



TÍTULO DE PATENTE No. 418548

Titular(es): LABORATORIOS DE ESPECIALIDADES INMUNOLÓGICAS, S.A. DE C.V.
Domicilio: Avenida Gran Canal Sin Número, Locales 3 y 4, Col. Casas Alemán Ampliación, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, 07580, MÉXICO
Denominación: MÉTODO PARA ÍNDICE DE BIOCOMPARABILIDAD.
Clasificación: CIP: G16H70/40; G16C20/30; G16C20/50
CPC: G16H70/40; G16C20/30; G16C20/50
Inventor(es): JORGE JOEL CRUZ BEJERANO; JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ RUIZ

SOLICITUD

Número:
MX/a/2017/015031

Fecha de Presentación:
23 de noviembre de 2017

Hora:
14:38

Vigencia: Veinte años

Fecha de Vencimiento: 23 de noviembre de 2037

Fecha de Expedición: 06 de noviembre de 2024

La patente de referencia se otorga con fundamento en los artículos 1º, 2º fracción V, 6º fracción III, y 59 de la Ley de la Propiedad Industrial.

De conformidad con el artículo 23 de la Ley de la Propiedad Industrial, la presente patente tiene una vigencia de veinte años improrrogables, contada a partir de la fecha de presentación de la solicitud y estará sujeta al pago de la tarifa para mantener vigentes los derechos.

Quien suscribe el presente título lo hace con fundamento en lo dispuesto por los artículos 5º fracción I, 9, 10 y 119 de la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º fracción V, inciso a), 4º y 12º fracciones I y III del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; artículos 1º, 3º, 4º, 5º fracción V, inciso a), 16 fracciones I y III y 30 del Estatuto Orgánico del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial; 1º, 3º y 5º fracción I Acuerdo Delegatorio de Facultades del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

El presente documento electrónico ha sido firmado mediante el uso de la firma electrónica avanzada por el servidor público competente, amparada por un certificado digital vigente a la fecha de su elaboración, y es válido de conformidad con lo dispuesto en los artículos 7 y 9 fracción I de la Ley de Firma Electrónica Avanzada y artículo 12 de su Reglamento. Su integridad y auturía, se podrá comprobar en www.gob.mx/imp.

Asimismo, se emitió conforme lo previsto por los artículos 1º fracción III; 2º fracción VI; 37, 38 y 39 del Acuerdo por el que se establecen lineamientos en materia de Servicios Electrónicos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

SUBDIRECTORA DIVISIONAL DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES ÁREAS BIOTECNOLÓGICA, FARMACÉUTICA Y QUÍMICA

EMELIA HERNÁNDEZ PRIEGO



Cadena Original:
EMELIA HERNANDEZ PRIEGO|00001000000506482277|SERVICIO DE ADMINISTRACION
TRIBUTARIA|56||MX/2024/114108|MX/a/2017/015031|Título de patente normal|2000|EGMG|Pág(s)
1|YvgqvCofv/Wlbr77cYNgyUCKxJw=

Sello Digital:
stJp1ayH2R2y3la8DdqV2IPW8MKGjAAT2mNNsMB0RjUj+tkuQMr9hEqnJnFfYXvW8VBqzI39OEIS0TV4CVDdGHN3FT
s6Ajjld/2FrC8JdKKu49FyJBeJd+CoXKvAw6T3hs6uDIgHr02S2kVCIXIzV6j/6DBoOgW4bOpSb1Gx292n9uJtec
V3miaWPhW0+acnwbhQ4FkRWatxU6oRTq3dsZa+L4FiTqUQxSUopAgQtZ7jBCSOirt9dUog8yKJ2+WhBqUL84XQQAi9
vAMwK8nRD73xjKZ6Pb+hZH+CutVEz5kJI8RrjOhZhtVZOUcXljUazZY8F9I9D0zOM6NagRA==



MX/2024/114108

Método para Índice de Biocomparabilidad

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona generalmente al campo de la regulación sanitaria de medicamentos en la industria farmacéutica, y más particularmente regulación sanitaria para medicamentos biocomparables que son medicamentos biológicos similares a otro de origen biológico innovador (el medicamento de referencia) que ya ha sido autorizado previamente. Los medicamentos biológicos son moléculas de alto peso molecular, desde 10,000 Daltons hasta 150,000 Daltons o mayores en peso molecular que se utilizan dentro de la industria farmacéutica.

Específicamente, la invención es un método para determinar el grado de biocomparabilidad de dos medicamentos, en donde uno es un medicamento biosimilar y el medicamento biológico innovador (medicamento de referencia).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la actualidad existe una Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es biocomparable por parte de la autoridad sanitaria, en donde para demostrar la biocomparabilidad de los biosimilares es necesario llevar a cabo los estudios de caracterización, preclínicos y clínicos, sin embargo, dichos estudios son muy costosos para la industria farmacéutica que se dedica en la producción de biosimilares.

Así mismo, existen algunas guías para la industria en donde mencionan algunos enfoques estadísticos para evaluar la similitud analítica de un producto biosimilar a un producto biotecnológico de referencia, por lo que en general, una evaluación analítica similar propuesta envuelve

5 una comparación estructural/fisicoquímica y atributos funcionales usando lotes múltiples del producto biosimilar propuesto y del producto de referencia. Los análisis estadísticos apropiados en la evaluación analítica de similitud proporcionan un alto grado de confianza en los resultados y reducen el potencial, enfocándonos en atributos de calidad

10 en donde se someten de forma estadística en el contexto de varias limitantes que podría dejar una incorrecta conclusión de que un largo número de productos altamente similares no son altamente similar. Por lo que dicha guía enfatiza que se utilizan atributos de calidad que caractericen el producto de referencia en términos de su

15 estructura/propiedades fisicoquímicas y propiedades funcionales; atributos de calidad que son clasificados de acuerdo con su riesgo de impacto clínico potencial; atributos/ensayos que son evaluados de acuerdo con uno de los tres niveles de enfoque estadístico. Dicha guía se enfoca en atributos de calidad en donde la actividad

20 farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD), seguridad y perfiles de inmunogenicidad, por lo tanto, esta guía utiliza datos clínicos para la prueba de biocomparabilidad.

Zhang Aijing, Shein-Chung Chow muestran un índice de biocomparabilidad mediante un análisis estadístico en estudios clínicos.

Shein -Chung Chow muestran el desarrollo de un índice de biosimilitud basado en el concepto de reproducibilidad probable para una evaluación cuantitativa de biosimilares e intercambiabilidad; por lo que no menciona que a partir de las propiedades fisicoquímicas de los
5 medicamentos biotecnológicos pueda determinar un índice de biocomparabilidad.

La biocomparabilidad entre productos farmacéuticos debe demostrarse desde sus características fisicoquímicas, y posteriormente en su actividad biológica, en su actividad preclínica y en las fases
10 clínicas, esto implica una inversión de recursos que ronda entre los 50 y los 100 millones de USD y el tiempo de 7 a 9 años, debido a que la caracterización de la actividad biológica implica la realización de ensayos para probar su funcionalidad, por ejemplo, determinar la potencia en células en cultivo, la obtención de datos provenientes de
15 ensayos de unión Biacore, ensayos de unión competitiva ELISA. También se puede aplicar a datos provenientes de estudios de equivalencia terapéutica y biocomparabilidad de PK/PD (fases clínicas I y II) y de seguridad y eficacia en las últimas etapas de fase clínica (fase III), usando dosis única creciente.

