



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
TÍTULO: EXENCIÓN DE ESTUDIOS DE  
BIOEQUIVALENCIA PARA NUEVOS  
MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

Autor: Blanca González Casado

D.N.I.: 02720144-A

Tutor: Juan José Torrado Durán

Convocatoria: 30 de junio de 2015

## RESUMEN

Los medicamentos genéricos deben demostrar su bioequivalencia con el comparador para poder asegurar su intercambio, y requieren para ello la realización de estudios en voluntarios sanos. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica permite clasificar a los fármacos considerando los parámetros de solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, y plantea la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos en humanos por ensayos de disolución *in vitro*, para fármacos que se presenten como formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata. Se puede solicitar bioexención para los fármacos de Clase I; para que se de la posibilidad respecto a los fármacos de Clase II debe tratarse de ácidos débiles, el medicamento debe ser de disolución rápida y los perfiles de disolución entre el comparador y el comparado muy similares en el rango de pH establecido. La exención de estudios de bioequivalencia *in vivo* en el caso de productos que contengan fármacos de Clase III debe realizarse individualmente, prestando especial cuidado. Con los fármacos de Clase IV difícilmente se pueden obtener correlaciones *in vitro-in vivo*.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En primer lugar, ya que el trabajo realizado se centra en ámbitos de los medicamentos genéricos, cabe mencionar la definición de medicamento genérico en la Unión Europea<sup>1</sup>:

”Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, esteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se consideraran un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se consideraran una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas”.

Los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia son estudios en los que se compara la curva de niveles plasmáticos a lo largo del tiempo que se obtiene en un modelo experimental en el que se realizan extracciones seriadas de sangre a un grupo de entre 12 y 36 voluntarios

sanos tras la toma del medicamento de referencia y del medicamento genérico. Se administra el medicamento genérico o el innovador de referencia en ayunas, separados por un periodo de lavado de más de 3 veces el tiempo de vida media<sup>2</sup>. Son estudios aleatorizados y doble-ciego, generalmente cruzados<sup>3</sup>. Los parámetros C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub> y AUC se miden y analizan de acuerdo a unas pautas normalizadas que son comunes a todas las agencias reguladoras.

El término bioequivalencia<sup>3</sup> encierra cuatro aspectos diferentes: equivalencia química, galénica, farmacocinética y clínica. Dos medicamentos son bioequivalentes si ambos alcanzan la circulación sistémica de modo similar, logrando las mismas concentraciones en sangre. Son igualmente biodisponibles y en consecuencia su eficacia y seguridad son las mismas.

Los estudios de bioequivalencia permiten afirmar que un medicamento genérico es intercambiable con el producto innovador. El innovador es aquel que salió primero al mercado y que recibió la autorización de comercialización por la demostración de eficacia y seguridad en base a ensayos clínicos<sup>2</sup>.

Una de las preocupaciones mundiales es garantizar el acceso de los medicamentos a la mayoría de la población, por lo que la elaboración de medicamentos genéricos cobra gran importancia en este contexto. Éstos deben demostrar su bioequivalencia con el comparador para poder asegurar su intercambio, y requieren para ello la realización de estudios en voluntarios sanos, lo que involucra un problema de tipo ético y un alto costo financiero.

La posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reúna ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata; propone un camino más sencillo a la hora de efectuar los trámites de registros sanitarios, generando así una contribución en el campo regulatorio que garantice la seguridad, calidad y eficacia del medicamento a un costo menor<sup>4</sup>.

## **OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta la importancia de los medicamentos genéricos, y la necesidad de la demostración de su bioequivalencia con el medicamento de referencia, además del interés por intentar salvar los problemas éticos y económicos que plantean los estudios *in vivo*, el objetivo principal será analizar en qué casos se puede llevar a cabo la exención de este tipo de estudios. Para ello se profundizará en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, cuyas bases se sustentan en los fundamentos publicados en 1995 por el doctor Gordon Amidon y cols.

## METODOLOGÍA

Se recopiló información consultando diferente bibliografía. De este modo se conoció la importancia de la demostración de bioequivalencia de los genéricos, los principales problemas que ello planteaba, y la situación actual sobre la factibilidad de bioexenciones en cada caso.

El trabajo sostiene sus bases según la documentación aportada en el artículo de Y. Baena y L.F. Ponce D'León. El citado artículo se tomó de Google Académico, apareciendo como la primera entrada presente tras introducir como palabras de búsqueda: “Sistema de clasificación biofarmacéutico”. Complementan la información artículos como “Bioequivalencia en medicamentos” de Leandro Huayanay-Falconi facilitado en pdf en la web de SciELO a partir del buscador de Google Académico; a su vez, aporta información el artículo “Medicamentos genéricos: evidencias y mitos”, cuyo acceso a texto completo estaba disponible en Dialnet entrando desde la sección de artículos de la Biblioteca UCM.

También desde la sección de artículos de la Biblioteca UCM, efectuando la búsqueda en Dialnet de “bioequivalencia genéricos”, se accedió a la revista de Farmacéuticos Comunitarios de SEFAC, que contenía el artículo “Medicamentos genéricos y de marca. Calidad e intercambiabilidad”, del cual se extrajeron ciertos fragmentos.

