

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)			
	Código: ASS-AYC-GU009	Versión: 00	Fecha de Emisión: 29/06/2016	Página 1 de 7

1. OBJETIVO

Brindar lineamientos a los usuarios para la solicitud de las certificaciones en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)

2. ALCANCE

La presente guía es aplicable para todas las instituciones o centros interesados en solicitar certificación en Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) nacionales o internacionales

3. DEFINICIONES

Advertencia¹. Llamado de atención, generalmente incluido en la rotulación, sobre algún riesgo particular asociado al consumo de los medicamentos y productos biológicos.

Alternativas farmacéuticas². Los productos son alternativa farmacéutica(s) si contienen el mismo IFA pero difieren en forma de dosificación (por ejemplo tabletas frente cápsulas), la concentración, o la especie química (por ejemplo, diferentes sales o ésteres). Ellos pueden o no ser bioequivalente o terapéuticamente equivalente al producto de comparación.

Asignación Aleatoria³. Es el proceso de asignar los sujetos de un estudio a los grupos de tratamiento o de control, utilizando el azar para determinar las asignaturas con el fin de reducir el sesgo.

Biodisponibilidad (BD)². La velocidad y extensión a la que la fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se convierte en disponible en el sitio(s) de acción. Por lo general no es posible realizar una medición fiable de la concentración de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) en el sitio(s) de acción. Sin embargo se considera que la sustancia en la circulación sistémica está en equilibrio con la sustancia en el sitio (s) de acción. Por lo tanto, la biodisponibilidad (BD) puede ser definida como la velocidad y extensión a la que el IFA o fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación sistémica. Con base en consideraciones farmacocinéticas y clínicas, en general se acepta que en el mismo sujeto una concentración plasmática vs tiempo esencialmente similar, resultará en una concentración vs tiempo similar en el sitio(s) de acción.

Bioequivalencia (BE)². Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas (equivalentes farmacéuticos) y sus biodisponibilidades, en términos de tasa (C_{max} y T_{max}) y extensión de la absorción (área bajo la curva (AUC), después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares a un grado tal que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente similares.

Bioexención². El término bioexención hace referencia a la demostración de bioequivalencia (BE) basado en evidencia diferente a una prueba in vivo.

Buena Práctica Clínica (BPC)³. Estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de estudios clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.

Certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)². Es el acto administrativo que expide el **Invima** a las instituciones que desarrollen los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) en el que consta que cumple con las condiciones para la realización de dichos estudios.

Combinación en dosis fijas². Una combinación de dos o más IFA(s) en una relación de dosis fijas. Estas combinaciones corresponden a productos independientes administrados concomitantemente o como un producto farmacéutico terminado (PFT).

¹ Ministerio de Salud. Decreto 677 de 1995

² Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1124 de 2016

³ Ministerio de la Protección Social. Resolución 2378 de 2008

 Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)			
	Código: ASS-AYC-GU009	Versión: 00	Fecha de Emisión: 29/06/2016	Página 2 de 7

Comité de Ética Institucional³. Organización independiente integrada por miembros médicos, científicos y no científicos cuya responsabilidad es garantizar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio por medio de, entre otras cosas, la revisión, aprobación y revisión constante del proyecto de estudio y enmiendas de la documentación y el consentimiento informado de los sujetos del estudio.

Consentimiento Informado³. Un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes y puedan afectar su decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio del formato de consentimiento informado, que debe ser firmado y fechado por el participante, dos testigos y el médico investigador.

Contraindicación¹. Situación clínica o régimen terapéutico en el cual la administración de un medicamento debe ser evitada.

Eficacia¹. Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinada por métodos científicos.

Estudio clínico³. Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(os) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(os) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(o) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.

Estudio no Clínico³. Estudios biomédicos no realizados en seres humanos.

Evento adverso³. Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o participante de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste.

Enmienda No relevante⁴. Se considerarán aquellas modificaciones del protocolo que no supongan un cambio de diseño del estudio y que no afecten el balance beneficio/riesgo para los sujetos participantes. Enmienda

Enmienda Relevante⁴. Se considerarán aquellas modificaciones del protocolo que supongan un cambio de diseño del estudio y/o una modificación contenida en el consentimiento informado, que afecten el balance beneficio/riesgo para los sujetos participantes.

