sanitaria.
- Contar con el entrenamiento o experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades.

La unidad de aseguramiento de calidad tiene las siguientes funciones:

- Inspeccionar la conducción de pruebas y análisis.
- Mantener los informes de las inspecciones, indicando fecha, nombre de la prueba o análisis, las desviaciones o problemas que se presentaron, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para solucionar los problemas.
- Asegurar que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
- Informar de inmediato al director del estudio o investigador principal y al responsable sanitario, en caso de que se presente alguna anomalía que comprometa la confiabilidad y veracidad de los resultados de la prueba o análisis.

10.3.4 Disposiciones generales para todo el personal.

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

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

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

10.3.4.4 Debe existir el número suficiente de personal para conducir apropiadamente cada prueba o análisis, así como personal competente que pueda sustituir al personal técnico, de aseguramiento de calidad y directivo del laboratorio, en caso de ser necesario.

10.3.5 Instalaciones.

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

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

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

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

10.3.5.5 El laboratorio que conduzca las pruebas in vitro para estudios de bioequivalencia y análisis químicos de muestras provenientes de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia debe estar diseñado para facilitar el flujo y las operaciones de trabajo, así como el almacenamiento de reactivos, soluciones y documentos.

Asimismo, debe cumplir con los requisitos de seguridad que establecen las normas oficiales mexicanas respectivas.

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

10.3.5.7 Debe contar con áreas para almacenar las muestras biológicas que aseguren el acceso únicamente a personal autorizado y que garanticen la estabilidad de la muestra.

10.3.5.8 Las áreas de los laboratorios no deben utilizarse para propósitos ajenos a sus funciones. El acceso y uso de las áreas de prueba deben controlarse.

10.3.5.9 El laboratorio debe contar con una planta de energía eléctrica para asegurar que los equipos, áreas y sistemas trabajarán adecuadamente, aun en caso de fallas del suministro de la red pública.

10.3.6. Seguridad.

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

10.3.7 Bioseguridad.

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

10.3.7.2 En caso de manejar muestras que puedan contener microorganismos patógenos se debe cumplir con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en lo referente a la bioseguridad de las investigaciones.

10.3.7.3 El laboratorio debe contar con el equipo, materiales de laboratorio y procedimientos apropiados para prevenir que el personal se contamine durante el manejo, transporte, descontaminación y eliminación de muestras biológicas.

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

10.3.8 Equipo.

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

10.3.8.2 El equipo o instrumentos que se utilicen para el control de sistemas y para la generación, medición o registro de datos debe estar diseñado y tener la capacidad adecuada para que funcione conforme a lo requerido. Debe estar localizado de manera que se facilite su operación, inspección, limpieza y mantenimiento.

10.3.8.3 El laboratorio de pruebas debe tener manuales de operación y servicio del equipo, accesibles a todo el personal. Cuando aplique, los instructivos de operación o diagramas descriptivos deben estar en el lugar de operación de los equipos e instrumentos.

10.3.8.4 El laboratorio debe contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure que todo el equipo reciba el mantenimiento preventivo y correctivo adecuado y que se inspeccione y se limpie en forma periódica, de acuerdo con un programa establecido.

10.3.8.5 Se deben conservar en forma de historial todos los registros del mantenimiento preventivo o correctivo, de inspecciones, de limpieza, de calibración, de verificación y otros similares.

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

10.3.8.7 Calibración.

Es responsabilidad del laboratorio el tener todos sus equipos calibrados, de conformidad con las disposiciones aplicables en la materia.

10.3.9 Procedimientos Normalizados de Operación.

10.3.9.1 El laboratorio debe contar con los PNOs necesarios para asegurar la calidad e integridad de los datos generados durante la ejecución de las pruebas y análisis. Cualquier desviación de la ejecución de actividades establecidas en los procedimientos debe ser autorizada por el director del estudio o investigador principal y por el responsable sanitario. Todas las desviaciones deben justificarse y documentarse.