20 Debido a lo anterior, para evitar un gasto innecesario en estudios preclínicos y clínicos de los biosimilares, la presente invención ofrece un método cuantitativo que se aplica a partir de las caracterizaciones fisicoquímicas de los medicamentos biotecnológicos en donde se estima el llamado índice de biocomparabilidad (IBC), con
25 lo que se estima el grado de similitud con el medicamento de referencia con mayor exactitud. Por lo tanto, la presente invención proporciona

un método implementado por computadora para estimar cuantitativamente el grado de biocomparabilidad de dos medicamentos, los cuales, son biosimilar y medicamento de referencia.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1, ilustra los tipos de pruebas fisicoquímicas para biocomparables.

La figura 2, ilustra un diagrama de flujo de los pasos a seguir para
10 obtener una interpretación de biocomparabilidad.

La figura 3, ilustra una escala de índice de biocomparabilidad (IBC) para interpretar los resultados.

15 La figura 4, ilustra la determinación de porcentajes de similitud para diferentes pruebas estadísticas y determinación de una probabilidad de biocomparabilidad a partir de dichas pruebas, en este caso los resultados se determinan que el porcentaje del IBC es menor a 81% por lo que la conclusión es que se requieren más pruebas para confirmar el
20 IBC o corregirlo.

Cuando los valores del IBC son inferiores a 81 pero superiores a 31 es posible incluir otras pruebas que evalúen la misma característica para confirmar el valor del IBC.

La figura 5, ilustra la determinación de tres pruebas estadísticas para parámetros derivados de la caracterización por dicroísmo circular.

La figura 6, ilustra la determinación de un porcentaje de similitud obtenido de tres pruebas estadísticas aplicadas a resultados de un mismo bioensayo (potencia) para un producto biotecnológico.

La figura 7, ilustra la obtención de picos de mapeo de péptidos de un producto biotecnológico (anticuerpo recombinante, producto de referencia y producto sujeto a biocomparación).

La figura 8, ilustra la obtención de IBCs individuales para cada ensayo fisicoquímico.

La figura 9, ilustra la obtención de un IBC a partir de probabilidades de similitud individuales de 8 parámetros de caracterización fisicoquímica.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en un método implementado en computadora para estimar cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de dos medicamentos, entre el medicamento biocomparable y el medicamento biotecnológico innovador reduciendo la incertidumbre entre el biocomparable y el medicamento biotecnológico de referencia.

La obtención de un valor denominado índice de biocomparabilidad, es una herramienta probabilística que permite evaluar de manera objetiva los datos obtenidos de pruebas cuantitativas y cualitativas durante el

proceso de biocomparabilidad de dos biofármacos integrándolos para dar un resultado total.

En este análisis se pueden comparar los sucesores de un biotecnológico que ha dejado de estar protegido por patente que podrían ser proteínas
5 de origen recombinante, o bien obtenidas de una fuente biológica (extracción y aislamiento) y el producto biotecnológico con el cual se comparan los sucesores será el producto o medicamento llamado "de referencia".

Los medicamentos biológicos producidos por procesos biotecnológicos
10 son moléculas de alto peso molecular, desde 10,000 Daltons hasta 150,000 Daltons o de peso molecular mayor que se utilizan dentro de la industria farmacéutica, entre ellos se incluyen:

- I.-proteínas recombinantes: Las proteínas producidas por cualquier ente biológico procariote o eucariote al que se le
15 introduce, por técnicas de ingeniería genética, una secuencia de ácido desoxirribonucleico que las codifica;
- II.-anticuerpos monoclonales: Las inmunoglobulinas intactas producidas por hibridomas, inmunoconjugados, fragmentos de inmunoglobulinas y proteínas recombinantes derivadas de
20 inmunoglobulinas;
- III. Péptidos sintéticos: Los péptidos constituidos por menos de cuarenta aminoácidos producidos por técnicas de biotecnología molecular;

- IV. Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos: Los ácidos nucleicos obtenidos de plásmidos naturales o modificados por técnicas de ingeniería genética, y
- V. Los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

Las pruebas para evaluar la similitud fisicoquímica se describen en la figura 1 las pruebas de orden superior (10) y son: los atributos (100) en donde por medio de pruebas para evaluar 110 en donde se selecciona una característica evaluada (120) que se transforma en una respuesta analítica (130), los atributos evaluados (100) son la estructura primaria (101), las cuales pueden ser seleccionados de: la obtención de la secuencia peptídica, el mapeo peptídico LC/MS/MS, secuenciación Edman, la determinación de puentes disulfuro, la obtención de la masa absoluta por UHPLC/MS. Las pruebas para evaluar la Estructura secundaria y terciaria (102) pueden ser seleccionadas de: espectro de fluorescencia (111), FT-IR (112), la calorimetría (113) y el dicroísmo circular (114) (que determina el efecto de la luz polarizada en una molécula asimétrica, es la diferencia entre la absorción de luz polarizada circularmente a la izquierda y a la derecha); dentro del dicroísmo circular, las características evaluadas son: porcentaje de giros alfa (121), porcentaje de giros beta (122), porcentaje de giros (123) y porcentajes de indeterminados (124); por lo que dentro de los giros alfa (121) existe una respuesta analítica (130), en donde se calculan los porcentajes de Hr (131), porcentajes de Hd (132) que proporcionan la suma de los porcentajes alfa (133). Otro de los atributos, son el tamaño (103), la carga (104), las proteínas

relacionadas (105), las proteínas de glicolisación (106) y la funcionalidad biológica (107).

Las pruebas para determinar la funcionalidad biológica pueden ser seleccionadas de: Potencia en células, Ensayo de Unión Biacore y Ensayo
5 de Unión competitiva ELISA.

Es importante considerar que cada tipo de producto (por ejemplo, anticuerpos monoclonales, eritropoyetina, hormonas, factores tróficos, etc.), tendrá sus requerimientos específicos de pruebas de calidad
10 para cada etapa durante el desarrollo del producto, (desde las caracterizaciones fisicoquímicas hasta las fases clínicas).

Es objeto principal de la invención proveer un método implementado en computadora para estimar cuantitativamente el grado o índice de
15 biocomparabilidad de dos medicamentos, los cuales son biosimilar y medicamento biotecnológico de referencia reduciendo la incertidumbre entre el biosimilar y el medicamento biotecnológico de referencia que comprende:

a) Determinar los parámetros de caracterización fisicoquímica de
20 medicamentos biotecnológicos como estructura primaria de la proteína, estructura secundaria y terciaria de la proteína, tamaño, carga, proteínas relacionadas, glicosilación y funcionalidad biológica.

b) Definir las estadísticas de prueba para verificar si existen
25 diferencias estadísticamente significativas entre el

medicamento biotecnológico de prueba con respecto al medicamento biotecnológico innovador.

- 5 **c)** Aplicar una técnica de estadística de prueba para obtener el Valor-P o P-Valor como el análisis de varianza, para cada parámetro realizar lo mismo. No se realiza para las pruebas donde se calcula directamente el valor de probabilidad de caracterización fisicoquímica.
- 10 **d)** Estimar la probabilidad empleando el Factor de Bayes [B_π(p_i)]propuesto por Sellke TE, Bayarri MJ, Berger JO, para cada Valor-p o p-valor obtenido de las estadísticas de prueba en cada parámetro de caracterización fisicoquímica.
- e)** Aplicar una técnica de análisis estadístico utilizando la distribución binomial acumulada a partir de los datos de la relación de medias obtenido por la prueba de Tost.
- 15 **f)** Calcular la probabilidad a través de la distribución binomial acumulada a partir de los datos de no inferioridad obtenidos por la prueba de Tost.
- g)** Conjuntar los resultados de las técnicas de análisis estadístico de c) a f) empleando la esperanza matemática, en donde es con
20 la siguiente ecuación:

$$I_{bc} = \sum \frac{B_{\pi}(p_i)}{k}$$

$$\mu = E[X] = \sum_{i=1}^n x_i P_i = \sum_{i=1}^n x_i \frac{1}{n} = \bar{X}$$

h) aplicar la siguiente ecuación: $IBC = Ibc * 100$

i) Referir el IBC a la siguiente escala:

NO APLICA PARA SER BIOCOMPARABLE DE 0 A 5

5 Se considera que el medicamento candidato no puede ser biocomparables.

POCO PROBABLE DE SER BIOCOMPARABLE DE 6 A 29

Debido a la baja similitud de los datos es necesario reconsiderar retomar las pruebas de concepto, o el diseño del medicamento.

