

# *Ministerio de Salud Pública*

ASUNTO NRO.74.-

Montevideo, 01 JUN. 2009

VISTO: lo dispuesto por el Decreto del Poder Ejecutivo N° 12/007 de 12 de enero de 2007;-----

RESULTANDO: I) que, la norma citada define al Medicamento Intercambiable, como aquel Medicamento similar o alternativa farmacéutica de un Medicamento de Referencia, que ha demostrado ser bioequivalente, de acuerdo a procedimientos establecidos en el Anexo técnico que acompaña y forma parte integrante de ese Decreto;-----

II) que, con el objeto de evaluar modificaciones en la reglamentación de Medicamentos, a fin de introducir exigencias de funcionamiento para Centros donde se realicen ensayos de biodisponibilidad y lista de Medicamentos de referencia para dichos ensayos, se creó una Comisión, por Ordenanza Ministerial N° 324 de 5 de junio de 2008, en base a lo establecido por el Artículo 15° de la Ley N° 15.443 de 5 de agosto de 1983;-----

III) que, dicha Comisión culminó su análisis de la normativa proyectada, elevando a la Dirección de la División Productos de Salud la presente propuesta de Decreto, recogiendo las sugerencias realizadas por los representantes que integraron la citada Comisión;-----

CONSIDERANDO: I) que, el estudio de la bioequivalencia entre un producto y su Referencia, debe desarrollarse de acuerdo a los requerimientos reglamentarios generales, en particular los establecidos por el citado Decreto N° 12/007, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para dichos estudios, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL);-----

II) que, en razón de tales requerimientos, es conveniente establecer las normas que reglamenten los procedimientos referidos y las condiciones necesarias que deben presentar los medicamentos estudiados;-----

III) que, la Dirección General de la Salud, no formula objeciones al proyecto de referencia, aprobando la propuesta de Decreto que se eleva;-----

ATENTO: a lo precedentemente expuesto, lo establecido por la Ley N° 9.202 - Orgánica de Salud Pública - de 12 de enero de 1934, el Decreto - Ley N° 15.443 de 5 de agosto de 1983 y lo dispuesto por el Decreto N° 12/007 de 12 de enero de 2007, y el Decreto N° 379/008 de 4 de agosto de 2008;-----

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

DECRETA:

Artículo 1°.- La realización de todos los estudios de Biodisponibilidad comparativa y/o Bioequivalencia “in vivo” de Medicamentos en nuestro País, deberá ajustarse a la presente reglamentación.-----

Artículo 2°.- La autorización de funcionamiento de una Institución de investigación, que proyecta conducir estudios de bioequivalencia “in vivo”, se otorgará una vez verificado por el personal inspectivo de la División Fiscalización del Ministerio de Salud Pública, que la misma cumple con las condiciones particulares que se establecen en el Anexo del presente Decreto, que se adjunta y forma parte integrante del mismo.-----

Artículo 3°.- Los estudios de bioequivalencia son actividades cuyo objeto es la investigación, e involucran seres humanos cuando para la comparación se requiere realizar ensayos “in vivo”. Como tal deberán cumplir adicionalmente las disposiciones vigentes sobre Investigación en Seres Humanos, de acuerdo a lo establecido en el Decreto N° 379/008 de 4 de Agosto de 2008, en particular en los aspectos éticos.-----

## *Ministerio de Salud Pública*

Artículo 4°.- En oportunidad de designar las Referencias, el Ministerio de Salud Pública establecerá que medicamentos requieren autorización de sus protocolos de investigación, previo al inicio del estudio de bioequivalencia "in vivo", de acuerdo con lo dispuesto por el Artículo 19° del Decreto N° 12/007 de 12 de enero de 2007.-----

Artículo 5°.- Créase el Registro Nacional de Sujetos de Investigación como banco de datos nacional, bajo la responsabilidad de la Dirección General de la Salud, para controlar la participación de los voluntarios en los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia realizados en Uruguay. Tal Registro operará de forma de asegurar la confidencialidad de los datos clínicos de los voluntarios.-----

Artículo 6°.- El incumplimiento de las disposiciones contenidas en este Decreto se considerará violación a la normativa sanitaria vigente y pasible de las sanciones correspondientes.-----

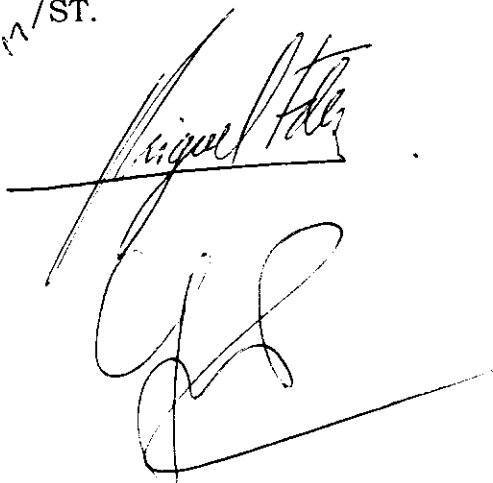
Artículo 7°.- Comuníquese, publíquese.-----

Decreto Interno N°

Decreto Poder Ejecutivo N°

Ref. N° 001-2112/2008.

M/ST.



