



EXENCIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA NUEVOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Blanca González Casado

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

- **MEDICAMENTO GENÉRICO:** Misma composición en P.A. y misma F.F. → Demostrada bioequivalencia con medicamento de referencia.
- **ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA:** Curva de niveles plasmáticos-tiempo(12-36 voluntarios sanos)→ Problemas éticos y económicos.
- Posibilidad de realizar bioexención en F.F. sólidas de liberación inmediata → Facilita trámites.

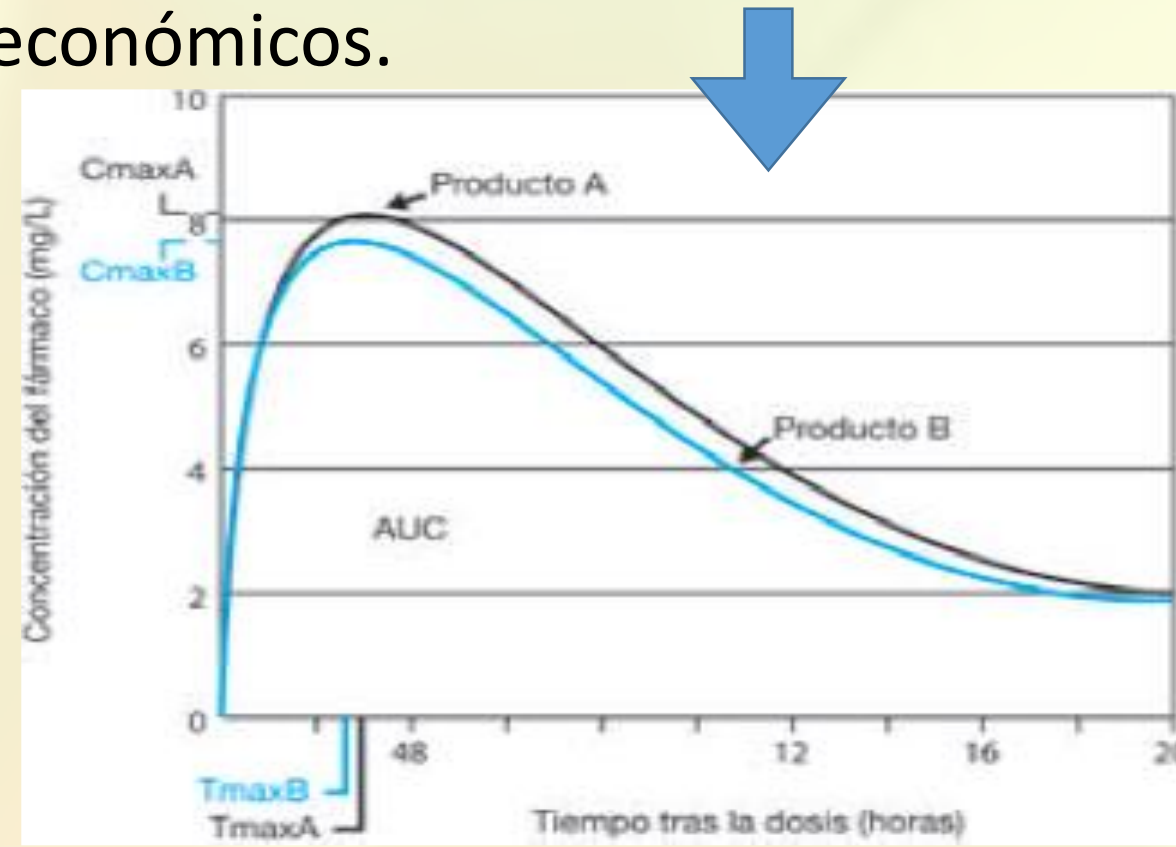


Figura 1. Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de dos medicamentos (A y B)¹.

OBJETIVOS

Analizar en qué casos es posible realizar una exención de estudios de bioequivalencia *in vivo*.