PROBABILIDAD INCIERTA DE SER BIOCOMPARABLE DE 31 A 81

10 Se identifica el o los atributos donde se obtuvieron los menores porcentajes de similitud y se consideran pruebas adicionales (ortogonales a las ya realizadas) que serán ejecutadas con la finalidad de confirmar o corregir el valor del IBC para ese atributo.

15 ALTA PROBABILIDAD DE SER BIOCOMPARABLE: DE 82 EN ADELANTE

Es un valor que estadísticamente permite concluir que no hay diferencias estadísticamente significativas el medicamento biocomparable y el de referencia.

j) Reportar el valor del IBC con base en la escala anterior.

20 **k)** El IBC se reportará por prueba fisicoquímica, parámetro y total.

En la figura 2 se ilustra un diagrama de flujo que indica los pasos por los cuales se puede llevar a cabo el método de la invención, en donde después de la respuesta analítica experimental (200), se colocan en una tablas los datos experimentales (210)y se realiza una estadística de prueba (220) en donde existe una estimación del valor de p (230) y si no se puede calcular la probabilidad se utiliza el factor de bayes (240),y si se puede calcular proporciona una estimación del índice (250), en donde se estima por el índice por característica, por prueba, por atributo para dar el índice de biocomparabilidad (260)en donde se aplica el sistema de puntuación al índice estimado (270)y luego se obtiene la interpretación del índice estimado (280), asimismo, en la figura 3, se ilustra la escala para interpretación de los IBCs de la invención bajo la curva, en donde los datos de la escala para interpretación del índice de biocomparabilidad corresponde a:

15 Tabla 1

Resultado	Intervalo	Interpretación
1	Menor o igual a 5	No aplica para Biocomparables
2	Mayor a 5 y menor o igual a 30	Poco probable de ser Biocomparable
3	Mayor a 30 y menor o igual a 82	Probabilidad Incierta de ser Biocomparable
4	Mayor a 82	Aplica para ser biocomparable

Los siguientes ejemplos son ilustrativos para llevar a cabo la invención, no son de carácter limitativo del espíritu y alcance real de la invención.

Ejemplo 1: Resultados de ensayos de dicroísmo circular de un medicamento biotecnológico, los datos del ensayo se someten a verificación de diferencias por los métodos estadísticos: relación de medias, análisis de varianza, en este caso se representa el análisis para datos de giros alfa) y prueba de no inferioridad. Se obtiene el valor probabilístico, se estima el IBC, en este caso se estima que la probabilidad de ser biocomparable el medicamento candidato con el de referencia está en un 72% por lo que tiene una probabilidad incierta de ser biocomparable.

Tabla 2

		Hr	Hd	Alfa (Hr+Hd)	Promedio
Medicamento Biotecnológico de referencia	Lote 1	0.561	0.026	0.587	0.562
		0.5	0.028	0.528	
		0.544	0.026	0.570	
	Lote 2	0.548	0.03	0.578	0.562
		0.531	0.04	0.571	
		0.507	0.029	0.536	
	Lote 3	0.561	0.04	0.601	0.592
		0.557	0.045	0.602	
		0.535	0.039	0.574	
Medicamento Biotecnológico Candidato	Lote 1	0.534	0.017	0.551	0.546
		0.513	0.038	0.551	
		0.518	0.017	0.535	
	Lote 2	0.544	0.036	0.580	0.567
		0.509	0.034	0.543	
		0.559	0.02	0.579	
	Lote 3	0.511	0.021	0.532	0.549
		0.532	0.041	0.573	
		0.532	0.011	0.543	

Ejemplo de Análisis de varianza de giros alfa de los datos de la tabla anterior.

Tabla 3

<i>Grupos</i>		<i>Cuenta</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>		
Columna 1		9	0.57188889	0.00065536		
Columna 2		9	0.55411111	0.00034586		
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00142222	1	0.00142222	2.84097215	0.11128871	4.49399848
Dentro de los grupos	0.00800978	16	0.00050061			
Total	0.009432	17				

Una vez obtenidos los datos de análisis de varianza de la tabla anterior en donde existe una probabilidad estadística, después se obtiene por medio de las pruebas estadísticas una relación de medias, prueba de no inferioridad en donde haya un análisis para el porcentaje de giros alfa como se ilustra en la figura 4, en donde muestra que en la relación de medias existe un porcentaje de 0 100% (400), en la prueba e no inferioridad es del 50% y el 50% (410), y en la prueba por análisis de varianza es de 34% y 66% (420), en donde no existe diferencias y hay una probabilidad de Biocomparabilidad de 28% y 72% (430), en donde se requieren más pruebas que evalúen la misma característica para confirmar el valor de IBC.

Se obtienen el porcentaje de Hr y Hd aplicando cada una de las pruebas estadísticas como relación de medias, prueba de no inferioridad y probabilidad por análisis por varianza, en donde el porcentaje de alfas es la suma de Hr y Hd, y se aplican las mismas pruebas estadísticas

como se ilustra en la figura 5, en donde muestra que el porcentaje de Hr (500) realizando las tres pruebas: en donde la primera es una relación de medias (510) donde proporciona un porcentaje de 100%, la prueba de no inferioridad donde proporciona un porcentaje de 100% (520) y la
5 prueba de análisis de varianza donde proporciona un porcentaje de 98% (530) sumando junto el porcentaje de Hd (540), realizando las tres pruebas: en donde la primera es una relación de medias que proporciona un porcentaje de 100% (550), la prueba de no inferioridad que proporciona un porcentaje de 50% (560) y la prueba de análisis de
10 varianza donde proporciona un porcentaje de 35% y 65% (570), por lo que proporciona un resultado del porcentaje de alfas (580) en donde se realizan las tres pruebas: en donde la primera es una relación de medias que proporciona un porcentaje de 100% (590), la prueba de no inferioridad que proporciona un porcentaje de 50% (595) y la prueba
15 de análisis de varianza donde proporciona un porcentaje de 34% y 66% (599).

En la tabla 4, se ejemplifica cómo se realizó el análisis de varianza para los porcentajes de Hr y Hd:

Porcentaje Hr

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00047022	1	0.00047022	1.1984849	0.2898317	4.49399848
Dentro de los grupos	0.00627756	16	0.00039235			

Total	0.00674778	17
-------	------------	----

Porcentaje Hd

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00025689	1	0.00025689	2.92982734	0.10626848	4.49399848
Dentro de los grupos	0.00140289	16	8.7681E-05			

Total	0.00165978	17
-------	------------	----

Ejemplo 2: Los datos obtenidos de un ensayo biológico (Potencia) se interpretan también por pruebas estadísticas: probabilidad de varianza, relación de medias y prueba de no inferioridad, que se integran para obtener un porcentaje de similitud, en la tabla 5 se presentan los datos de análisis de varianza.