Dr. TABARÉ VAZQUEZ  
Presidente de la República



## **ANEXO**

### **CAPÍTULO I: DEFINICIONES**

### **CAPÍTULO II: DE LAS RESPONSABILIDADES**

### **CAPÍTULO III: ÁMBITO DE APLICACIÓN**

### **CAPÍTULO IV: ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN**

### **CAPÍTULO V: PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

### **CAPÍTULO VI: FASE O ETAPA CLÍNICA**

### **CAPÍTULO VII: FASE O ETAPA BIOANALÍTICA**

### **CAPÍTULO VIII: FASE FARMACOCINÉTICA Y CÁLCULOS**

### **ESTADÍSTICOS**

### **CAPÍTULO IX: INFORME DEL ESTUDIO**

### **CAPÍTULO I: DEFINICIONES**

A los efectos de este decreto se entiende por:

**CENTRO PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS:** (de aquí en adelante **Centro**) Es la Institución de Investigación de carácter público o privado, habilitada por el MSP en la que se realizan ensayos de bioequivalencia *in vivo*.

**DIRECTOR:** Es el profesional Químico Farmacéutico o Médico responsable por todas las actividades desarrolladas en el Centro.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Es el profesional Químico Farmacéutico o Médico, especialmente calificado en el área, responsable del diseño de un protocolo de investigación específico, de la coordinación y la ejecución de la correspondiente investigación, así como por la integridad y derechos de los sujetos participantes de la misma. La ejecución de la investigación

requiere previa aprobación por el Promotor y por el Comité de Ética en Investigación Institucional.

**PROMOTOR:** Es la persona física o jurídica, individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio y gestión de un estudio incluyendo o no el financiamiento del mismo.

**PATROCINADOR:** Es la persona física o jurídica que financia total o parcialmente la investigación.

**MONITOR:** Profesional capacitado con la necesaria competencia, elegido por el Promotor, para auditar la realización del ensayo de conformidad con el protocolo aprobado, las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (BPC) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) así como con los requerimientos éticos y regulatorios.

**CONTRATO:** Es el documento suscrito entre el Promotor y el Director del Centro, por el cual se establecerá necesariamente el protocolo del estudio, la designación del Monitor, el formato del informe final y del consentimiento informado.

**ALEATORIZACIÓN:** Es el diseño experimental por el que se escogen las muestras o se asignan los sujetos a un grupo determinado al azar.

**PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARD (SOP/POE):** Son las instrucciones escritas, detalladas y autorizadas para la realización de una tarea determinada.

**GARANTÍA DE CALIDAD:** sistemas y procesos establecidos para garantizar que el estudio se ejecute de acuerdo al protocolo y en cumplimiento con las BPC y BPL. Es responsable de implantar y mantener un sistema de calidad que incluya las actividades del centro y todas aquellas que contrate a terceros. Las actividades de garantía de calidad abarcan a todos los miembros del grupo de investigación, incluyendo al promotor, involucrados en la

planificación, conducción, monitorización, evaluación e informe del estudio, así como del procesamiento de la información.

**PROTOCOLO DEL ESTUDIO:** Es el documento que establece los antecedentes, racionalidad y objetivos del ensayo, y describe su diseño, metodología y organización, incluyendo consideraciones estadísticas y las condiciones bajo las cuales se ejecutará el estudio. El Protocolo debe estar fechado y firmado por el Promotor, el Investigador Principal y el Director del Centro.

**CALIFICACIÓN DE EQUIPO:** Es el acto de planificar, realizar y registrar los resultados de los ensayos sobre un equipo para demostrar que su desempeño será según lo previsto (Organización Mundial de la Salud, Informe 36 anexo 3). Se considera calificación de diseño, instalación, operación y desempeño.

**CALIBRACIÓN:** Es el conjunto de operaciones que establecen bajo condiciones especificadas, las relaciones entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, registro y control, o los valores representados por la medida de un material, con los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia. Se deben establecer los límites de aceptación para los resultados de la medición.

**VERIFICACIÓN:** Es la confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos (ISO 9000:2000). El resultado de una verificación puede ser conforme o no conforme. Si es no conforme, habrá que realizar un ajuste, reparación o desecho.

**REGISTRO NACIONAL DE SUJETOS DE INVESTIGACIÓN:** Es el Banco de Datos de Información remitida por los Centros al Ministerio de Salud Pública en relación con los sujetos de investigación que intervendrán en cada uno de sus estudios. Esta

información será de conocimiento exclusivo del Ministerio de Salud Pública. Cada Centro ingresará la misma a través de clave personal otorgada al Director e Investigador Médico del mismo.

**SUJETO DE INVESTIGACIÓN:** Es el ser humano participante de un ensayo de biodisponibilidad/bioequivalencia *in vivo*, de carácter voluntario. En adelante el término voluntario es sinónimo de sujeto de investigación. Le está prohibido recibir cualquier forma de remuneración.