10.3.9.2 El laboratorio debe tener un sistema que le permita asegurar la correcta generación, revisión, emisión, aprobación, distribución y actualización de los procedimientos normalizados de operación, los cuales deben ser revisados periódicamente.

10.3.9.3 El laboratorio debe contar, por lo menos, con los siguientes procedimientos:

10.3.9.3.1 Generales.

El laboratorio debe contar con procedimientos que aseguren, de manera clara y precisa, la correcta ejecución de sus actividades generales, tales como:

- La emisión y control de procedimientos.
- El registro, captura, procesamiento y almacenamiento de datos primarios.
- Capacitación de personal.
- Uso y control de sustancias de referencia.
- Uso y control general de reactivos.
- Preparación y manejo general de soluciones reactivo.
- Limpieza y calibración de material de laboratorio.
- Cómo proceder en casos de contingencia.
- Registro de temperatura y humedad ambiental.
- Emisión de desviaciones.
- Manejo de registros electrónicos y otras actividades que se realicen en el laboratorio de manera rutinaria.
- Todos los procedimientos necesarios para la inspección y monitoreo de las pruebas y análisis durante su ejecución.

10.3.9.3.2. Uso de equipo e instrumentos de medición.

El laboratorio debe contar con procedimientos para el uso y limpieza de los equipos e instrumentos de medición disponibles en el laboratorio, además de los manuales de servicio correspondientes.

10.3.9.3.3. Mantenimiento y calibración de instrumentos de medición y equipos.

El laboratorio debe contar con procedimientos para el mantenimiento preventivo y la calibración de los instrumentos de medición y equipos.

10.3.9.3.4 Específicos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

El laboratorio debe contar con los procedimientos necesarios para conducir de manera ordenada y eficiente las pruebas in vitro para formas farmacéuticas de liberación, tanto inmediata como modificada, y el análisis químico de muestras biológicas como parte de un estudio de bioequivalencia o de biodisponibilidad.

Se debe contar con procedimientos para normalizar, al menos, las siguientes actividades:

- Procedimiento para realizar pruebas de valoración y de uniformidad de contenido.
- Procedimiento para la realización de pruebas de disolución de formas farmacéuticas.
- Validación de pruebas de disolución.
- Recepción y almacenamiento de productos farmacéuticos.
- Validación de métodos analíticos en fluidos biológicos.
- Recepción, control y almacenamiento de fluidos biológicos.
- Recepción, control y almacenamiento de muestras biológicas.
- Desecho de fluidos biológicos.
- Preparación de curvas patrón y muestras control para un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia.
- Análisis de muestras de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia.
- Criterios de aceptación de un análisis durante un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia.
- Captura y transferencia de información.

10.3.10 Registro y manejo de datos.

El laboratorio debe contar con un sistema para el registro de datos que asegure la confiabilidad, integridad, seguridad, conservación y el manejo adecuado de éstos y debe considerar lo siguiente:

- Los registros deben ser claros y oportunos, asentados con fecha y nombre del responsable, con tinta indeleble y en orden cronológico, sin dejar espacios en blanco. Para el caso de espacios no utilizados, se debe cruzar con una línea, fechar y firmar.