Ensayo de disolución para equivalencia in vitro². Un ensayo de equivalencia in vitro es una prueba que incluye la comparación del perfil de disolución entre el producto multifuente y el producto de referencia, típicamente en al menos tres soluciones tampón: pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8.

Ensayo de disolución in vitro para control de calidad². Un procedimiento de ensayo de disolución identificado en la farmacopea para control de calidad de rutina de los lotes de productos. Generalmente es un ensayo de disolución de un punto de tiempo para productos de liberación inmediata y un ensayo de disolución de tres más puntos de tiempo para los productos de liberación modificada

Equivalencia farmacéutica². Dos productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar de los mismos IFAs en la misma forma farmacéutica, si cumplen con los estándares de comparación y si están destinados a ser administrados por la misma vía. Equivalencia farmacéutica no implica necesariamente una equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades de estado sólido del IFA, los excipientes y /o en el proceso de fabricación y otras variables puede dar lugar a diferencias en el desempeño del producto.

Equivalencia terapéutica². Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia y como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administra

⁴ Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)			
	Código: ASS-AYC-GU009	Versión: 00	Fecha de Emisión: 29/06/2016	Página 3 de 7

por la misma ruta en las condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica o en estudios in vitro.

Farmacocinética¹. Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos.

Indicaciones¹. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento.

Institución Prestadora de Servicio de Salud³. Son los grupos de práctica profesional que cuentan con infraestructura física para prestar servicios de salud.

Investigador³. Persona responsable de la conducción de un estudio clínico en la institución. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal.

Medicamento¹. Es aquél preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

Medicamento nuevo¹. Es aquel cuyo principio activo no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas o aquel que, estando incluido en él corresponda a nuevas asociaciones o dosis fijas, o a nuevas indicaciones, o nuevas formas farmacéuticas, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración o en las condiciones de comercialización. Incluye también las sales, ésteres, solvatos u otros derivados no contemplados en los textos reconocidos científicamente en el país.

Nombre químico. Denominación empleada en las ciencias químicas para indicar la estructura del fármaco, siguiendo las reglas de nomenclatura de la IUPAC.

Patrocinador³. Individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/ controlar y/o financiar un estudio clínico. Esta función puede ser desempeñada por una corporación u agencia externa a la institución o por el investigador o institución hospitalaria.

Producto farmacéutico innovador². Generalmente el producto farmacéutico innovador es el que fue autorizado por primera vez para la comercialización, con base de la documentación completa de calidad, seguridad y eficacia.

Productos farmacéuticos multifuentes². Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes.

Producto farmacéutico terminado en combinación de dosis fijas². Un producto farmacéutico que contiene dos o más IFAs (CDF).

Producto de referencia². El producto de referencia será normalmente el producto innovador para el cual se ha establecido eficacia, seguridad (por medio de estudios clínicos) y calidad y frente al cual debe compararse el producto multifuente.

Protocolo/Proyecto³. Documento que describe el o los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente, también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el proyecto. Este término incluye las enmiendas del mismo.

Relación beneficio, riesgo¹. Proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia e inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso abusivo, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)			
	Código: ASS-AYC-GU009	Versión: 00	Fecha de Emisión: 29/06/2016	Página 4 de 7

Régimen de dosificación¹. Se refiere a la cantidad indicada para la administración de un medicamento, los intervalos entre las administraciones y la duración del tratamiento.

Requisitos de equivalencia². Requerimientos de evaluación de estudios in vivo y/o in vitro para la autorización de comercialización de un producto farmacéutico multifuente.

Seguridad¹. Es la característica de un medicamento según la cual puede usarse sin mayores posibilidades de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es una característica relativa.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica². El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés) es un marco científico para la clasificación de un IFA con base en su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. El BCS tiene en cuenta los principales factores que determinan la tasa y grado de absorción del IFA (exposición) a partir de las formas de dosificación sólidas orales de liberación inmediata: los excipientes, la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.

Toxicidad¹. Es la capacidad del producto de generar directamente una lesión o daño a un órgano o sistema.

4. LINEAMIENTOS PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIONES EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE).