## **CAPÍTULO II: DE LAS RESPONSABILIDADES**

### **A.- Del Director del Centro**

*Es el Profesional Médico o Químico Farmacéutico responsable de:*

1. Notificar al Ministerio de Salud Pública de todo estudio de Biodisponibilidad/Bioequivalencia *in vivo* que se proyecte realizar, cuando de acuerdo a la reglamentación vigente, el estudio no requiera autorización previa de su protocolo de investigación. La notificación deberá realizarse al menos 10 días antes del inicio del estudio, plazo de que dispondrá el MSP para realizar observaciones o requerir la aprobación del protocolo de investigación, cuando a su juicio sea necesario para salvaguardar la seguridad de los voluntarios.
2. Solicitar autorización para la realización de todo estudio de Biodisponibilidad/Bioequivalencia *in vivo* que se proyecte realizar, cuando de acuerdo a la reglamentación vigente el estudio requiera autorización previa de su protocolo de investigación.
3. Responsabilizarse por la ejecución del estudio, de conformidad con el Protocolo autorizado por el Comité de Ética Institucional en Investigación en Seres Humanos, y demás reglamentaciones vigentes.



4. Garantizar que las personas incorporadas a un estudio no sean expuestas a riesgos innecesarios, o que se arribe a conclusiones equivocadas basadas en información poco confiable.
5. Asegurar que los Investigadores participantes de un estudio de bioequivalencia de medicamentos, disponen de toda la información y documentación necesaria para el cabal cumplimiento de sus responsabilidades, en particular aquella que permite disminuir los riesgos para la integridad, la salud y el bienestar de los voluntarios.
6. Asegurar la confidencialidad de la información en las etapas de preparación, ejecución y finalización del estudio, así como de la identidad de las personas incorporadas al mismo, salvo en lo que respecta a su incorporación al Registro Nacional de Sujetos de Investigación y del secreto estadístico.
7. Informar inmediatamente al Comité de Ética, al promotor y al Ministerio de Salud Pública en caso de cualquier evento adverso grave o inesperado.
8. Mantener bajo custodia la totalidad del material utilizado en el estudio siendo responsable del uso correcto del mismo, así como de su disposición final.
9. Responsabilizarse de la veracidad de los datos analíticos y su procesamiento estadístico.
10. Archivar la información registrada durante el estudio y después de finalizado el mismo, por un plazo mínimo de cinco años.
11. Garantizar la preservación, custodia y recuperación de la información relativa a los sujetos de investigación, y permitir su fácil acceso para verificar, auditar e inspeccionar los datos.

***B.- Del Investigador Principal***

El Director será en todos los casos el Investigador Principal de los estudios que se lleven a cabo en el Centro, a excepción de expresa delegación en otra persona.

En caso de delegación las responsabilidades serán compartidas entre el Director del Centro y el Investigador Principal. Para ello será necesario que suscriban conjuntamente el protocolo del estudio, el Informe del Estudio y todo otro documento que requieran la firma del Director según lo establezcan los SOP's en vigencia.

### ***C. Del Investigador Médico***

Es el profesional médico responsable de:

1. Seleccionar a los sujetos en investigación para la realización del estudio.
2. Informar a los sujetos en investigación con el objeto de obtener el Consentimiento Libre e Informado, debidamente firmado
3. Establecer, según la situación clínica de cada sujeto de investigación y las características del producto, el grupo de análisis que deberá incluir la evaluación clínica para permitir el ingreso al estudio de voluntarios considerados sanos.
4. Registrar y actualizar la historia clínica de cada voluntario, incluyendo anamnesis con evaluación de antecedentes personales y familiares, así como factores de riesgo pertinentes y examen físico, incluyendo presión arterial, fondo de ojo, índice de masa corporal y cintura. Los datos serán registrados en ficha técnica previamente confeccionada para tal fin.
5. Velar por la integridad, la salud y el bienestar de los sujetos de investigación durante el estudio y de la exactitud de la documentación resultante de las pruebas clínicas.

6. Asegurar el registro riguroso de toda la información en el informe clínico de cada sujeto de investigación.
7. Comunicar cualquier decisión médica que se adopte durante el estudio frente a un evento adverso.
8. Tomar las medidas adecuadas en caso de cualquier evento adverso grave o inesperado.
9. Notificar al Director del Centro de cualquier evento adverso.
10. Desarrollar los SOP correspondientes de las actividades de su competencia

***D.- Del Investigador del Área Bioanalítica***

Es el Profesional Químico Farmacéutico responsable de:

1. Analizar los medicamentos Test y Referencia de acuerdo a lo establecido en el Capítulo III, numerales 2.1 y 2.2 de este Anexo.
2. Desarrollar los estudios *in vitro* correspondientes a cada estudio de bioequivalencia de medicamentos.
3. Mantener la calificación y calibración de los equipos analíticos
4. Desarrollar y actualizar los SOPs correspondientes para calibraciones, verificaciones, mantenimiento del equipamiento analítico y todo otro procedimiento que involucre directa o indirectamente la fase bioanalítica del estudio
5. Validar toda técnica analítica requerida para el desarrollo de la fase bioanalítica del estudio
6. Supervisar la realización de los análisis de forma de asegurar la veracidad de los datos analíticos obtenidos a partir de ellos.

***E.- Del Investigador del Área Estadística:***

El Investigador del Área Estadística es un especialista con formación estadística en particular sobre procesamiento de datos resultantes de Ensayos Clínicos o de Bioequivalencia, responsable de:

1 Asegurar el adecuado manejo de datos de acuerdo a los requerimientos establecidos por esta regulación.

2 Mantener las calificaciones requeridas para el sistema informático y el uso de programas apropiados, confiables, de exactitud conocida y compatibles para el procesamiento de datos resultantes de los estudios de biodisponibilidad comparativa de medicamentos.