Gran parte de la información de los estudios de disolución *in vitro*, se fundamentó en el Tratado de Medicina Farmacéutica, disponible en <https://books.google.es>.

En la base de datos de PubMed se realizó la siguiente búsqueda: “Bioequivalence *in vitro in vivo* generic AND pubmed pmc local[sb] AND loprovpmc[sb]”, y se seleccionó el artículo “The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitrodissolution testing”. Del mismo modo, en PubMed, con los mismos filtros de búsqueda, se accedió al artículo “Scientific perspectives on extending the provision for waivers of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility-low permeability drugs (BCS-Class 3)”.

Amplia información se extrajo de las guías para la industria de la FDA en sus webs. Contrastando diferentes bases de datos, finalmente en ScienceDirect se facilitó la información correspondiente al artículo "Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations". Para ello se introdujeron los campos de búsqueda: “Generic biowaiver”, y para el registro en la página se eligió el modo “Login via your institution” seleccionando la UCM e introduciendo la cuenta y contraseña de acceso al campus de la universidad.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Existen situaciones en las cuales no se exige formalmente la bioequivalencia, como sucede por ejemplo si la aplicación es por vía intravenosa, ya que al no haber disolución ni absorción la biodisponibilidad es la misma; en esta circunstancia el medicamento genérico se comporta de modo similar al innovador. Se reconoce que no se deben exigir pruebas de bioequivalencia cuando se trate de soluciones acuosas de uso parenteral, soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos, gases inhalatorios, medicamentos tópicos de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo, medicamentos para inhalación en solución acuosa, y medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al del innovador<sup>2</sup>.

La publicación de los fundamentos para la clasificación biofarmacéutica de fármacos, en 1995, hecha por el doctor Gordon Amidon y cols. sienta las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), acogido y adaptado inicialmente por la FDA, actualmente difundido en todo el mundo, y que aparece en el anexo 7 del informe 40 de la OMS.

El SCB se basa en un sólido fundamento científico para clasificar un fármaco considerando los parámetros de solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción.<sup>4</sup> En combinación con la disolución del medicamento, considera los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida de un principio activo, a partir de formas farmacéuticas sólidas de administración oral. El SCB permite agrupar a los principios activos en 4 clases:

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Tabla 1. Clasificación de los fármacos de acuerdo con el SCB.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica plantea como objetivo la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos en humanos por ensayos de disolución *in vitro*, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco<sup>4</sup>.

Los estudios de bioequivalencia *in vitro* están constituidos por estudios comparativos de perfiles de disolución, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas<sup>2</sup>.

### **Consideraciones sobre los estudios complementarios de disolución *in vitro*<sup>5</sup>**

Durante los estudios de desarrollo farmacéutico de un medicamento, el ensayo de disolución se utiliza como una herramienta para identificar los factores críticos de la formulación que puedan tener impacto sobre la biodisponibilidad del fármaco. Una vez definida la composición óptima del medicamento y su proceso de fabricación, el ensayo de disolución pasa a emplearse como método de control de calidad del escalado industrial y de los lotes de producción.

El ensayo de disolución puede incluso utilizarse como dato de apoyo para avalar la biodisponibilidad de un nuevo medicamento, la bioequivalencia de un producto esencialmente similar o en el caso de variaciones sobre las condiciones y datos sobre los que se concedió originalmente la autorización de comercialización. Por tanto, los estudios de disolución *in vitro* son aplicables para la inferencia subrogada de bioequivalencia:

- Demostrar similitud entre los medicamentos de referencia de los distintos estados miembros.
- Demostrar similitud entre las diferentes formulaciones de una sustancia activa y el producto de referencia.
- Recoger información sobre la consistencia lote a lote de los medicamentos, que será utilizada como base para la selección de los lotes apropiados para el estudio *in vivo*.

Los métodos a utilizar para el ensayo de disolución deben ajustarse a los requerimientos descritos en la Ph. Eur., que además están actualmente armonizados entre las tres grandes regiones y así, son los idénticos a los recogidos en la Farmacopea Americana, USP/NF, y la Farmacopea Japonesa, JP.

Si una sustancia activa presenta alta solubilidad, es razonable esperar que no plantee problemas de biodisponibilidad si, además, la forma farmacéutica es de rápida disolución en intervalo de pH fisiológico una vez administrada. En estos casos, podría eximirse al producto del estudio de bioequivalencia a partir de la experiencia con productos similares, que presenten perfiles de disolución similares, obtenidos mediante métodos discriminatorios, y

siempre que cumplan los criterios de exención descritos en la Guía CPMP/EWP/QWP/1401/98: Note for Guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence.

La similitud se justificará a partir de los perfiles de disolución, que deberán obtenerse a 3 valores de pH, normalmente comprendidos entre 1-6,8, y deberán comprender al menos tres puntos tiempo. Si la sustancia activa o los excipientes presentan características de solubilidad pH-independientes, bastará con obtener los perfiles de disolución a 2 valores de pH.