El solicitante tendrá la responsabilidad de descargar y diligenciar el Formato para solicitud de la certificación en buenas prácticas de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) código [ASS-AYC-FM089](#). Este documento se encuentra en la página Web del **Invima** en el vínculo: <https://www.invima.gov.co/bioequivalencia>

El usuario se comprometerá a cumplir con las condiciones enunciadas a continuación:

a) Presentar una copia del Formato para solicitud de la certificación en buenas prácticas de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) código [ASS-AYC-FM089](#) a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos- SEMPB de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (grupo de apoyo las Salas Especializadas de la Comisión Revisora - GASECR) completamente diligenciado

b) Adicional al formato el interesado deberá radicar un CD el cual debe contener 2 carpetas:

- 1) Una carpeta marcada **FORMATO DE PRESENTACIÓN**: Esta carpeta debe contener el formato de presentación correspondiente al Formato para solicitud de la certificación en buenas prácticas de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) código [ASS-AYC-FM089](#) en Microsoft Word versión 97-2003 completamente diligenciado por el usuario.
- 2) Una carpeta denominada **DOCUMENTOS ANEXOS**: Esta carpeta debe contener los documentos listados en el anexo 1 "LISTADO DE ANEXOS PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS DE PRÁCTICAS BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA" y del Formato para solicitud de la certificación en buenas prácticas de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) código [ASS-AYC-FM089](#).

La primera página de este documento debe tener una TABLA DE CONTENIDO donde se indicara en que folio se encuentra cada uno de los documentos allegados.

El usuario presentará la información completa, con el fin de evitar continuos alcances al radicado inicial, debe tener en cuenta que la información en medio magnético debe ser exacta a la entregada en medio físico. No diligenciar los campos señalados como de uso exclusivo del **Invima**, ni modificar el formato, en caso de que no aplique el diligenciamiento de alguno de los espacios, por favor llene el espacio con la sigla NA.

De acuerdo con lo previsto por el Decreto 196 de 1971, es necesario allegar el poder que acredite la calidad en que actúa el solicitante, o el certificado de existencia y representación legal de la sociedad en el que se encuentra inscrito como representante legal.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)			
	Código: ASS-AYC-GU009		Versión: 00	Fecha de Emisión: 29/06/2016

La solicitud se radicará ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos- SEMPB de la Comisión Revisora. Los profesionales del grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (GACR) generarán el acto administrativo correspondiente.

5. INSTRUCCIONES DE DILIGENCIAMIENTO PARA EL FORMATO DE SOLICITUD CERTIFICACIONES EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE):

El formato debe ser completamente diligenciado y relacionar la siguiente información:

1. Información general:

Información de la transacción bancaria:

En este espacio se deben diligenciar los datos correspondientes a la persona responsable del pago. Incluyendo: Nombre, dirección, Nit, correo electrónico, teléfono, número de consignación, código de la tarifa, valor, y folio de la consignación.

Información del solicitante del trámite:

En este espacio se deben diligenciar los datos correspondientes a la persona responsable ante **Invima** de la solicitud. Incluyendo: Nombre, tipo de solicitante, tarjeta profesional, cédula de ciudadanía o cédula de extranjería, dirección de notificación, teléfono, correo electrónico.

Si el solicitante cuenta con poder para gestionar el trámite, diligencie el folio en el cual se encuentra dicho documento.

Información del protocolo:

Diligencie los datos solicitados de acuerdo al protocolo presentado para evaluación.

El formulario aparece la siguiente leyenda con la cual el interesado una vez firme estará declarando su aceptación:

*"El solicitante autoriza expresamente al **Invima**, para tomar los datos personales aportados en este formulario - incluido el correo electrónico -, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y 67 y s.s. del C.P.A.C.A.*

2. Tipo de solicitud: En esta sección se debe seleccionar si el centro para el que se desea la Certificación en Buenas prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (BPBD/BE) cuenta solo con la etapa clínica o la analítica o las dos.

3. Información por etapas: Si alguna de las etapas o el laboratorio clínico para el análisis de muestras es tercerizado marque Si, de lo contrario marque No.

En caso de ser tercerizadas, adjuntar los contratos, convenios y autorizaciones correspondientes con terceros autorizados.