3 Desarrollar los SOP correspondientes al área de su competencia.

***F.- Del Responsable de Garantía de la Calidad.***

Profesional con formación en Calidad y especialmente calificado en el tema, responsable de:

1 Diseñar e implementar un sistema de calidad, darle seguimiento, revisarlo y actualizarlo;

2 Verificar todas las actividades llevadas a cabo durante el Estudio;

3 Evaluar la confiabilidad y trazabilidad de todos los datos del estudio;

4 Planificar y realizar auditorias internas a intervalos regulares según lo establecido en el SOP correspondiente y luego de la implementación de una acción correctiva;

5 Asegurar que todos los servicios contratados cumplan con las buenas prácticas y lo previsto en el protocolo de investigación aprobado, a través de la realización de auditorias y el seguimiento de toda acción correctiva que se requiera;

6 Verificar que el informe final del ensayo refleje exactamente y en su totalidad los datos del estudio;

***G.- Del Promotor***

El Promotor deberá:

- 1 Firmar el protocolo de investigación.
- 2 Proponer al Monitor, quien deberá contar con la experiencia y formación profesional adecuadas.
- 3 Facilitar al Director y al Investigador Principal toda la información que garantice la calidad y seguridad del medicamento, así como toda otra información adicional necesaria para la correcta conducción del estudio, incluyendo los datos químicos y farmacéuticos, toxicológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos del producto.
- 4 Asegurar la vigilancia del estudio mediante la monitorización del mismo.
- 5 Asegurar la financiación del estudio
- 6 Con relación a los sujetos en investigación deberá cubrir todos los gastos médicos que sean generados por su participación en el estudio o a consecuencia del mismo.

### **CAPÍTULO III: AMBITO DE APLICACIÓN**

Esta normativa regula el funcionamiento de un Centro

Título I: Organización y gestión;

Título II: Protocolo de estudio;

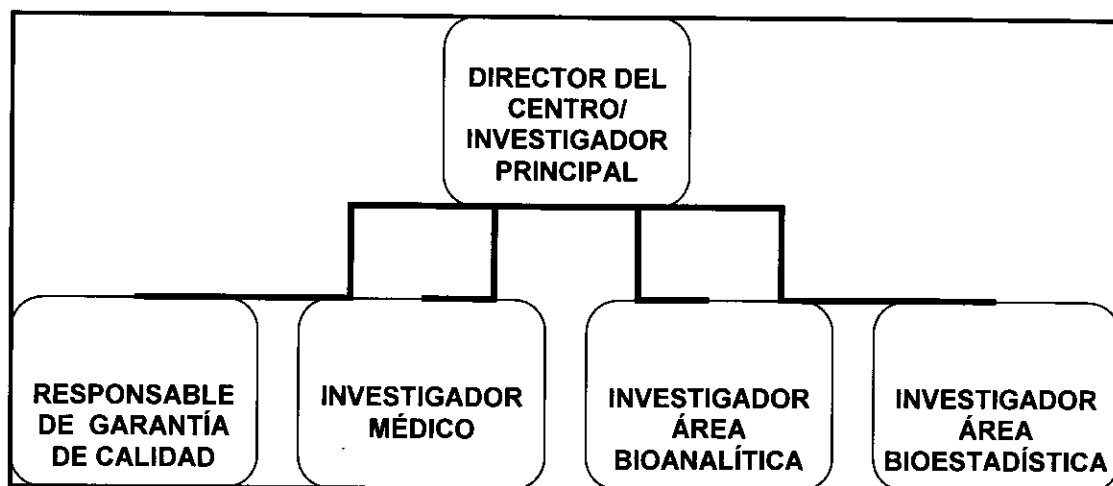
Título III: Fase Clínica;

Título IV: Fase Bioanalítica;

Título V: Fase de Análisis Farmacocinético y Estadístico;

Título VI: Informe final del estudio:

#### **TÍTULO I: ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN:**



**El Centro debe contar con:**

1 **Organigrama** con fecha de autorización y firma de sus responsables, que defina sus áreas operativas, y los nombres y profesión de los encargados de cada una de ellas.

1.1 Descripción de las tareas de todo su personal, incluyendo las responsabilidades del personal clave.

1.2 Lista de firmas registradas de todo el personal autorizado.

**2 Sistemas informáticos**

Todos los sistemas de computación utilizados deben ser calificados tanto en su hardware como en su software, entendiendo por calificación el plan, la ejecución y el registro de los ensayos en los equipos así como de todos los sistemas que forman parte del proceso.

Los softwares deben ser compatibles a fin de que los datos de un estudio sean electrónicamente transferibles.

2.1 *Hardware*

2.1.1 Debe contarse con el número suficiente de computadoras, con capacidad y memoria adecuadas, para permitir que el

personal pueda ingresar los datos y trabajar en ellos, calculando y compilando los informes.

2.1.2 Se debe controlar el acceso a la información que se ingresa y almacena en el sistema, mediante el uso de claves y autorizaciones para acceder a las computadoras y bases de datos.

## 2.2 *Software*

2.2.1 Los programas utilizados deben ser apropiados para el uso al que están destinados.

2.2.2 Los programas usados, la frecuencia del control de virus, el almacenamiento de datos y el método de archivo así como el mantenimiento de los respaldos deberán constar por escrito, mediante los SOPs correspondientes.