Cuando una sustancia activa presenta, de acuerdo con el criterio del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, baja solubilidad y elevada permeabilidad, el factor limitante de la absorción será la disolución de la forma farmacéutica. Éste es también el caso en que uno o más excipientes modulan la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica y, por tanto, su disolución. En estos casos se recomienda realizar el ensayo en diferentes condiciones y llevar a cabo el muestreo hasta que se llegue a la disolución del 90% de la sustancia activa o se alcance una asíntota (meseta) en la curva cantidad disuelta-tiempo.

La similitud puede compararse por métodos modelo-independientes o modelo-dependientes, como por ejemplo la regresión lineal del tanto por ciento disuelto a distintos tiempos, comparación estadística de los parámetros de la función de Weibull, o bien mediante la determinación del factor de similitud  $f_2$ , que es lo más habitual. Para la determinación del factor de similitud, deben cumplirse las siguientes premisas:

- El perfil de disolución debe incluir mínimo tres puntos de tiempo, además del cero.
- Deben obtenerse doce valores para cada formulación en cada punto de tiempo.
- No debe haber más de un valor medio correspondiente a una cantidad disuelta  $> 85\%$  para cada formulación.
- La desviación estándar relativa del valor medio obtenido para cada producto debe ser inferior al 10% desde el segundo hasta el último punto de tiempo, es decir, de todos a excepción del cero, que es el primer punto de tiempo de la curva.

Un valor de  $f_2$  comprendido entre 50 y 100 indica que los dos perfiles de disolución objeto de análisis son similares. En los casos en que la cantidad disuelta del fármaco es superior al 85% en 15 minutos, los perfiles de disolución se consideran similares sin necesidad de aplicar ningún tratamiento matemático.

En uno de los estudios<sup>6</sup> analizados, se intentaron detectar las diferencias de comportamiento al disolverse, de 13 medicamentos de marca y 24 genéricos equivalentes. Se llevaron a cabo cuatro copias de cada lote de los 37 medicamentos, empleando el modelo PT-DT70 (The Low-Head Tablet Dissolution Test Apparatus) de Pharma Test.

La mayoría de fármacos en este estudio lograron disolverse en un 85% en 60 minutos o menos, lo cual es compatible con las guías de la EMA y de la FDA para industria, indicando que para fármacos muy solubles un único punto de especificación en el ensayo de disolución de 85% en 60 minutos o menos es suficiente como control de calidad rutinario para comprobar la uniformidad lote a lote. Esto refleja que la biodisponibilidad *in vivo* de estos fármacos sería similar a como lo es *in vitro*.

Sin embargo, algunos medicamentos genéricos mostraron diferencias significativas en la velocidad de disolución a los 60 y a los 120 minutos. Muchos medicamentos genéricos mostraron una velocidad de disolución más lenta que sus equivalentes de marca, como fue el caso de las formas genéricas de omeprazol 20 mg. Esto puede cuestionar la intercambiabilidad entre los medicamentos de marca y sus genéricos o incluso entre genéricos. En cuanto a estas diferencias encontradas en la velocidad de disolución, hay muchos factores potenciales que podrían explicarlas, como son el tipo de aparato utilizado, el almacenamiento, la forma de dosificación y el nivel y tipo de excipientes, entre otros.

#### **Relación entre la clasificación del fármaco y la posibilidad de establecer CIVIV<sup>4</sup>**

Como se había mencionado previamente, de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad. Según sea la solubilidad o la permeabilidad del fármaco el factor limitante, se define cuál de ellas determina el proceso de absorción, lo cual permite relacionar la clasificación del fármaco con la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* (CIVIV).

Los límites a los que se hace referencia tanto para la solubilidad como para la permeabilidad, que se encuentran establecidos en las guías de la FDA y en el anexo 7 del informe 40 de la OMS son:

- Solubilidad: se considera de alta solubilidad, cuando el fármaco en su mayor dosis es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1,2 - 7,5, según la FDA, y de 1,2 - 6,8, según la OMS.



- Permeabilidad: se clasifica como altamente permeable, si la cantidad absorbida en humanos es superior al 85%, según la OMS, y 90%, según la FDA.

Es posible determinar la solubilidad por el método clásico en el rango de pH establecido y a la temperatura de 37°C.

La permeabilidad se puede conocer a partir de la fracción absorbida, obtenida mediante parámetros farmacocinéticos *in vivo* en humanos, mediante estudios de perfusión en humanos o en animales (*in situ* o *ex vivo*), y evaluándola en cultivos celulares (Caco-2), en membranas artificiales o mediante predicción *in silico*. Los dos últimos métodos son objeto de varias investigaciones en los últimos años, por lo que aún se encuentran en fase de estudio.

Una vez clasificado el fármaco, se evalúa la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del comportamiento *in vivo* del medicamento, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones requeridas. Solamente se pueden obtener correlaciones cuando el proceso de absorción está limitado por la velocidad de disolución.

Es necesario aclarar los límites definidos para la disolución, y los establecidos para la solubilidad, la permeabilidad y los tipos de correlaciones *in vitro-in vivo* existentes.

- Medicamento de disolución muy rápida: se considera como tal, cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 15 min, a pH 1,2; 4,5 y 6,8, en las condiciones establecidas.