- Los registros deben manejar referencias cruzadas.
- Los registros electrónicos deben identificarse y archivarse íntegramente. Las formas impresas de todos los registros electrónicos se deben almacenar, correctamente identificadas sin recortarlas o desprenderlas de su forma continua y estar sujetas para asegurar su conservación.
- Las hojas de cálculo deben validarse antes de ejecutar los cálculos correspondientes.
- Todos los documentos de registro deben ser foliados y fechados y deben presentar el nombre del analista y del supervisor.
- Cuando se cometa un error, se debe cancelar con una línea que permita ver el dato incorrecto, anotar en seguida el dato correcto y, al margen, anotar la fecha e iniciales de la persona responsable de la corrección y explicar el motivo de la misma.
- Al término de las pruebas y análisis químicos, se debe clausurar toda la documentación generada durante su conducción y debe conservarse para su resguardo al menos durante 5 años después de la fecha de aprobación del estudio.
- Cuando se tenga un sistema computarizado para la generación y registro de datos, se deben satisfacer los siguientes criterios:
 - a. Sólo el personal autorizado puede hacer la entrada de datos.
 - b. Los datos que fueron capturados no deben borrarse, las correcciones deben hacerse en forma de una modificación explicando la razón del cambio.
 - c. Las bases de datos deben ser protegidas.
 - d. El procedimiento correspondiente debe describir cómo se asegura la validez de los datos.
 - e. Las salidas impresas (copia dura) y los medios magnéticos (discos flexibles o disco duro) se consideran datos primarios.

11. Bibliografía.

- 11.1 Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, modificada por última vez el 7 de mayo de 1997).
- 11.2 Reglamento de Insumos para la Salud (4 de febrero de 1998).
- 11.3 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (6 de enero de 1987).
- 11.4 Declaración de Helsinki.
- 11.5 ISO GUIA 30, 3.8.
- 11.6 Pharmaceutical Research vol. 9 no. 4, 1992: Shrikant Dighe.
- 11.7 Karnes H.T., Shiu G. y V. P. Shah. Pharmaceutical Research 9:421-426 (1991).
- 11.8 ICH Report. Drug Information Journal 25:471-482 (1991).
- 11.9 Vinod P. Shah, Kamal K. Midha, Shrikant Dighe, Iain J. McGilveray, Jerome P. Skelly, Abraham.
- 11.10 Yacobi, Thomas Layloff, C.T. Viswanathan, C. Edgar Cook, R. D. McDowall, Kenneth A. Pittman y Sidney Spector Pharmaceutical Research, 9: 588-592 (1992).
- 11.11 USP 23/NF 18 pp 1982-1985 (1995).
- 11.12 Bresolle F., Bromet-Petrit M. y Audran M. Journal of Chromatography B. 686: 3-10 (1996).
- 11.13 Braggio S., Grossi R. J. y Cugola M. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 14: 375-388 (1996).
- 11.14 Causon R. Journal of Chromatography B. 689: 175-180 (1997).
- 11.15 Interchangeable multi-source pharmaceutical products. Who draft guideline on marketing authorization requirements. December 1993.

12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Esta Norma es parcialmente equivalente a los siguientes documentos:

NOM-CC-13-1992. Criterios generales para la operación de un laboratorio de prueba.

Guía 150-25. General requirements for the competition of calibration and testing laboratories.

13. Observancia de la Norma.

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

14. Vigencia

La presente norma oficial mexicana de emergencia entrará en vigor al día siguiente de su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 16 de marzo de 1998.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario y Subsecretario de Regulación y Fomento Sanitario, **José Ignacio Campillo García**.- Rúbrica.

Apéndice A

Formato de protocolo para bioequivalencia

Página frontal con título.

Debe incluir:

- el título del protocolo.
- nombre del medicamento.
- número de identificación (si es aplicable).
- autor del protocolo.
- nombre del patrocinador.
- nombre del monitor.
- nombre del investigador.
- sitio donde se realizará el estudio.
- comité de investigación revisor.
- domicilio del establecimiento.
- fecha del protocolo.
- firma del investigador y del patrocinador o de su representante.

Tabla de contenido.

Introducción

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

Objetivo.

Se debe señalar una breve descripción de las metas del estudio.

Diseño experimental.

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

- tipo de estudio.
- número de voluntarios.
- medicamento de prueba y de referencia.
- duración del tratamiento.
- estudios de laboratorio.
- tipo de líquidos biológicos a obtener.
- frecuencia de toma de muestras.

Selección de los sujetos.