2.2.3 Los programas de manejo y procesamiento de datos deben asegurar su confiabilidad y exactitud.

## 2.3 *Manejo de datos*

2.3.1 Los procedimientos de ingreso, prevención de errores, metodología de validación, tratamiento y archivo de datos deben estar especificados en SOPs.

2.3.2 Las modificaciones en la base de datos sólo podrán ser realizadas por las personas registradas y autorizadas a tal efecto, y deben ser documentadas y fundamentadas.

## 3 **Condiciones generales de las Instalaciones**

3.1 Los ensayos deben realizarse en condiciones que garanticen la seguridad para los sujetos de investigación participantes del mismo.

3.2 El Centro debe disponer del espacio suficiente y adecuado para la realización de todas las actividades requeridas para el estudio, incluyendo lugares para el depósito de muestras,

estándares, reactivos para análisis, solventes, instrumentos, registros, y todo otro material necesario, incluyendo espacios para almacenamiento a temperaturas controladas.

- 3.3 La estructura debe permitir la realización de las actividades planeadas en orden lógico. La entrada a las instalaciones debe ser restringida y controlada.
- 3.4 El diseño de las diferentes áreas debe ser adecuado a las actividades a ser desarrolladas en cada una de ellas; y su espacio debe ser suficiente para evitar mezclas, contaminaciones y contaminaciones cruzadas.

#### **4 Recibo, almacenamiento y manejo de los productos del estudio**

- 4.1 El Centro debe documentar toda la información concerniente a la recepción, almacenamiento, manejo y conciliación de todos los productos (Referencia y Test) durante todas las etapas del estudio, así como de la devolución o destrucción de cualquier producto farmacéutico remanente.
- 4.2 La documentación debe incluir: forma de dosificación y potencia, número de lote, fecha de vencimiento y cualquier otro código que identifique las características del producto en estudio.
- 4.3 Se deben conservar contramuestras del producto Test, de la Referencia y de los estándares utilizados para la determinación analítica.
- 4.4 Los productos se almacenarán bajo responsabilidad del Centro en condiciones apropiadas, con acceso restringido al personal autorizado.



4.5 Los procedimientos de aleatorización y dispensación, incluyendo el etiquetado de los productos, se deben establecer a través de SOP.

4.6 La destrucción o reconciliación del producto debe ser verificada por el Monitor del estudio.

4.7 Fuente del producto de Referencia

La muestra seleccionada debe responder a los parámetros de calidad, seguridad y eficacia del producto original. El producto de Referencia a utilizar no deberá tener más de 6 meses de elaborado, en caso contrario deberá justificarse su utilización.

4.8 Fuente del producto Test

El producto en estudio no deberá tener más de 6 meses de elaborado; en caso contrario deberá justificarse su utilización.

Los estudios de bioequivalencia de un medicamento sin comercializar se deberán llevar a cabo con muestras de un lote a escala comercial producido luego de dos lotes piloto, elaborados siguiendo los criterios de BPF.

## 5 **Archivo**

5.1 Se debe contar con SOP para el archivado de la documentación y de las muestras.

5.2 El Centro deberá contar con espacios definidos y suficientes para el archivo de la documentación y de las muestras.

5.3 Los archivos deben estar en áreas de acceso restringido, controlado y protegidas contra incendio.

5.4 El período que la documentación debe permanecer archivada es de cinco años, las muestras se deberán archivar de acuerdo a su naturaleza, por el plazo mayor de los siguientes: dos años contados a partir de la finalización del estudio, o un

año posterior a su vencimiento o hasta la aprobación por el MSP del medicamento Test como intercambiable.

- 5.5 Se deberá retener un número suficiente de muestras de todos los productos usados en la investigación a fin de permitir el re-análisis, si es requerido por el MSP.

## 6 **Personal**

- 6.1 Se deberá contar con el número suficiente de personal calificado y adecuadamente entrenado para las actividades a desarrollar en particular para asegurar que en todas las etapas del ensayo los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación se preserve y exista cobertura suficiente para atender casos de emergencia médica.
- 6.2 La dirección del ensayo será ejercida por el Director del Centro quien controlará y coordinará el desempeño del personal calificado y con responsabilidades definidas que actuarán como investigadores de las diferentes áreas según el organigrama mostrado oportunamente.
- 6.3 Los investigadores deben ser calificados y apropiadamente entrenados para la conducción de los estudios de bioequivalencia. Su selección es competencia exclusiva del Centro.
- 6.4 Podrá existir un responsable de más de un área de investigación sin embargo la persona responsable por Garantía de Calidad deberá ser independiente del resto de las funciones y reportar únicamente al Director del Centro.
- 6.5 El personal del Centro deberá ser capacitado a fin de mantener actualizados sus conocimientos en las materias relacionadas con sus tareas.