- Medicamento de disolución rápida: se considera tal, si no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 30 min, a pH 1,2; 4,5 y 6,8, en las condiciones establecidas.

Las correlaciones *in vitro-in vivo* (CIVIV) se definen como un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una característica *in vitro* de la forma de dosificación y una variable respuesta *in vivo*. La característica *in vitro* más utilizada es la fracción disuelta (Fd) a un determinado tiempo, y la variable respuesta *in vivo* es la fracción absorbida (Fa) al mismo tiempo. Se han definido tres niveles diferentes de correlación A, B y C:

Correlación nivel A: Representa una relación punto a punto entre la disolución *in vitro* y la fracción absorbida *in vivo* (Fa vs Fd). En general las correlaciones son lineales pero las no lineales, aunque menos habituales, también pueden ser apropiadas. Cualquiera que sea el

método utilizado para establecer un nivel A, el modelo debe predecir los niveles plasmáticos a partir de los datos *in vitro*. Esta correlación es la que brinda mayor información en comparación con las demás, y es la única posible de emplear para predecir el comportamiento de un fármaco *in vivo* a partir de estudios de disolución *in vitro*.

Correlación nivel B: Utiliza la teoría de análisis de los momentos estadísticos. El tiempo medio de disolución *in vitro* (TMD) se compara, por ejemplo, con el tiempo medio de residencia *in vivo* (TMR). En este tipo de correlación, como en la de nivel A, se utilizan todos los datos, pero en este caso no se considera una correlación punto a punto. Esta correlación no es única, porque diferentes curvas *in vivo* pueden producir valores similares de TMR.

Correlación nivel C: Establece la relación entre un parámetro de disolución *in vitro* y uno farmacocinético (ABC, C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>) para cada velocidad de disolución. Este tipo de correlación no refleja la forma completa de la curva plasmática.

Tanto las correlaciones de nivel B como las de nivel C se emplean en el campo de diseño de medicamentos como herramientas útiles para mejorar formulaciones.

La relación existente entre la clasificación dada al fármaco y la posibilidad de tener correlaciones *in vitro-in vivo* se explica de la siguiente manera para cada caso:

#### 1. Clase I. Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad

En este caso el principio activo se absorbe bien y el paso limitante de la velocidad de absorción es la velocidad de disolución o el vaciamiento gástrico, si la disolución es muy rápida. Controlando la velocidad de disolución es posible obtener correlaciones *in vitro-in vivo* de nivel A. Para formas farmacéuticas de liberación inmediata que se disuelven de manera muy rápida, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y en este caso no se espera que se presente correlación con la velocidad de disolución.

#### 2. Clase II. Fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad

En esta clase la velocidad de absorción es mayor que la de disolución, y es ésta la que controla la velocidad de absorción *in vivo*, con la excepción de medicamentos con dosis muy elevadas. Para este grupo de fármacos, la absorción normalmente es más baja que para los de la clase I. Ya que los cambios de los contenidos lumbinales y de las membranas a lo largo del intestino y a que mayor porción de éste se encuentra expuesto al fármaco, el perfil de

disolución determina el perfil de concentración a lo largo del intestino, durante un tiempo mucho mayor. Por tanto, el proceso de absorción ocurre durante un tiempo más prolongado. Los perfiles obtenidos son más dependientes del tipo de formulación que se tenga y de las condiciones *in vivo*, por lo que estos factores son incidentes a la hora de obtener una buena correlación. Para los medicamentos con esta clase de fármacos es posible obtener correlaciones *in vitro-in vivo* lineales de nivel A, con medios biorrelevantes.

### 3. Clase III. Fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad

Para este tipo de principios activos, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción. En este caso, tanto la velocidad como la cantidad absorbida del fármaco pueden ser muy variables, pero si la disolución es rápida esta fluctuación se deberá a la variabilidad en el TGI, los contenidos luminales y a la permeabilidad de la membrana, más que a factores dependientes de la forma farmacéutica. Es posible obtener correlaciones *in vitro-in vivo*, según la velocidad de disolución.

### 4. Clase IV. Fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad

Los principios activos pertenecientes a esta clase presentan problemas para una liberación oral efectiva. Difícilmente se pueden obtener correlaciones *in vitro-in vivo*.

Según lo establecido en el anexo 7 del informe 40 de la OMS, se puede solicitar bioexención en los siguientes casos:

- Fármacos clasificados en la categoría I.
- Fármacos clasificados en la categoría II: para aquellos que son ácidos débiles, que requieran 250 mL o menos para disolver la dosis a pH 6,8, el medicamento debe ser de disolución rápida y los perfiles de disolución entre el comparador y el comparado, muy similares en el rango de pH establecido.
- Fármacos clasificados en la categoría III, siempre y cuando la velocidad de disolución del medicamento, tanto el comparado como el comparador, sea muy rápida.