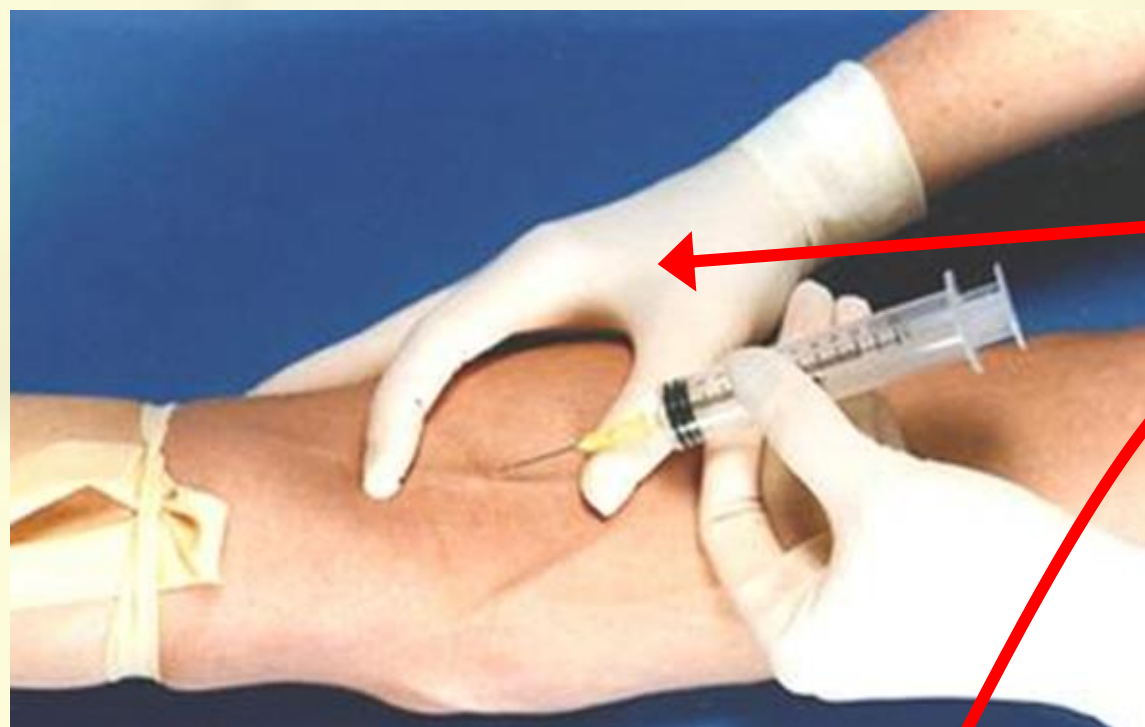
METODOLOGÍA

- Google Académico → www.scielo.org. Palabras de búsqueda:
 - “Sistema de clasificación biofarmacéutico” → 1ª entrada.
 - “Bioequivalencia medicamentos” → 1ª entrada.
- Sección de artículos de la Biblioteca UCM → Búsqueda en Dialnet: “Bioequivalencia genéricos”.
- <https://books.google.es> → Tratado de Medicina Farmacéutica.
- Base de datos PubMed, filtros de búsqueda: “Bioequivalence *in vitro in vivo* generic AND pubmed pmc local[sb] AND loprovpmc[sb]”.
- Guías para la industria de la FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/Guidance> ...).
- ScienceDirect (“Login via your institution” → UCM)
 - Campos de búsqueda: “Generic biowaiver”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)² propuesto en 1995, por el Dr. Gordon Amidon y cols.:

Considera los 3 factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida de un P.A. (solubilidad acuosa, permeabilidad intestinal y disolución del medicamento), a partir de F.F. sólidas de administración oral.



Correlaciones *in vitro-in vivo* → Sustituir ensayos en humanos por ensayos de disolución *in vitro*.

- Comparación de la similitud en el % de disolución → **Factor de similitud f2**.
 - Valor f2 entre 50 – 100 → 2 perfiles de disolución similares.
 - Cantidad disuelta > 85% en 15 min: Perfiles de disolución similares → Sin tto. Matemático.