## **7 Requerimientos éticos**

- 7.1 Los estudios deberán desarrollarse de acuerdo a los requerimientos establecidos en la normativa vigente sobre investigación en seres humanos, Decreto N° 379/008 de 4 de agosto de 2008, en particular los requerimientos referidos a los aspectos éticos, la necesidad de contar previo al inicio de la investigación con la aprobación del Comité de Ética Institucional en Investigación y la anuencia libre e informada de los sujetos en estudio, manifestada a través del formulario de consentimiento informado.
- 7.2 El consentimiento informado lo otorgarán los sujetos del ensayo al inicio del estudio, luego de haber mantenido una entrevista con el Investigador Médico, u otro por él designado, donde reciban la información completa en un lenguaje con nivel de comprensión adecuado, con relación a:
- I. los objetivos, riesgos e inconvenientes del estudio,
  - II. las condiciones en las que se llevará a cabo,
  - III. los seguros o cualquier otro sistema de compensación o tratamiento para casos en que, como consecuencia de su participación en el estudio, la salud del voluntario pudiera ser dañada o resultare con alguna incapacidad.
  - IV: su derecho a retirarse del estudio por propia iniciativa en cualquier momento sin explicar las causas, con excepción de los casos en que mediaren causas que pongan en peligro la salud o la vida del sujeto, debidamente justificadas.
- 7.3 El formulario de consentimiento informado, deberá ser firmado por el Sujeto de Investigación en presencia de por lo menos un testigo.

## **8 Monitoreo del estudio**

- 8.1 Para el monitoreo del estudio debe contarse con un SOP que establezca la frecuencia de las inspecciones, la forma de verificar los datos y asegurar el cumplimiento del protocolo de estudio.
- 8.2 Las auditorias de monitoreo deben estar disponibles antes de liberar el Informe Final del Estudio.

## **TÍTULO II: PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

En el protocolo del Estudio deberá constar:

- 1 Información General.
  - 1.1 Título del proyecto.
    - 1.1.1 Nombre del principio activo.
    - 1.1.2 Dosis: cantidad de principio activo por unidad posológica.
    - 1.1.3 Forma farmacéutica.
    - 1.1.4 Nombre del fabricante del Producto Test y del Producto de Referencia.
  - 1.2 Nombre/s del Centro donde se llevará a cabo el estudio.
  - 1.3 Nombre del Director del Centro e Investigador Principal si fueran diferentes.
  - 1.4 Nombre y profesión de las personas que colaborarán en el estudio.
  - 1.5 Nombre del Promotor.
- 2 Justificación y Objetivos.
  - 2.1 Objetivos del estudio.
  - 2.2 Razones para su ejecución.
  - 2.3 Antecedentes e informaciones esenciales, con referencias bibliográficas reconocidas.
- 3 Aspectos éticos:

- 3.1 Evaluación de riesgo para los sujetos de investigación.
- 3.2 Consideraciones éticas generales sobre el estudio, desde el punto de vista de los derechos de los sujetos de investigación.
- 3.3 Descripción de la forma en que los sujetos de investigación serán informados.
- 3.4 Modelo de formulario de consentimiento informado.
- 4 Valoración clínica.
  - 4.1 Valoración clínica y para-clínica que certifique la calidad de sujeto sano. Se considera que el siguiente grupo de exámenes para-clínicos constituye un conjunto imprescindible para evaluar la condición de salud de cada voluntario:
    - 4.1.1 glicemia, azoemia, creatininemia, examen de orina completo, hemograma, crisis sanguínea, hepatograma, VDRL, HIV, test de embarazo, VES, ECG.
    - 4.1.2 todo otro examen necesario según la situación clínica del sujeto de investigación y las características del producto a ensayar.
  - 4.2 Procedimiento (SOP) para el registro de eventos adversos.
- 5 Cronograma de trabajo.
  - 5.1 Descripción del cronograma de trabajo con especificación de los tiempos de comienzo, duración y finalización.
- 6 Diseño del estudio.
  - 6.1 Especificación del tipo de estudio.
  - 6.2 Descripción del método aleatorio.
  - 6.3 Descripción del diseño del estudio incluyendo descripción del procedimiento experimental con indicaciones del régimen de comidas y bebidas previo a la ingesta de los medicamentos y posteriores a la misma. Cronograma del muestreo de fluido

biológico, de actividades físicas, y otros aspectos que garanticen la reproducibilidad de los resultados farmacocinéticos del estudio.

6.4 Método(s) analítico(s) para determinar el principio activo en el fluido biológico extraído a los sujetos de investigación.

6.5 Método para el tratamiento estadístico de los datos analíticos y su correspondiente validación para uso en biodisponibilidad incluyendo:

6.5.1 Método para la estimación farmacocinética de parámetros de biodisponibilidad (indicando forma de estimación y/o cálculo de los mismos).

6.5.2 Método para el tratamiento estadístico en la comparación de biodisponibilidades.

6.6 Reglas para la exclusión de datos de sujetos de investigación.

7 Selección de los sujetos de investigación.

7.1 Especificación de la muestra detallando rangos de edad, sexo, grupo étnico y cualquier otra característica que corresponda.

7.2 Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

7.3 Criterios diagnósticos de admisión, claramente especificados.

7.4 Criterios para el retiro de un sujeto del estudio.

8 Criterios de selección de las muestras de los productos a comparar.

9 Toma de muestra, manejo, almacenamiento, transporte y disposición final del material biológico.

10 Formato del informe.

### **TÍTULO III: FASE O ETAPA CLÍNICA**

Por ser estudios *in vivo* las recomendaciones y los requerimientos para los Estudios de Bioequivalencia en la Fase Clínica deben cumplir con el “Reglamento de Buenas Practicas de Investigación

en Farmacología Clínica”, Decreto N° 189/998 de 21 de julio de 1998, que incorpora al Derecho interno la Resolución MERCOSUR GMC 129/96, con el Decreto N° 379/008 de 4 de agosto de 2008 sobre Investigación en Seres Humanos, y ajustarse a lo establecido en el Anexo I del Decreto N° 12/007 de 12 de enero de 2007: “Protocolos para el estudio de equivalencia biofarmacéutica in vivo”.