### **Aplicaciones reglamentarias del SCB según las guías para la industria de la FDA**

Por lo general se recomienda un estudio *in vivo* para todas las formulaciones farmacéuticas orales sólidas aprobadas después de 1962 y para los productos farmacéuticos bio-problemáticos aprobados antes de 1962. Se podrá otorgar una exención de estudios *in*

*vivo* para diferentes concentraciones de un fármaco cuando el fármaco se encuentre en la misma formulación farmacéutica, pero en una concentración distinta; esta concentración distinta es proporcionalmente similar, es decir que todos sus ingredientes activos e inactivos se encuentran exactamente en la misma proporción a la concentración del producto para el cual el mismo fabricante ha realizado un estudio *in vivo* aceptable; y la nueva concentración cumple una prueba de disolución *in vivo* apropiada.

Para soluciones orales, elixires, jarabes, tinturas u otras formas solubilizadas, se puede demostrar la biodisponibilidad y/o bioequivalencia usando estudios no clínicos. Por lo general, se otorgan exenciones de estudios de bioequivalencia *in vivo* para soluciones asumiendo que la liberación de la sustancia farmacológica del medicamento es obvia y que las soluciones no contienen ningún excipiente que afecte significativamente a la absorción del fármaco. Sin embargo existen ciertos excipientes, tales como el sorbitol o el manitol, que pueden reducir la biodisponibilidad de fármacos con baja permeabilidad intestinal en las cantidades utilizadas a veces en las formulaciones farmacéuticas líquidas orales.

Por lo general se debe establecer la biodisponibilidad y la bioequivalencia de una suspensión igual que para las formulaciones farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata, y se recomiendan estudios tanto *in vivo* como *in vitro*<sup>7</sup>.

En cuanto a los productos de liberación inmediata como son las cápsulas y los comprimidos, una vez establecida la biodisponibilidad *in vivo* de una formulación durante el período de nuevo fármaco en investigación (**Investigational New Drug, IND**), las bioexenciones a base del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) son aplicables a la formulación a ser comercializada cuando ocurren cambios en componentes, composición y/o método de manufactura en la formulación del ensayo clínico, siempre que las formas posológicas tengan perfiles de disolución *in vitro* rápidos y similares.<sup>8</sup> Cuando el fármaco tiene la misma formulación farmacéutica, pero en una concentración diferente, y es proporcionalmente similar en sus ingredientes activos e inactivos, se puede otorgar una exención para la demostración de bioequivalencia *in vivo* de una o más concentraciones más bajas en base a pruebas de disolución y un estudio *in vivo* sobre la concentración más alta.<sup>7</sup>

Para una solicitud de nuevo fármaco (**New Drug Application, NDA**), se determinará si es apropiado otorgar bioexenciones para una concentración más alta en base a estudios de

inocuidad y/o eficacia clínicas; la cinética de eliminación lineal a lo largo del rango de dosis terapéuticas; el hecho de que la concentración más alta sea proporcionalmente similar a la concentración más baja; y el uso de los mismos procedimientos de disolución para ambas concentraciones y la obtención de resultados de disolución similares. Se deberá generar un perfil de disolución para todas las concentraciones. Se deberá utilizar la prueba f2 para comparar los perfiles de las distintas concentraciones del producto.<sup>7</sup>

En el caso de la solicitud de nuevo fármaco abreviada (**Abbreviated New Drug Application, ANDA**), se pueden solicitar bioexenciones para productos de prueba de IR de disolución rápida que contienen sustancias medicamentosas altamente solubles y permeables, siempre que el producto medicamentoso que figura como referencia también sea de disolución rápida y que el producto de prueba exhiba perfiles de disolución similares a los del producto de referencia. Este método es útil cuando las formas posológicas de prueba y referencia son equivalentes farmacéuticos. El aparato de disolución elegido (aparato USP I o II) debería ser el mismo que el establecido para el producto de referencia.

Se puede solicitar bioexenciones para cambios significativos posteriores a la aprobación en un producto de IR de disolución rápida que contiene una sustancia medicamentosa altamente soluble y altamente permeable, siempre que la disolución siga siendo rápida para el producto posterior al cambio y que tanto el producto anterior como el producto posterior al cambio exhiban perfiles de disolución. Este método es útil sólo cuando el producto anterior al cambio y el producto posterior al cambio son equivalentes farmacéuticos.<sup>8</sup>

#### Productos de liberación modificada<sup>7</sup>

Las pruebas de disolución *in vitro* para los productos de liberación modificada deberían documentar que son estables bajo condiciones ácidas y que liberan el fármaco sólo en un medio neutro (ej. pH de 6,8). Se aplican las siguientes recomendaciones:

Para las cápsulas de liberación prolongada deberá realizarse un estudio de bioequivalencia sólo en la concentración más alta, con una exención de los estudios *in vivo* para las concentraciones más bajas en base a los perfiles de disolución. Deberá generarse un perfil de disolución para cada concentración.

Para los comprimidos de liberación prolongada, cuando el fármaco existe en la misma formulación farmacéutica pero en una concentración diferente, es proporcionalmente similar en sus ingredientes activos e inactivos, y tiene el mismo mecanismo de liberación del

fármaco, se podrá otorgar una exención de la determinación de bioequivalencia *in vivo* de una o más de las concentraciones más bajas en base a comparaciones de perfiles de disolución, con un estudio *in vivo* sólo para la concentración más alta. Los productos farmacéuticos deberán exhibir perfiles de disolución similares entre la concentración más alta y las concentraciones más bajas en base a la prueba f2 en, por lo menos, tres medios de disolución (ej. pH de 1,2; 4,5 y 6,8).