Adicionalmente diligencie para cada etapa las tablas especificando: nombre, razón social, Rut, ciudad, dirección, correo electrónico, teléfono, responsable fase, representante legal.

Nota: Tenga en cuenta que:

- ✓ la etapa estadística está ligada a la fase clínica,
- ✓ debe ser realizada por un profesional calificado con pregrado o posgrado en estadística y
- ✓ la responsabilidad directa de la etapa analítica recae en el investigador principal.

4. Observaciones: Este espacio se debe diligenciar en caso de que se presenten observaciones a lo diligencia anteriormente para cada alguna de las etapas

5. Nombre de la persona de contacto: Nombres y apellidos del Representante legal o su apoderado, responsable del desarrollo del estudio clínico, el trámite y de la presentación de documentos ante el INVIMA.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)			
	Código: ASS-AYC-GU009	Versión: 00	Fecha de Emisión: 29/06/2016	Página 6 de 7

6. Cargo que desempeña en la Entidad: Cargo asignado en la entidad de la persona de contacto

7. Firma de la persona de contacto: Registrar la firma de la persona que somete el protocolo de investigación ante el Invima.

6. DOCUMENTOS QUE DEBEN ACOMPAÑAR LA SOLICITUD:

Los interesados deben allegar la información descrita en el anexo 1 del formato denominado: “Listado de anexos para la solicitud de certificación en buenas de prácticas biodisponibilidad y bioequivalencia”

A) INFORMACIÓN GENERAL

1. Copia de los contratos, convenios y autorizaciones correspondientes con terceros autorizados en la etapa clínica. (Cuando aplique)
2. Copia de los contratos, convenios y autorizaciones correspondientes con terceros autorizados en la etapa analítica. (Cuando aplique)
3. Allegar hoja de vida de los responsables de la etapa clínica, estadística y/o analítica.
4. Relación del número total de estudios concluidos en el centro.

B) ETAPA CLÍNICA:

1. Descripción de las instalaciones del centro donde se va a desarrollar la fase clínica
2. Planos del centro donde se va a desarrollar la fase clínica
3. Relación de los instrumentos y equipos utilizados, incluyendo los utilizados en el laboratorio de análisis clínico
4. Contrato o convenio con Comité de Ética en Investigación. Cuando aplique
5. Procedimiento de remisión médica para los voluntarios en los que se detecte una enfermedad en los exámenes pre estudio
6. Organigrama del personal involucrado en la fase clínica
7. Listado del personal del centro involucrado en la fase clínica, relacionando la siguiente información:
 - Nombres y apellidos
 - Identificación
 - Profesión y formación de postgrado
 - Cargo desempeñado
 - Tipo de contrato o vinculación
 - Duración del contrato
8. Contrato de mantenimiento preventivo y correctivo de equipos necesarios para el manejo del producto de investigación (medicamento).
9. Listado de todos los Procedimientos Operativos Estandarizados
10. POE completo de la hospitalización de los voluntarios
11. POE para la aplicación de la Fase estadística y/o la obtención de los parámetros farmacocinéticos

C) ETAPA ANALÍTICA:

1. Descripción de las instalaciones del centro donde se va a desarrollar la fase analítica
2. Planos del centro donde se va a desarrollar la fase analítica
3. Relación de los instrumentos y equipos utilizados
4. Organigrama del personal involucrado en la fase analítica
5. Listado del personal del centro involucrado en la fase analítica, relacionando la siguiente información:
 - Nombres y apellidos
 - Identificación

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	GUÍA PARA LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)			
	Código: ASS-AYC-GU009	Versión: 00	Fecha de Emisión: 29/06/2016	Página 7 de 7

- Profesión y formación de postgrado
- Cargo desempeñado
- Tipo de contrato o vinculación
- Duración del contrato
- 6. Certificado de Buenas prácticas de laboratorio. Cuando aplique
- 7. Sistema de Gestión de Calidad
- 8. Manual de calidad
- 9. Listado de todos los Procedimientos Operativos Estandarizados
- 10. POE para la validación de los métodos analíticos

Bibliografía

6. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Resolución 1124 de 2016: *“Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen”*

7. ANEXOS:

Formato para solicitud de la certificación en buenas prácticas de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) código [ASS-AYC-FM089](#)