Tabla 5

MB referencia (%)			MB prueba (%)		
Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
115	94	101	86	93	86
81	118	119	96	85	96
119	80	86	91	87	88

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza	Límite superior	Límite inferior
Columna 1	9	913	101.444444	280.777778	134.9	67.9
Columna 2	9	808	89.777778	18.944444		

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	612.5	1	612.5	4.0871177	0.06026507	4.49399848
Dentro de los grupos	2397.77778	16	149.861111			
Total	3010.27778	17				

Ejemplo 3: Ejemplo de una prueba ANOVA aplicada a los datos Hr y Hd de dicroísmo circular para un segundo medicamento biotecnológico, tabla 6 y 7. La fórmula es para obtener el Factor de Bayes (Sellke TE, Bayarri MJ, Berger JO).

Tabla 6

MEDICAMENO DE REFERENCIA				MEDICAMENTO BIOCOMPARABLE			
LOTE 1	REPLICA	REPLICA	REPLICA	LOTE 1	REPLICA	REPLICA	REPLICA
	1	2	3		1	2	3
Hr	0.576	0.537	0.572	Hr	0.542	0.552	0.531
Hd	0.305	0.283	0.292	Hd	0.312	0.281	0.307

LOTE 2	REPLICA	REPLICA	REPLICA	LOTE 2	REPLICA	REPLICA	REPLICA
	1	2	3		1	2	3
Hr	0.586	0.557	0.557	Hr	0.595	0.567	0.602
Hd	0.282	0.294	0.27	Hd	0.269	0.262	0.277
LOTE 3	REPLICA	REPLICA	REPLICA	LOTE 3	REPLICA	REPLICA	REPLICA
	1	2	3		1	2	3
Hr	0.58	0.64	0.585	Hr	0.579	0.594	0.541
Hd	0.301	0.237	0.27	Hd	0.272	0.258	0.311

Tabla 7

	Hr	Hd
<i>F</i>	0.839154127	0.028289433
<i>Valor crítico para F</i>	4.494	4.494
<i>P-Valor</i>	0.373239797	0.868537891

5

$$B_{\pi}(p_i) = -(e)(p_i) \log(p_i) \forall p_i < e^{-1} \leftrightarrow \{p_i = (\text{Valor} - p)\}$$

Probabilidad

0.9998

0.9998

10 Ejemplo 4: Prueba de no inferioridad aplicada a los datos Hr y Hd de dicroísmo circular para el segundo medicamento biotecnológico del ejemplo anterior, tabla 8. Se calcula la probabilidad con la distribución binomial acumulativa como se indica en la fórmula.

Tabla 8

PRUEBA DE NO INFERIORIDAD

	Hr	Hd
RANGO DE EQUIVALENCIA superior	0.03961376	0.03192374
Inferior	-0.03961376	-0.03192374

Resultado Rango de equivalencia 1 1

Total, de éxitos 2

Probabilidad 1

$$P_{(k)} = C_K^n p^k q^{(n-k)}$$

O

$$P_{(k)} = \frac{n!}{k! (n-k)!} p^k q^{(n-k)}$$

Ejemplo 5: A partir de los datos de lotes de Hr y Hd del ejemplo 3, se
 5 obtiene la relación de medias, tabla 9. Se calcula la probabilidad con
 la distribución binomial acumulativa como se indica en la fórmula.

Tabla 9

RELACIÓN DE MEDIAS

INTERVALO DE CONFIANZA	Superior	0.039401745	0.019339756
	Inferior	-0.015623967	-0.022673089
Resultado análisis de medias		1	1
Total de éxitos			2
Probabilidad			1

$$P_{(k)} = C_K^n p^k q^{(n-k)}$$

O

$$P_{(k)} = \frac{n!}{k! (n-k)!} p^k q^{(n-k)}$$

Ejemplo 6: Cálculo del IBC a partir de los datos obtenidos en los ejemplos 3 a 5.

Probabilidad	0.9998	0.9998
--------------	--------	--------

$$\mu = E[X] = \sum_{i=1}^n x_i P_i = \sum_{i=1}^n x_i \frac{1}{n} = \bar{X}$$

Probabilidad relacionada al P-Valor	0.9998
-------------------------------------	--------

Probabilidad Relación de medias	1
---------------------------------	---

Probabilidad de la prueba de no Inferioridad	1
--	---

$$\mu = E[X] = \sum_{i=1}^n x_i P_i = \sum_{i=1}^n x_i \frac{1}{n} = \bar{X}$$

Probabilidad de biocomparabilidad Para la Prueba	0.9998
--	--------

El valor Probabilidad de todas y cada una de las pruebas se realizadas para el producto son calculadas

Se calcula el IBC con base en la siguiente formula

$$\mu = E[X] = \sum_{i=1}^n x_i P_i = \sum_{i=1}^n x_i \frac{1}{n} = \bar{X}$$

Ejemplo 7: Análisis de varianza de picos de proteína que se presentan en la figura 7 con respecto al mapeo peptídico.

Tabla 10

5

MEDICAMENTO DE PRUEBA						
	Lote 1		Lote 2		Lote 3	
	Tr	Area	Tr	Area	Tr	Area
Pico 1	3.28	13342	3.33	16245	2.99	12853
	3.33	13243	3.41	16429	2.98	13542
	3.32	13234	3.43	16342	2.95	12987
Pico 2	2.9	2954719	2.85	2867599	2.91	2948726
	2.95	2949315	2.88	2945915	2.82	2955490
	3.01	2951890	2.91	2972080	2.88	2956863
Pico 3	1.32	26750980	1.95	22729890	1.95	29722820
	1.33	26768930	1.96	21999830	1.99	29239930
	1.34	26904007	1.98	21240070	1.97	29824767
Pico 4	0.48	17353045.2	0.46	164026619	0.48	17254821
	0.48	17772921.6	0.47	164664528	0.47	16872691.2
	0.49	17132115.2	0.47	161523094	0.48	17218604.8
Pico 5	0.18	199275	0.17	160662.5	0.19	166500
	0.18	204275	0.18	169275	0.18	169037.5
	0.19	195425	0.18	162337.5	0.19	162087.5

Tabla 11

1 VARIACIÓN INTRA LOTE			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	99.74	99.72	99.73
2	99.71	99.72	99.7
3	99.62	99.66	99.61
N	9		
MEDIA	99.69	99.7	99.68
D.E.	0.06244998	0.03464102	0.06244998
C.V. EN %	0.06264418	0.03474525	0.06265046
Yij2	29814.2961	29820.2724	29808.315
yi	299.07	299.1	299.04
y2i	89442.8649	89460.81	89424.9216

Sy2i/n	89442.8655		
Y..	897.21		
Y2.../N	89442.8649		
SSYij2	89442.8835		

Tabla 12

2 VARIACIÓN INTER LOTE						
Análisis de varianza de un factor						
ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.0006	2	0.0003	0.1	0.906313985	5.14325285
Dentro de los grupos	0.018	6	0.003			
Total	0.0186	8				
NO HAY DIFERENCIAS ENTRE LOTES						
P-VALOR	CONSIDERACIÓN					
0.906313985	PROBABILIDAD DE QUE LOS GRUPOS SEAN IGUALES >90%					
0.906313985	0.9					

5

Tabla 13

MEDICAMENTO DE REFERENCIA						
	Tr	Area	Tr	Area	Tr	Area
Pico 1	3.37	15320	3.45	12424	3.37	13342
	3.41	15123	3.5	12893	3.39	13452
	3.39	15967	3.47	12342	3.39	12645
Pico 2	2.95	2949966	2.96	2834599	2.99	2972166
	3.06	2832490	3.09	2956315	3.12	2922490
	3.14	2988763	3.16	2972980	3.19	2888563
Pico 3	1.58	27770109	1.86	25779929	1.84	28826929
	1.61	26873036	1.9	27234036	1.88	29345936
	1.62	26360358	1.88	26398058	1.91	30982058
Pico 4	0.33	172659599	0.34	17911720.1	0.35	14120548.8