Para productos farmacéuticos de liberación prolongada como NDA o ANDA en presencia de cambios posteriores a la aprobación deberá realizarse la comparación *in vitro* entre los productos anteriores al cambio y posteriores al cambio. En los casos donde se recomiendan comparaciones de perfiles de disolución, deberá utilizarse una prueba f2.

### **Bioexenciones en el contexto de fármacos de Clase III**

La AAPS (The American Association of Pharmaceutical Scientists) se reunió en Mayo de 2007 con el fin de analizar si los fármacos de Clase III deberían ser considerados para las bioexenciones.<sup>9</sup> La comunidad científica está de acuerdo con que el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica es una herramienta útil, y con que las exenciones concedidas para fármacos de Clase I no parecen plantear problemas de eficacia o seguridad. Sin embargo las agencias reguladoras deben tener precaución al evaluar productos que contengan nuevos excipientes y fármacos de elevada variabilidad.

A la Clase III pertenecen los fármacos de elevada solubilidad y baja permeabilidad. De este modo, es seguro asumir que la permeabilidad intestinal es considerada como el paso limitante de la velocidad en la absorción de fármacos orales. Esto implica que la cinética de absorción del tracto gastrointestinal de los fármacos de la Clase III podría ser controlada por las propiedades biofarmacéuticas y fisiológicas, más que por factores de la formulación, siempre y cuando los excipientes no afecten a la permeabilidad del fármaco o al tiempo de tránsito intestinal. Estudios *in vitro* utilizando células Caco-2, han contribuido a determinar el efecto de algunos excipientes comunes.

Los autores afirmaron que el lauril sulfato sódico influyó en la permeabilidad de casi todos los fármacos estudiados. El tween 80 incrementó significativamente la permeabilidad apical-basolateral de la furosemida, cimetidina e hidroclorotiazida, presumiblemente por inhibir su flujo activo, sin afectar a la permeabilidad del manitol.

Los estudios muestran que el comportamiento del tracto gastrointestinal está controlado por mecanismos inmunológicos, neuronales y hormonales, interconectados funcionalmente. Los excipientes pueden tener un gran efecto en la funcionalidad e interconectividad de estos mecanismos. Es necesario establecer la relación entre la dosis de excipiente y la respuesta, para comprender su impacto en la translocación de un soluto a través de la membrana. Ésto ayudará a prevenir el riesgo que puedan plantear ciertas bioexenciones admitidas para fármacos de Clase III en la seguridad y la eficacia. Este riesgo se minimiza si los mismos excipientes utilizados en el producto de referencia son utilizados en el producto analizado.

El fracaso de la disolución *in vitro* a la hora de predecir la biodisponibilidad podría estar relacionado con el principio de las interacciones soluto-solvente y su influencia en la solubilidad. De nuevo, la aproximación más prudente sería usar los mismos excipientes.

Blume y Schug<sup>9</sup> sugirieron que las bioexenciones para fármacos de Clase III deben considerarse individualmente. Las valoraciones para la bioexención deben incluir una explicación apropiada sobre la baja permeabilidad del fármaco a través del tracto gastrointestinal. Si hay una ventana de absorción o un gradiente en la permeabilidad del fármaco en la pared intestinal (con disminución de la permeabilidad en las regiones distales), los excipientes que aceleren la motilidad intestinal podrían reducir significativamente el tiempo de residencia en las zonas en las cuales la permeabilidad es favorable. Ésto podría resultar en una menor biodisponibilidad del fármaco. Los excipientes que aceleran el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal superior, como el pirofosfato sódico y el sorbitol, han demostrado reducir la amplitud de la absorción de la ranitidina y la cimetidina, respectivamente. Los excipientes que afectan significativamente a la permeabilidad *in vitro* incluyen surfactantes, ácidos grasos, glicéridos de cadena media, esteroides, detergentes y acilcarnitina. También debe considerarse el efecto de los excipientes en la solubilidad de los fármacos.

Los efectos antigénicos de los excipientes deben tenerse en cuenta. Las alteraciones en las microvellosidades del área superficial son una respuesta común frente a gran variedad de traumas y pueden representar una respuesta adaptativa encaminada a limitar la absorción o la invasión por agentes perjudiciales. La regulación de la longitud de las microvellosidades y por consiguiente del borde en cepillo del área superficial puede constituir un mecanismo fisiológico adicional por medio del cual el intestino pueda regular la función absorbente.

Se necesitan más estudios con diversos excipientes para comprender su impacto sobre la translocación de fármacos desde la membrana intestinal cuando el sistema inmunitario está activado. Por tanto los antígenos lumbinales, incluyendo excipientes posiblemente, pueden afectar a la función de barrera del intestino y a la capacidad del epitelio intestinal de prevenir la absorción de moléculas, y puede afectar también al movimiento de iones, agua, y solutos como los fármacos. En resumen, las reacciones de hipersensibilidad inmediata frente a antígenos lumbinales se producen en el intestino, resultando en cambios en la permeabilidad intestinal y en la secreción de iones.