En particular, deben contemplarse los siguientes aspectos:

## **1 De los sujetos**

1.1 Los centros deberán obligatoriamente registrar a los participantes de los estudios en el Registro de Nacional de Sujetos de Investigación.

1.2 Los sujetos no podrán participar simultáneamente de dos estudios y su participación en dos estudios sucesivos requerirá un intervalo de 6 meses como mínimo.

1.3 Previo a la iniciación de la etapa clínica, se contará con una población de sujetos de investigación sanos, testados médicamente y seleccionados con antelación. Se deberá realizar la evaluación de la bioquímica de los sujetos de investigación previa a la iniciación del estudio y al finalizar el mismo. Se deberá establecer un número de sujetos de investigación suficiente para obtener una conclusión fiable de los resultados del estudio anticipando posibles retiros.

1.4 Los sujetos de investigación deberán permanecer internados en un local apropiado que atienda las Buenas Prácticas de Investigación Clínica (BPC), bajo la responsabilidad de un médico, durante la realización del estudio, de acuerdo a lo estipulado en el protocolo.

1.5 En forma general los estudios podrán realizarse en sujetos de investigación sanos de entre 18 y 50 años de edad, de ambos sexos, que verifiquen los criterios de inclusión y exclusión, capaces de proporcionar su consentimiento libre e informado. En caso de requerir la participación de hombres y mujeres su número deberá ser igual y distribuirse igualmente entre las secuencias.

1.6 El peso de los sujetos de investigación deberá estar en un límite de más menos el quince por ciento (15%) del peso considerado normal para su sexo, considerando la altura y estructura física.

1.7 Debe evitarse incluir individuos fumadores y con historial de abuso de alcohol o drogas. Si se incluyeran fumadores, deben estar identificados.

1.8 En el caso de estudios que necesiten de sujetos de investigación con características diferentes de las citadas anteriormente, su inclusión deberá ser justificada científicamente en el protocolo del estudio y en caso de proponerse voluntarios portadores de una patología específica, el estudio requerirá aprobación previa de su protocolo por parte del MSP.

1.9 Para cada sujeto de investigación se debe llevar un archivo particular donde se registre su participación en el estudio y cualquier información que pueda ser útil para los estudios subsiguientes.

1.10 No debe existir conflicto de intereses entre los sujetos de investigación y el personal del Centro, así como entre el Promotor o Patrocinador y el Centro, de acuerdo a lo establecido en el literal q del Artículo 6° del Anexo del Decreto N° 379/008 de 4 de agosto de 2008.



## **2 De los medicamentos a comparar**

2.1 Los medicamentos Test y Referencia a ser sometidos al estudio de bioequivalencia deberán ser analizados según su monografía.

2.2 La razón entre el contenido de fármaco de la Referencia y el Test no superará el 5%. En caso contrario, su utilización deberá ser justificada.

2.3 En los estudios *in vitro* e *in vivo* deberán usarse iguales lotes tanto de la Referencia como del medicamento en estudio.

## **3 De la infraestructura edilicia:**

El estudio debe ser llevado a cabo en un lugar con comodidades tales que incluyan al menos las siguientes áreas:

3.1 registro y selección de los sujetos de investigación;

3.2 recreación de los sujetos de investigación;

3.3 internación de los sujetos de investigación;

3.4 para materiales del estudio, medicación y documentación incluyendo los informes con acceso controlado;

3.5 de manipulación farmacéutica , de acceso restringido;

3.6 para administración del medicamento del estudio y para toma de muestra;

3.7 destinada al procesamiento de muestras;

3.8 para almacenamiento de muestras biológicas;

3.9 de manipulación de alimentos;

3.10 con equipo de emergencias y primeros auxilios y de reanimación cardiorrespiratoria, con dispositivos, drogas y equipos necesarios para una reanimación avanzada.

## **4 De la dieta**

4.1 Las comidas deben ser planificadas de acuerdo al protocolo del estudio.

4.2 El ayuno y las comidas deben ser adecuadamente controlados durante el estudio.

4.3 Se debe registrar el tiempo y la duración de las comidas así como la cantidad de alimentos consumida, incluyendo líquidos.

## **5 De las muestras**

5.1 El rotulado de las muestras biológicas recolectadas debe asegurar su identificación y la trazabilidad de cada muestra.

5.2 Las condiciones de almacenamiento de las muestras dependen de cada medicamento en estudio y las mismas deben especificarse en el protocolo.

5.3 Se deben mantener registros del almacenamiento y la recuperación de las muestras.

5.4 En los casos en que sea necesario transportar las muestras biológicas debe seguirse el procedimiento de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) para preservar las características del material a ser analizado, utilizando acondicionamiento adecuado para su transporte. La temperatura de las muestras biológicas deberá ser registrada con equipo calibrado para garantizar su conservación durante el transporte.

5.5 Se deberá guardar duplicados o back-up de las muestras, almacenados separadamente.

5.6 Todas las desviaciones al muestreo planificado deben ser registradas.

## **6 Del Laboratorio de Análisis Clínicos**

El laboratorio que realiza los análisis para la evaluación de la bioquímica de los sujetos de investigación, establecidos en el protocolo del estudio, deberá cumplir con la reglamentación legal vigente, especialmente lo previsto por el Decreto N° 129/005 de

fecha 4 de abril de 2005 y las Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico.