	0.34	173331082	0.34	17120627.2	0.36	15008564.5
	0.35	170024309	0.35	17198950.4	0.35	14979055.4
Pico 5	0.19	165562.5	0.17	167800	0.18	151775
	0.18	167862.5	0.17	161162.5	0.18	158150
	0.18	165537.5	0.16	168275	0.19	158062.5

Tabla 14

1 VARIACIÓN INTRA LOTE			
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	99.19	99.26	99.44
2	99	99.24	99.42
3	99.04	99.24	99.34
N	9		
MEDIA	99.0766667	99.2466667	99.4
D.E.	0.10016653	0.01154701	0.05291503
C.V. EN %	0.10110002	0.01163465	0.05323443
Yij ²	29448.5777	29549.7028	29641.0856
yi	297.23	297.74	298.2
y _{2i}	88345.6729	88649.1076	88923.24
Sy _{2i} /n	88639.3402		
Y...	893.17		
Y _{2...} /N	88639.1832		
SSYij ²	88639.3661		

5

Tabla 15

2 VARIACIÓN INTER LOTE						
Análisis de varianza de un factor						
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.15695556	2	0.07847778	18.15 68123	0.002851104	5.14325285
Dentro de los grupos	0.02593333	6	0.00432222			
Total	0.18288889	8				

	HAY DIFERENCIAS ENTRE LOTES					
P-VALOR	CONSIDERACIÓN					
0.002851104	PROBABILIDAD DE QUE LOS GRUPOS SEAN IGUALES 5%					
0.002851104	0.05					

Ejemplo 8: Determinación del IBC a partir de dos ensayos fisicoquímicos de un producto biotecnológico: Mapeo peptídico y Masa Absoluta. Se parte de 3 pruebas de probabilidad estadística como probabilidad de varianza, relación de medias y prueba de no inferioridad para cada parámetro y se obtiene el IBC individual como se ilustra en la figura 8, en donde para la prueba de mapeo peptídico se obtuvo un índice de biocomparabilidad de 94% y para la prueba de masa absoluta se obtuvo un índice de biocomparabilidad de 88%.

10

Ejemplo 9: Es posible determinar el IBC a partir de un número n de ensayos fisicoquímicos obtenidos para un producto biotecnológico: Mapeo peptídico (91), Masa Absoluta (92), UV (93), PAGE SDS (94), Dicroísmo Circular, Mapa de Glicanos (96), Arreglos moleculares (97), Ensayo de unión (91). Se parte de 3 pruebas de probabilidad estadística para cada parámetro y se obtiene el IBC total. Para el producto biotecnológico del ejemplo 8 se obtuvo un IBC de 93% por lo que se considera biosimilar, de acuerdo con la escala de referencia del método descrito, tal y como se ilustra en la figura 9.

20

25

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito mi invención, considero como una novedad y por lo tanto reclamo como de mi exclusiva propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 **1.** Un método implementado en computadora para estimar cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de dos medicamentos, los cuales son medicamento biocomparable y medicamento biotecnológico de referencia, caracterizado porque comprende las etapas de:
- 10 **a)** determinar los parámetros de caracterización fisicoquímica de medicamentos biotecnológico;
- 15 **b)** definir las estadísticas de prueba para verificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el medicamento biotecnológico de prueba con respecto al medicamento biotecnológico innovador;
- 20 **c)** aplicar una técnica de estadística de prueba para obtener el Valor-p o p-valor obtenido de las estadísticas de prueba como análisis de varianza para cada parámetro, lo mismo se realiza para las pruebas donde se calcula directamente el valor de probabilidad de caracterización fisicoquímica;
- 25 **d)** estimar la probabilidad empleando el Factor de Bayes $[Bn(pi)]$ propuesto por Sellke TE, Bayarri MJ, Berger JO, para cada Valor-p o p-valor obtenido de las estadísticas de prueba en cada parámetro de caracterización fisicoquímica;

e) aplicar una técnica de análisis estadístico utilizando la distribución binomial acumulada a partir de los datos de la relación de medias obtenido por la prueba de Tost;

f) calcular la probabilidad a través de la distribución binomial acumulada a partir de los datos de no inferioridad obtenidos por la prueba de Tost;

g) conjuntar los resultados de las técnicas de análisis estadístico de c) a f) empleando la esperanza matemática, en donde es con la siguiente ecuación:

10

$$Ibc = \sum \frac{B_{\pi}(p_i)}{k}$$

$$\mu = E[X] = \sum_{i=1}^n x_i P_i = \sum_{i=1}^n x_i \frac{1}{n} = \bar{X}$$

h) aplicar la siguiente ecuación: $IBC = Ibc * 100$;

i) referir el IBC en una escala determinada, en donde la escala determinada es la siguiente:

15

No aplica para ser biocomparable de 0 a 5

Poco probable de ser biocomparable de 6 a 29

Probabilidad incierta de ser biocomparable de 31 a 81

Alta probabilidad de ser biocomparable: de 82 en adelante

j) reportar el valor del IBc con base en la escala determinada, en donde la escala determinada es la siguiente:

No aplica para ser biocomparable de 0 a 5

Poco probable de ser biocomparable de 6 a 29

5 Probabilidad incierta de ser biocomparable de 31 a 81

Alta probabilidad de ser biocomparable: de 82 en adelante

k) el IBc se reportará por prueba fisicoquímica, parámetro y total.

10 2. Un método implementado en computadora para estimar cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque el biocomparable y medicamento biotecnológico de referencia son seleccionados del grupo que comprende proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, péptidos sintéticos, Ácidos nucleicos sintéticos o de plásmidos y los demás que, en su caso, determine mediante acuerdo la Secretaría, conforme a los avances técnicos y científicos.

20 3. Un método implementado en computadora para estimar cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque las características fisicoquímicas son seleccionadas del grupo que consiste en: estructura primaria de la proteína, estructura

secundaria y terciaria de la proteína, tamaño, carga, proteínas relacionadas, glicosilación y funcionalidad biológica.

4. Un método implementado en computadora para estimar
5 cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de
conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque en el
índice i) en donde se encuentra la tabla de referencia al ser poco
probable de ser biocomparable debido a la baja similitud de los
datos es necesario reconsiderar retomar las pruebas de concepto, o
10 el diseño del medicamento.
5. Un método implementado en computadora para estimar
cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de
conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque en el
índice i) en donde se encuentra la tabla de referencia indicando
15 la probabilidad incierta de ser biocomparable de 31 A 81, los pasos
a seguir son identificar el o los atributos donde se obtuvieron los
menores porcentajes de similitud y se consideran pruebas
adicionales (ortogonales a las ya realizadas).
6. Un método implementado por computadora para estimar
20 cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de
conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque en el
índice i) en donde se encuentra la tabla de referencia indicando
la alta probabilidad de ser biocomparable de 82 en adelante, son
valores que estadísticamente permite concluir que no hay
25 diferencias estadísticamente significativas el medicamento
biocomparable y el de referencia.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método implementado en computadora para estimar cuantitativamente el grado o índice de biocomparabilidad de dos medicamentos, los cuales son biosimilar y medicamento biotecnológico de referencia reduciendo la incertidumbre entre el biosimilar y el medicamento biotecnológico de referencia en donde se conjuntan tres métodos estadísticos los cuales calculan las probabilidades en donde son el valor P obtenido del análisis de varianza utilizando en factor de Bayes, distribución binomial acumulada a partir de los datos de la relación de medias y de los datos de no inferioridad obtenidos por la prueba de Tost.