Recientemente, Benet *et al.*<sup>9</sup> sugirieron el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica basado en la Disposición del Fármaco (BDDCS) para clasificar la permeabilidad de fármacos. Esta aproximación es interesante en lo que respecta a que la clasificación se basa en el metabolismo de fármacos como sustituto de la permeabilidad de fármacos. Sugirieron que si la ruta mayoritaria de eliminación del fármaco fuese el metabolismo, entonces el fármaco mostraría mayor permeabilidad. Sin embargo, si la ruta mayoritaria de eliminación fuese la excreción renal y biliar de fármaco inalterado, entonces dicho fármaco debería ser clasificado en baja permeabilidad. Los autores recomiendan a las agencias regulatorias que el alcance del metabolismo de fármacos (ej.  $\geq 90\%$  metabolizado) sea utilizado como método alternativo frente al alcance de la absorción de fármacos, en los fármacos de Clase I apropiados para bioexenciones de estudios Biodisponibilidad-Bioequivalencia *in vivo*.

El Sistema BDDCS puede extenderse a los fármacos de Clase III, y pueden minimizarse las preocupaciones sobre los excipientes si se presenta a las agencias reguladoras el alcance del metabolismo del fármaco liberado desde el producto farmacológico. Es necesario tener un conocimiento exhaustivo del efecto de los excipientes sobre el metabolismo de fármacos en la pared intestinal y sobre los transportadores intestinales, hepáticos y biliares.

Por consiguiente, la exención de estudios de bioequivalencia *in vivo* en el caso de productos que contengan fármacos de Clase III debe realizarse individualmente. Además, si los excipientes en el producto analizado son diferentes de los excipientes del producto de referencia, las bioexenciones no deberían ser concedidas automáticamente, incluso aunque los productos mostrasen similares perfiles de disolución *in vitro*. Es necesario comprender el impacto de los excipientes sobre la funcionalidad fisiológica del tracto gastrointestinal y la estructura y función de la membrana. Si los excipientes son los mismos, debería esperarse similar comportamiento *in vivo*.



Se analizó otro estudio<sup>10</sup>, cuyo objetivo fue comparar los perfiles de disolución de formulaciones ODT (comprimidos de disgregación oral) e IR (liberación inmediata) para fármacos de Clase III y examinar la pertinencia de BCS-BWS (bioexención según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica) para fármacos de Clase III y ODT. La taltirelina, la olopatadina, la droxidopa, la famotidina, la fexofenadina, y la hidroclorotiazida, de los cuales las formulaciones ODT e IR han demostrado ser clínicamente bioequivalentes, fueron seleccionados como modelos de fármacos de Clase III.

Para cuantificar la similitud entre los perfiles de disolución de la formulación ODT e IR, utilizaron la función  $f_2$ . En el caso de la famotidina, fexofenadina, e hidroclorotiazida, las formulaciones ODT e IR mostraron diferentes perfiles de disolución, aunque son clínicamente bioequivalentes. Se demostró que para fármacos de Clase III con relativamente alto D:S (índice dosis-solubilidad), las dos formulaciones pueden ser bioequivalentes incluso cuando muestran diferentes perfiles de disolución. Pensaron que dicho resultado podía ser causado por dos razones: La primera es que las condiciones de la disolución *in vitro* son diferentes de aquellas *in vivo*; y la segunda es que la absorción oral de los fármacos es menos susceptible a la diferencia en los perfiles de disolución. Los resultados del estudio sugieren que es posible que la bioexención según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, sea capaz de extenderse a los fármacos de Clase III y a los ODT.

En relación con los ODT, la guía de la EMA trata la absorción del principio activo vía mucosa bucal. Acorde a la guía, no se puede proceder a la exención del estudio de bioequivalencia de los ODT sin demostrar que el principio activo no es absorbido en la cavidad oral. Para los fármacos de Clase III sin embargo, la absorción vía mucosa bucal sería muy pequeña, dependiendo del estado de lipofilia e ionización del fármaco y los fármacos de Clase III muestran menores valores de log D al pH salival (pH 6,8).

Debe recalcar que actualmente hay un número limitado de productos ODT disponibles con respecto a fármacos de baja permeabilidad. Se necesitaría investigar más para justificar completamente la bioexención de los ODT de fármacos de baja permeabilidad.

En el caso de los fármacos de Clase III con relativamente alto D:S (índice dosis-solubilidad), la absorción oral *in vivo* puede ser limitada en cuanto a solubilidad-permeabilidad, más que en cuanto a velocidad de disolución. Teóricamente, la absorción oral de un fármaco con limitada solubilidad-permeabilidad debería ser menos susceptible a las

diferencias en los perfiles de disolución, sugiriendo que las formulaciones de fármacos con limitada solubilidad-permeabilidad pueden ser bioequivalentes *in vivo* a pesar de la discrepancia de la disolución.