Límites

↑Solubilidad: Soluble en 250 mL o menos en rango de pH: de 1,2 - 7,5 (FDA) y de 1,2 - 6,8 (OMS).
↑Permeabilidad: Cantidad absorbida >85% (OMS) y >90% (FDA).

≥85% fco. disuelto a pH 1,2; 4,5 y 6,8 → En 15 min (↑↑rápido) ó en 30 min (rápido).

- Niveles de **correlaciones *in vitro-in vivo*** (CIVIV) :

Correlación nivel A (Fa vs Fd)	Correlación nivel B (TMD vs TMR)	Correlación nivel C
<i>in vitro</i> → → → <i>in vivo</i>	≠Curvas <i>in vivo</i> → Valores ≈ TMR	No refleja curva plasmática completa

- Correlaciones *in vitro-in vivo* esperadas para productos de liberación inmediata sobre la base del SCB:
 - Clase I: CIVIV si velocidad disolución < velocidad vaciamiento gástrico → Controlar velocidad de disolución.
 - Clase II: CIVIV con medios biorrelevantes → Velocidad de disolución *in vitro* similar a velocidad *in vivo*.
 - Clase III: CIVIV en función de la velocidad de disolución (↑rápida).
 - Clase IV: Difícilmente se pueden obtener CIVIV.

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

Tabla 1. Clasificación de los fármacos según el SCB.



Es posible solicitar bioexención en los siguientes casos (según el anexo 7 del informe 40 de la OMS):

Fármacos de Clase I.	Fármacos de Clase II: Deben ser ácidos débiles → (≤ 250 mL para disolverse a pH 6,8) de disolución rápida y similares perfiles de disolución.	Fármacos de Clase III → Cuando la velocidad de disolución sea muy rápida.
----------------------	---	---

IND – NDA – ANDA.

- Una vez establecida biodisponibilidad *in vivo* durante período de IND → Bioexenciones tras cambios.
- Sustancias medicamentosas ↑solubles y permeables, equivalentes farmacéuticos, perfiles de disolución *in vitro* rápidos y similares.
- Concentración ≠, proporcionalmente similar → Exención de concentraciones más bajas, estudio *in vivo* sobre concentración ↑alta.

Bioexenciones en el **contexto de fármacos de Clase III** → Considerarse individualmente.

- Si excipientes en producto analizado son ≠ de excipientes del producto de referencia → No conceder bioexenciones automáticamente.

Consideraciones adicionales para solicitar bioexención (guías para la industria de la FDA) → Excipientes, profármacos y excepciones.

- Exepciones (no aplicar bioexenciones): Fármacos con margen terapéutico estrecho, productos diseñados para ser absorbidos en cavidad oral.

CONCLUSIONES

1. Objetivo² del SCB: Utilizar correlaciones *in vitro-in vivo* para **predecir el comportamiento** de medicamentos de liberación inmediata de admón. oral.
2. Para productos farmacéuticos ↑solubles, ↑permeables, de disolución rápida y admón. oral, la documentación de bioequivalencia utilizando un **enfoque *in vitro*** es apropiada⁴ → No exigir bioequivalencia *in vivo* para un ↑nº de medicamentos.
3. En el inicio del SCB, bioexenciones en fármacos de Clase I. Hoy en día se ha **ampliado** a las categorías explicadas.
 - Uno de los estudios analizados sugiere que la bioexención puede expandirse a fármacos de Clase III y a ODT (comprimidos de disgregación oral).
 - Sistema de Clasificación Biofarmacéutica basado en la Disposición del Fármaco (BDDCS) sugerido por Benet *et al.*³ → Extenderse a fcos. de Clase III.
4. Conceder una exención de estudios de bioequivalencia *in vivo* a **fármacos de Clase III** no es decisión fácil → Considerarlo 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/vol34n3regulacionMedGenericos.pdf
2. 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>
3. 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/>
4. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>