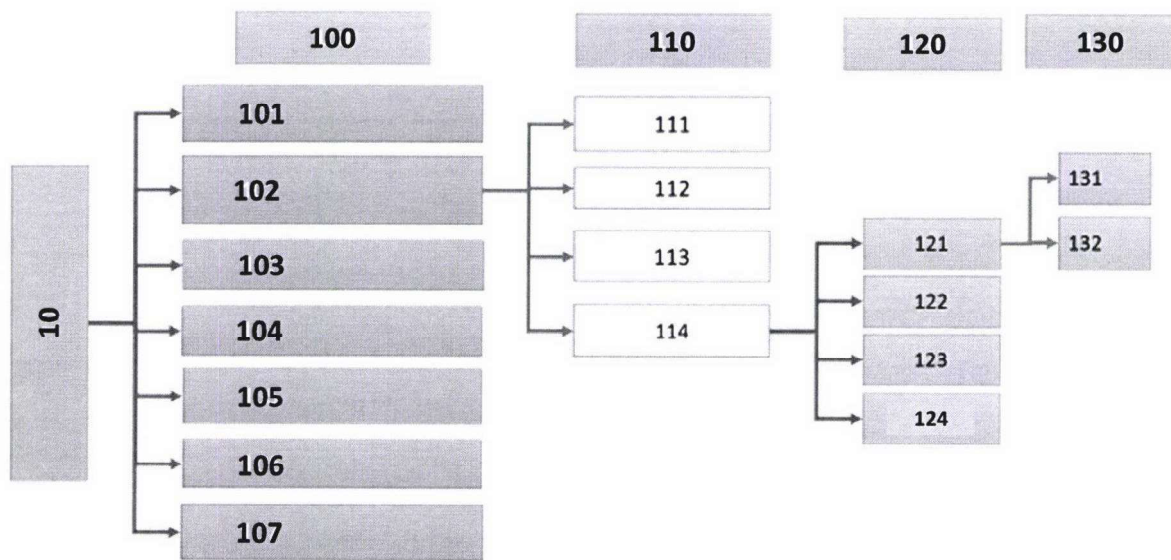


Fig. 1

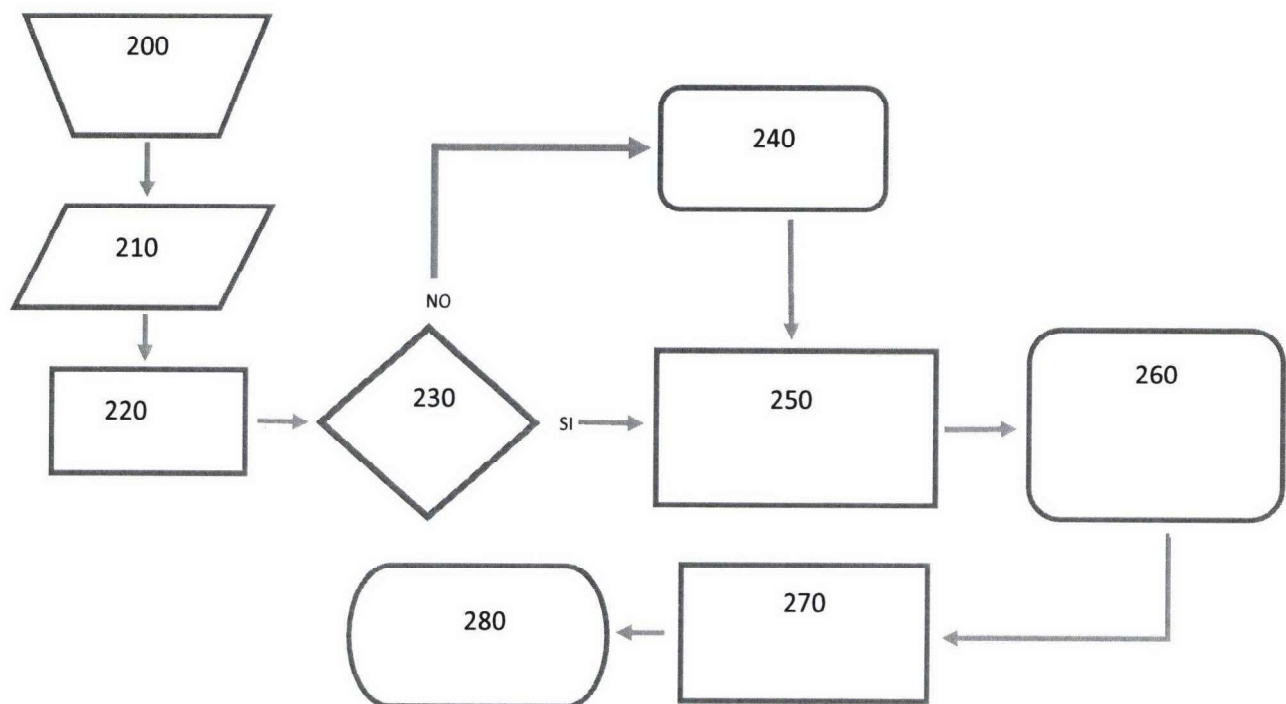


Fig. 2

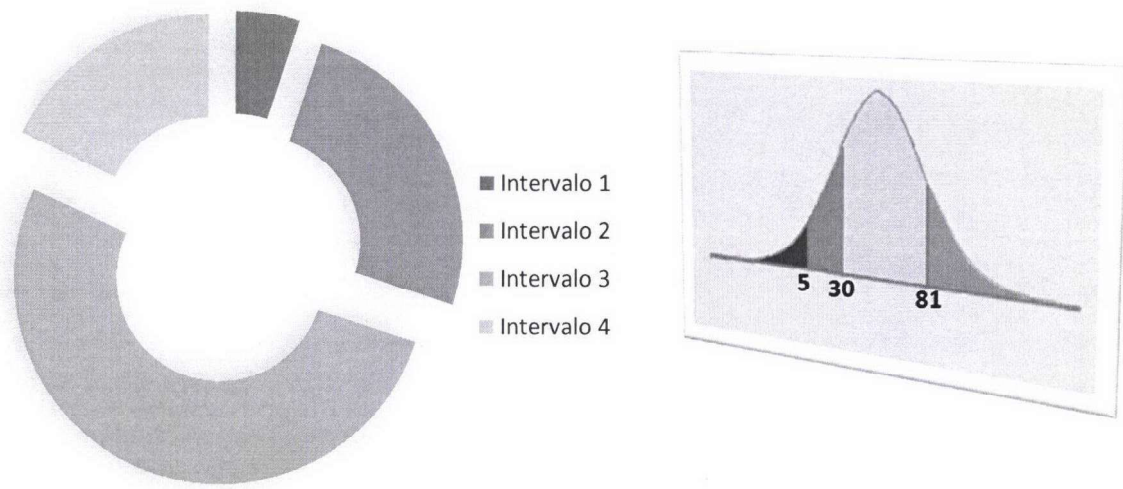


Fig. 3

93