### **Consideraciones adicionales para solicitar una bioexención según las guías para la industria de la FDA<sup>8</sup>**

Excipientes: Como se ha comentado previamente los excipientes pueden plantear riesgos. A veces pueden afectar la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco. Por lo general, el uso de excipientes que se encuentran actualmente en formas posológicas orales sólidas de IR (liberación inmediata) aprobadas por la FDA no afectará la velocidad ni el alcance de una sustancia medicamentosa altamente soluble y altamente permeable formulada en un producto de IR de disolución rápida. Para respaldar una solicitud de bioexención, la cantidad de excipientes en el producto medicamentoso de IR deberá corresponder a la función prevista. Cuando se incluyen excipientes nuevos o cantidades atípicamente grandes de excipientes de uso común en una forma posológica sólida de IR, la agencia podrá pedir información adicional que documente la ausencia de un impacto en la biodisponibilidad del fármaco. Tal información puede proveerse con un estudio de biodisponibilidad relativa usando una solución acuosa simple como producto de referencia. Grandes cantidades de ciertos excipientes, como surfactantes y edulcorantes pueden ser problemáticas.

Profármacos: La permeabilidad de los profármacos dependerá del mecanismo y del lugar de conversión en la sustancia medicamentosa. Cuando la conversión de profármaco en fármaco ocurre predominantemente después de la impregnación de la membrana intestinal, se deberá medir la permeabilidad del profármaco. Cuando esta conversión ocurre antes de la impregnación intestinal, se deberá determinar la del fármaco. Los datos sobre la disolución, así como pH y solubilidad, tanto para el profármaco como el fármaco pueden ser relevantes.

Excepciones. Las bioexenciones a base del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica no son aplicables para los siguientes productos:

1. Fármacos con margen terapéutico estrecho. Los principales ejemplos incluyen digoxina, litio, fenitoína, teofilina y warfarina.
2. Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral, por ejemplo los comprimidos sublinguales o bucales.

## CONCLUSIONES

1. El objetivo final<sup>4</sup> del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es tener la posibilidad de utilizar las correlaciones mencionadas para predecir el comportamiento de medicamentos de liberación inmediata de administración oral.

2. Para productos farmacéuticos altamente solubles y permeables, de disolución rápida, administrados oralmente, la documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque *in vitro* es apropiada<sup>7</sup> en base al SCB. El uso de estas técnicas ha permitido no exigir bioequivalencia *in vivo* para un número importante de medicamentos<sup>2</sup>, lo cual es importante ya que existe la responsabilidad moral de reducir el número de estudios en humanos, y de incrementar el acceso y disminuir el coste de medicamentos<sup>9</sup>.

3. En el inicio del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica solamente podían ser eximidos de estudios *in vivo* los fármacos de Clase I. Hoy en día, después de numerosas publicaciones y discusiones científicas, la bioexención se ha ampliado a las categorías explicadas anteriormente.<sup>4</sup> Los resultados de uno de los estudios<sup>10</sup> analizados sugieren que la bioexención puede expandirse a fármacos de Clase III y a ODT. A su vez, el Sistema BDDCS que sugirieron Benet *et al.*<sup>9</sup>, puede extenderse a los fármacos de Clase III.

4. Por otra parte, la cuestión sobre si a los fármacos de Clase III se les debe conceder una exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* no es una decisión fácil. Entre otros, Blume y Schug<sup>9</sup> sugirieron que las bioexenciones para fármacos de Clase III deberían considerarse individualmente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García Arieta A, Hernández García C, Avendaño Solá C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Inf Ter Sist Nac Salud* [Internet]. 2010; 34: 71-82. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol34n3/regulacionMedGenericos.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3/regulacionMedGenericos.pdf)
2. Huayanay-Falconi, L. Bioequivalencia en medicamentos. *Rev Med Hered* [Internet]. 2012; 23(4): 221-222. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2012000400001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018-130X2012000400001&script=sci_arttext)

3. Rua F. Medicamentos genéricos y de marca. Calidad e intercambiabilidad. *Farmacéuticos Comunitarios* [Internet]. 2012; 4(1): 32-38. Disponible en: [http://www.sefac.org/files/documentos\\_sefac/revista/REVISTA%20FAR%20COM%20VOL4%20N%C2%BA1.pdf](http://www.sefac.org/files/documentos_sefac/revista/REVISTA%20FAR%20COM%20VOL4%20N%C2%BA1.pdf)
4. Baena Y, Ponce D'León L.F. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm* [Internet]. 2008; 37(1): 18-32. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v37n1/v37n1a02>
5. Hernández Herrero G, Moreno González A, Zaragoza García F, Porras Chavarino A. *Tratado de Medicina Farmacéutica* [Internet]. Madrid: Médica Panamericana; 2010. P. 542-543. Disponible en: <https://books.google.es/books?isbn=8498350107>
6. Al Ameri M.N. et al. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. *Results in Pharma Sciences* [Internet]. 2012; 2: 1–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4167181/>
7. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
8. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>
9. Stavchansky S. Scientific Perspectives on Extending the Provision for Waivers of *In vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Drug Products Containing High Solubility-Low Permeability Drugs (BCS-Class 3). *The AAPS Journal* [Internet]. 2008; 10(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2751380/>
10. Ono A, Sugano K. Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2014; 64: 37–43. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098714003121>