#### **TÍTULO IV: FASE BIOANALÍTICA**

El estudio se realizará por medio de la cuantificación del fármaco en fluidos biológicos extraídos a los sujetos de investigación. En caso de sustituir al fármaco como analito por sus metabolitos, activos o no, esta premisa deberá estar fundamentada en el protocolo de investigación.

Las muestras resultantes de la fase clínica se deben analizar de acuerdo a los principios generales de BPL incluyendo especialmente las siguientes:

1. El laboratorio debe tener suficiente espacio e infraestructura para llevar a cabo los análisis requeridos, disponiendo de áreas separadas para cada actividad, de manera de evitar contaminación o intercambio erróneo de muestras durante la preparación y el análisis.
2. El suministro de insumos indispensables para todo tipo de análisis tales como agua, gas, aire, electricidad, debe ser estable e ininterrumpido.
3. Todo el equipamiento analítico debe estar verificado y/o calibrado y con mantenimiento apropiado. Se deben realizar registros de estas operaciones.
4. Deben mantenerse actualizados los SOPs correspondientes al control de la verificación y/o calibración, y mantenimiento de todo el equipamiento debiendo dejar registradas estas operaciones.
5. Los reactivos químicos y solventes deben estar rotulados indicando fecha de apertura, identidad, pureza, fecha de

vencimiento, precauciones de manipulación y condiciones de almacenamiento.

6. Las soluciones deben rotularse indicando, identidad, concentración, fecha y modo de preparación, fecha de vencimiento, precauciones de manipulación y condiciones de almacenamiento.

7. Se debe asegurar la estabilidad de las muestras biológicas bajo las condiciones y durante el período de almacenamiento previo a su análisis.

8. Los métodos analíticos deberán estar validados y establecidos en el protocolo del estudio. Deben establecerse SOPs para la validación de cada uno de ellos.

9. Debe disponerse en forma documentada de la incertidumbre asociada a los métodos utilizados.

10. Cada corrida analítica debe incluir muestras de calibración y control de calidad.

11. Los criterios de aceptación, o sea la desviación que puede tener el resultado analítico, deben estar definidos en las SOPs del método y en el caso de los métodos cromatográficos se incluirán los criterios de integración.

12. Los cromatogramas deben estar impresos en una escala apropiada para permitir la verificación de la forma de pico y la integración.

13. Se debe disponer de un SOP para el manejo de resultados atípicos que entre otros puntos establezca los criterios para el re-análisis de muestras y que datos documentar. El informe de la etapa debe incluir el listado de todas las muestras reanalizadas, las razones que fundamentan la repetición, todos los valores obtenidos y aquellos finalmente seleccionados para el informe.

14. Todos los datos analíticos deben estar documentados de manera tal que aseguren la trazabilidad con respecto a: fecha y hora del análisis, número de muestra, equipamiento e insumos utilizados, y nombre de los técnicos que realizan el análisis.

15. Para evitar sesgo en la evaluación de la real precisión y exactitud del método bioanalítico, los resultados de todas las muestras de control de calidad analizadas en las corridas analíticas aceptadas, se deben registrar y ser tomadas en consideración en el análisis estadístico. La exclusión de cualquier valor sólo puede ser considerada en el caso de problemas analíticos documentados, y la razón de esta exclusión debe ser informada.

## **TÍTULO V: FASE FARMACOCINÉTICA Y CÁLCULOS ESTADÍSTICOS**

1. El diseño del estudio deberá cumplir con lo dispuesto por los Anexos I y II del Decreto N° 12/007 de fecha 12 de enero de 2007.
2. Los métodos para los cálculos se deben especificar en el protocolo del estudio y los datos analíticos deben conformar los requerimientos del protocolo.
3. Se deben utilizar programas estadísticos validados y detallar los cálculos utilizados para el análisis estadístico de los datos.
4. En el caso de sujetos de investigación que presenten comportamiento discrepante en los parámetros de absorción, en relación a los demás participantes, su exclusión del estudio deberá ser justificada. Se deberán presentar los resultados del estudio con y sin la inclusión de sus datos.

## **TÍTULO VI: INFORME DEL ESTUDIO**

1. El centro debe contar con procedimientos estandarizados y perfectamente estipulados para dar formato a los informes, que constarán en el protocolo del estudio y se adaptaran según el caso, cumpliendo en lo que corresponda con lo establecido por el citado Decreto 12/007.
2. El informe debe incluir los datos de cada sujeto de investigación durante el estudio y reflejar los resultados obtenidos.
3. Se deben suministrar datos que demuestren que, bajo las condiciones y periodo de almacenamiento establecido, previo a su análisis, las muestras biológicas se mantienen estables.
4. Debe incluir el reporte bioanalítico con la correspondiente descripción del método utilizado y su validación.
5. Todas las desviaciones al protocolo deben ser reportadas y registradas.
6. Se deben establecer procedimientos para certificar la exactitud y veracidad de los informes. Cualquier error debe aclararse por el investigador a cargo, ser corregido, firmado y fechado.
7. Su aprobación deberá ser fechada y firmada por los responsables.