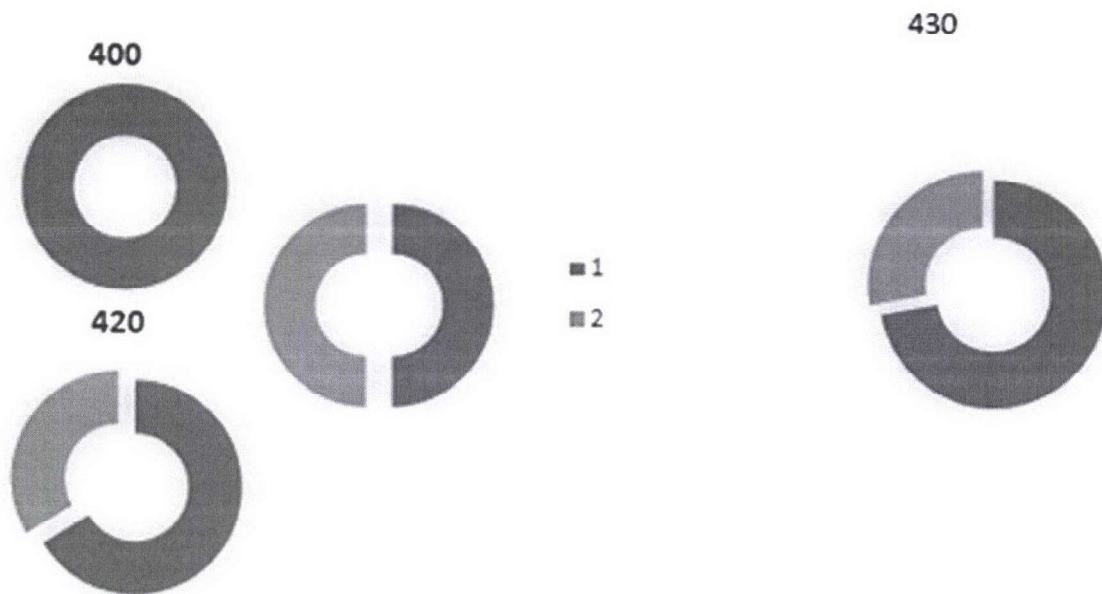
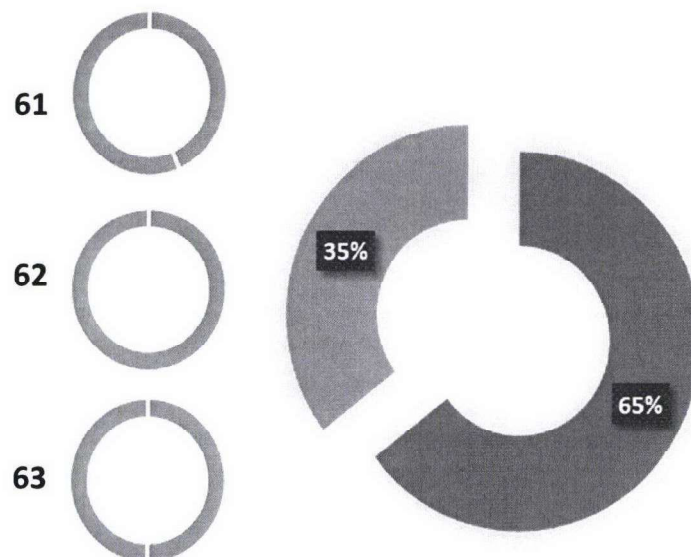
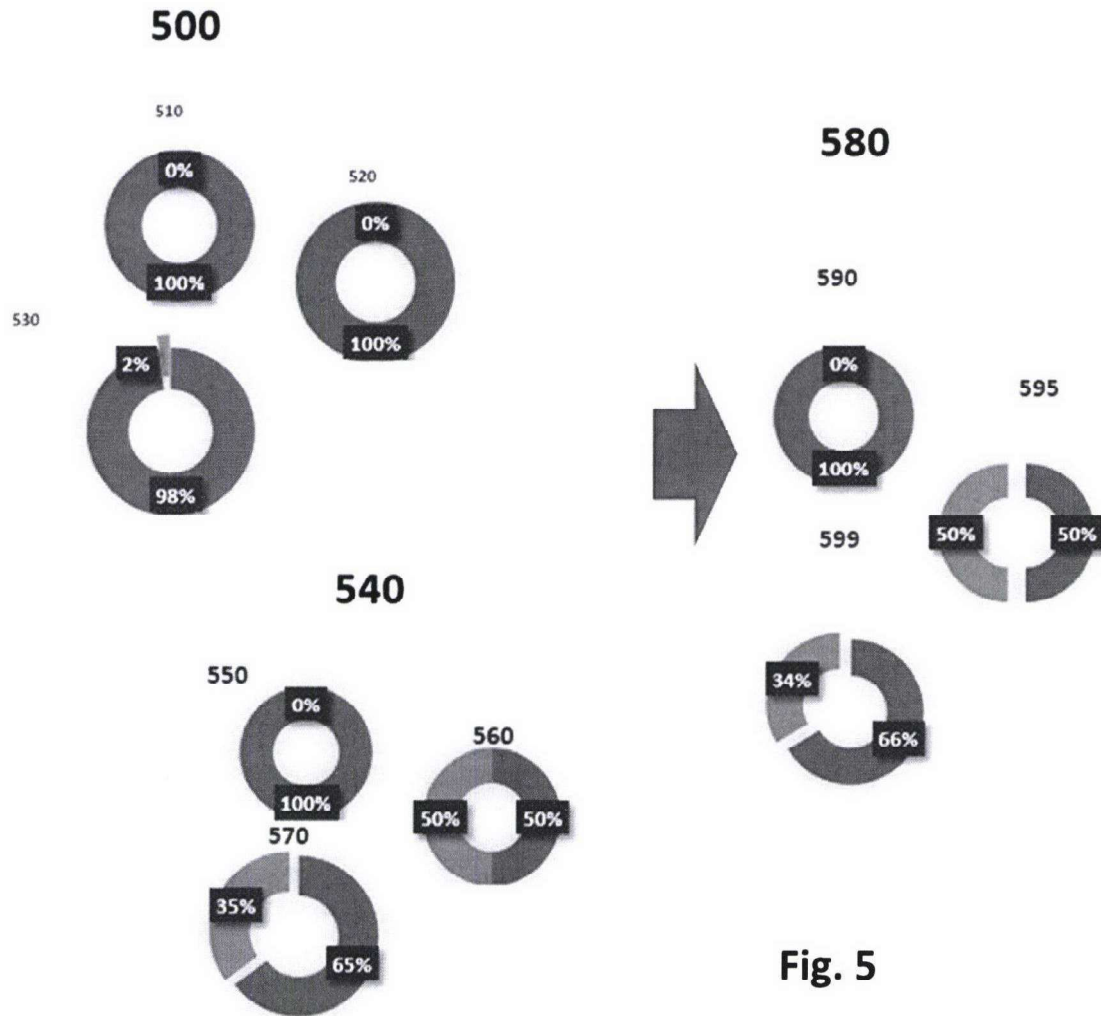
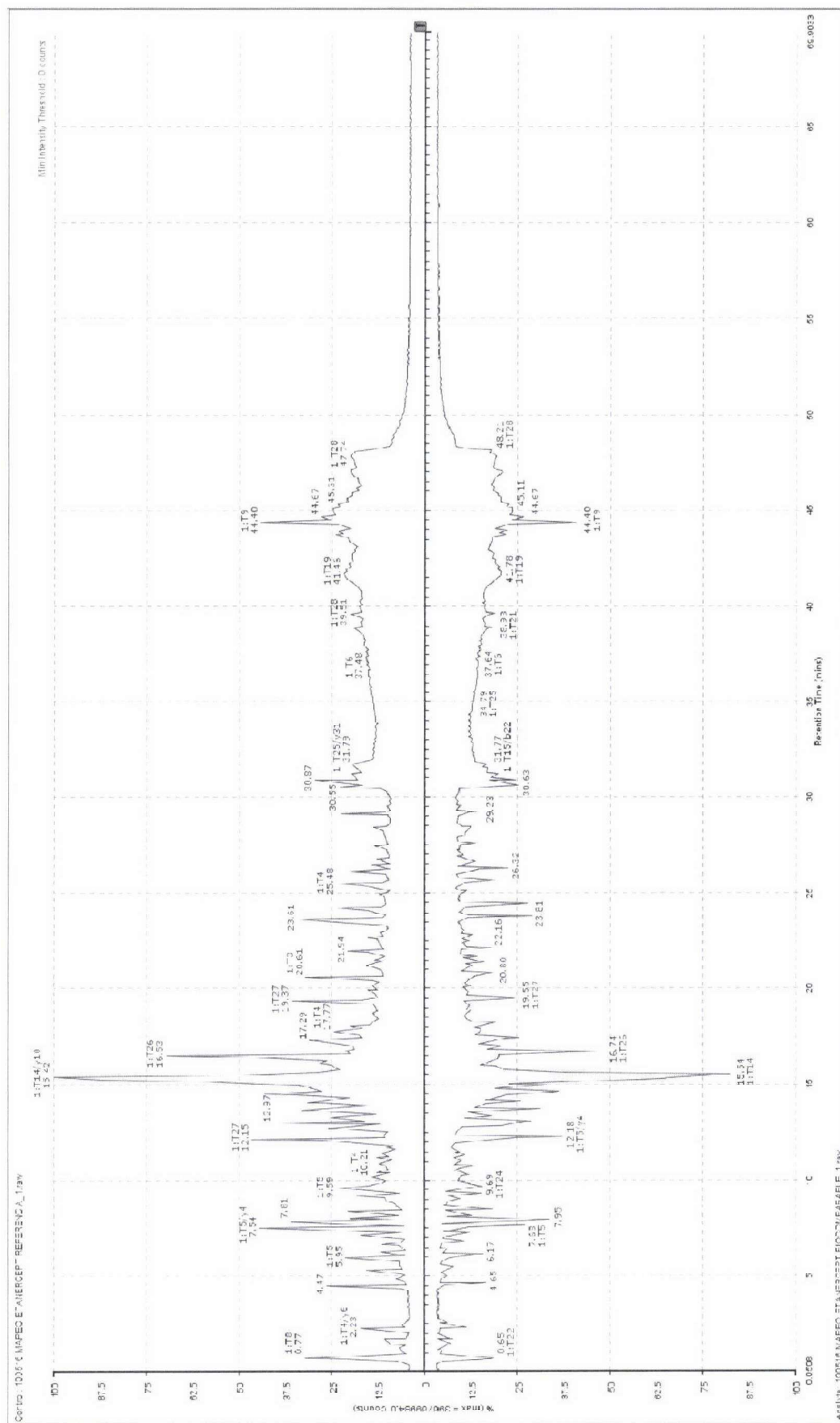