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

Diseño del estudio.

Se debe realizar una descripción detallada de todos los procedimientos que serán efectuados durante el estudio a cada voluntario, así como el programa y horario en que se efectúe.

Asimismo, se debe llevar un control adecuado de los tiempos de las tomas de líquidos biológicos.

Análisis estadístico.

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

Eventos adversos.

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

Retiro de voluntarios del estudio.

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

Contabilidad de medicamentos.

Debe realizarse una descripción detallada de la manera en la cual los fármacos se distribuyen a los voluntarios y de los esquemas de selección al azar, así como de códigos, etiquetado, almacenamiento, retención y resguardo de muestras de medicamento para estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia.

Formas de reporte de casos.

Debe incluir la descripción y las instrucciones para completar y revisar las formas de reportes de casos.

Consentimiento informado.

Debe contemplar las instrucciones para obtener el consentimiento del voluntario por escrito para cada estudio prospectivo.

Revisión de los comités de investigación y ética institucionales.

Debe incluir la información relativa a los requerimientos para la aprobación del protocolo y del consentimiento informado, así como la evaluación posterior por el comité de investigación y ética del estudio.

Suspensión del estudio.

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

Publicación y representación de los datos ante las autoridades competentes.

Debe incluir una descripción de las políticas de publicación y de su presentación.

Documentación.

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

Flujograma y cronograma.

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

Referencias y bibliografía.

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

Apéndices

Consisten en tablas, figuras y descripción de procedimientos especiales, entre otros.

Apéndice B

Aspectos técnicos de la estadística sobre bioequivalencia

1. Aspectos generales.

1.1 Se deben indicar en el protocolo, los parámetros farmacocinéticos que se pretenden evaluar, el procedimiento de prueba y las normas que se aplicarán.

1.2 Sólo se debe aceptar un cambio posterior de los métodos de evaluación estadística descritos cuando se haya justificado plenamente este cambio de procedimiento.

1.3 La magnitud de la absorción debe estimarse a partir del ABC_{0-t}

1.4 Una vez que se ha demostrado bioequivalencia con respecto a la velocidad y cantidad de absorción (ABC y $C_{m\acute{a}x}$), en algunos casos, podrán utilizarse otras características para determinar los parámetros de biodisponibilidad, pero su uso debe justificarse.

1.5 Al probar la equivalencia de los principales parámetros, es decir ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$, se debe utilizar el modelo multiplicativo, y con el fin de que los datos cumplan con los supuestos de este modelo, se recomienda realizar ANOVA para probar efecto de secuencia. Los datos deben transformarse logarítmicamente antes de efectuar un análisis estadístico.

2. Intervalos de aceptación para los principales parámetros.

2.1 Cociente ABC_{0-t} : El intervalo de confianza del 90% para esta medición de biodisponibilidad relativa debe estar dentro de un intervalo de bioequivalencia de 0.80-1.25. En caso de intervalo terapéutico especialmente reducido, se debe precisar más.

2.2 Cociente $C_{m\acute{a}x}$: Este procedimiento posee una mayor variabilidad y puede ser necesario un intervalo de aceptación más amplio. Se debe justificar el intervalo empleado al considerar aspectos de seguridad y eficacia.

2.3 $T_{m\acute{a}x}$: Sólo tiene sentido la evaluación estadística de $T_{m\acute{a}x}$ si puede sostenerse, desde el punto de vista clínico, la existencia de una rápida liberación o de una acción rápida o la presencia de efectos adversos. El intervalo de confianza para este parámetro debe estar dentro de un intervalo determinado clínicamente.

2.4 Otros: En el caso de otros parámetros deben calcularse los intervalos de confianza del 90% para las diferencias o el cociente de las medianas previstas, según se parta respectivamente de un modelo aditivo o multiplicativo. En estos casos, tanto la selección de los parámetros como el análisis de datos debe justificarse plenamente.