Fig. 4





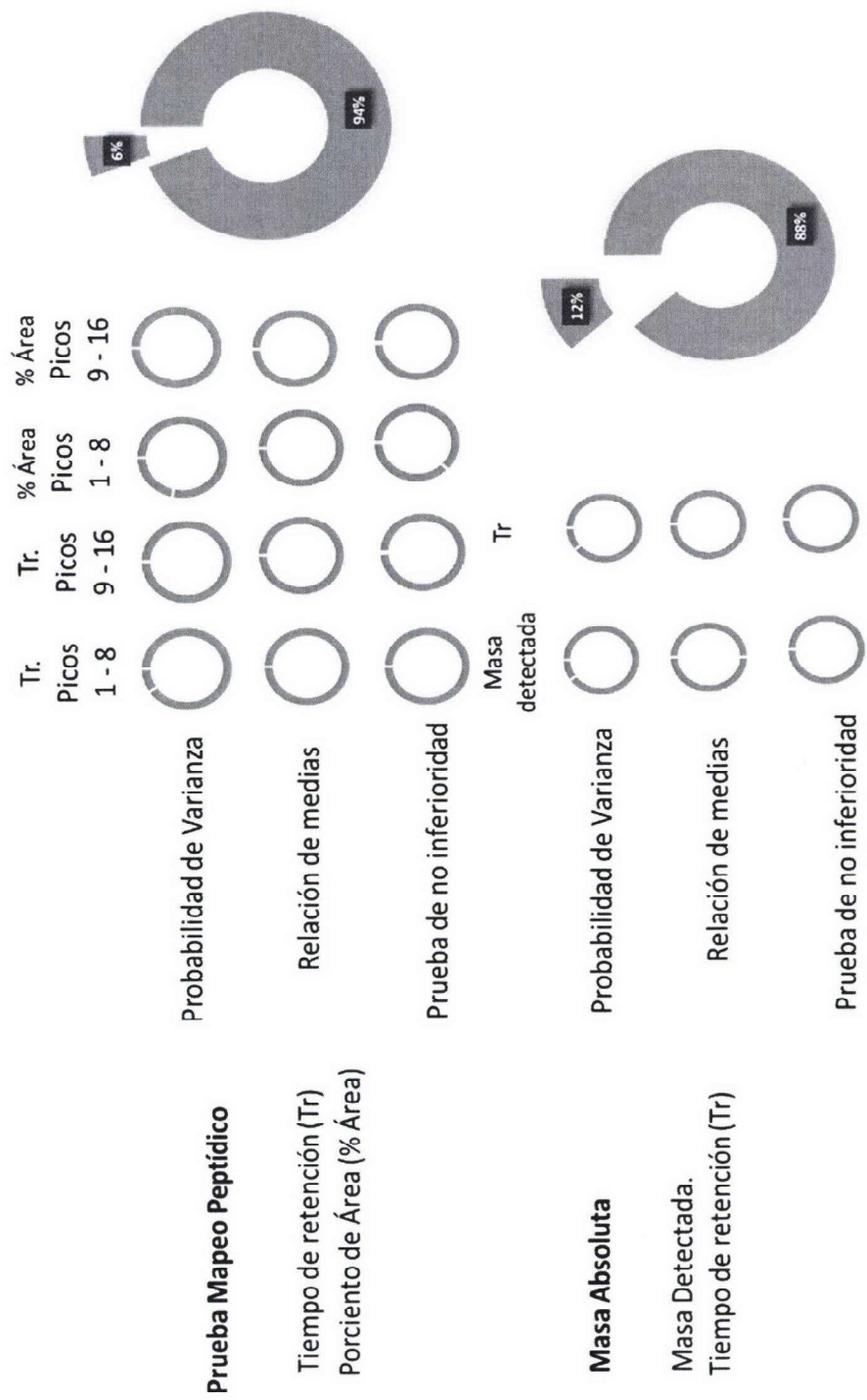


Fig. 8

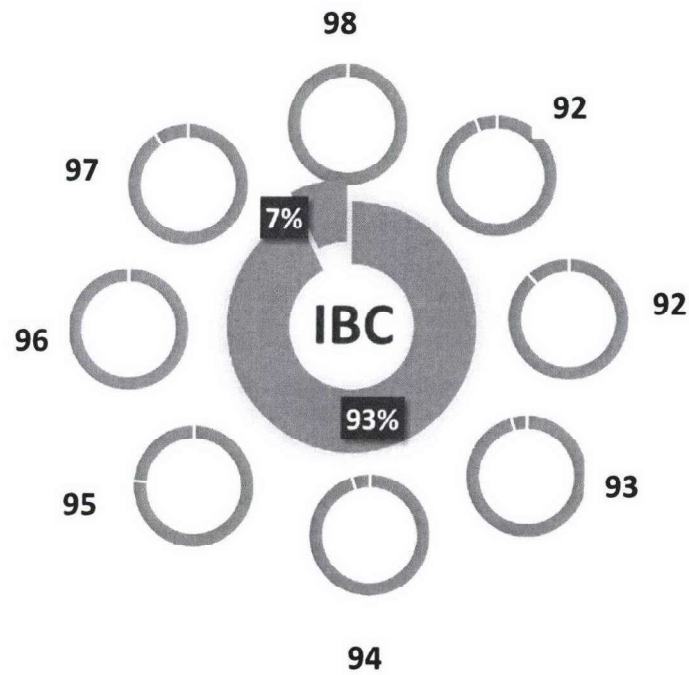


Fig. 9