

Libros de **Cátedra**

Procesos biofarmacéuticos

Su relación con el diseño de formas
farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia

Alan Talevi, Pablo Quiroga y María Esperanza Ruiz
(coordinadores)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas

Edulp
Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

PROCESOS BIOFARMACÉUTICOS

SU RELACIÓN CON EL DISEÑO DE FORMAS *FARMACÉUTICAS*
Y EL ÉXITO DE LA FARMACOTERAPIA

Alan Talevi, Pablo Quiroga y María Esperanza Ruiz
(coordinadores)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



CAPÍTULO 7

Biodisponibilidad e Intercambiabilidad de medicamentos

Pablo Quiroga, María Esperanza Ruiz

Introducción

Un medicamento similar es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis, y que está destinado a la misma ruta de administración. Por su parte, el producto original, líder o innovador es aquel que ha sido autorizado para su comercialización en base a un *dossier* completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. Para los estudios comparativos, éste debería ser (en caso de estar disponible) el producto de referencia o comparador.

Uno de los principales objetivos de las ciencias farmacéuticas es asegurar la calidad de los productos farmacéuticos durante todo su ciclo de vida, calidad que se evalúa mediante estudios de laboratorio, tales como identificación, potencia, pureza, disolución, estabilidad de la forma farmacéutica, entre otros. Adicionalmente, en el caso de medicamentos que para lograr su distribución en el organismo requieren una etapa previa de absorción, se deben realizar estudios de biodisponibilidad para garantizar que el fármaco alcanza la circulación sistémica a una velocidad y cantidad adecuadas para lograr su efecto terapéutico. Los medicamentos destinados a ser administrados por vía oral representan el ejemplo más claro de lo anterior, debido a que deben ser capaces de absorberse a nivel del tracto gastrointestinal (GI) para acceder a la circulación y, en última instancia, a su sitio de acción.

La evaluación de calidad fisicoquímica comparativa entre dos productos farmacéuticos de administración oral, mediante los ensayos de identificación, valoración, disolución y uniformidad de unidades de dosificación, permite demostrar la *equivalencia farmacéutica* entre dichos productos, pero no es suficiente para asegurar la intercambiabilidad de los mismos durante la práctica clínica. Para ser intercambiables durante un tratamiento, dos productos deberían ser *equivalentes terapéuticos*, lo cual, como se detalla más adelante, es difícil de determinar. Es por ello que hoy en día se acepta la intercambiabilidad entre medicamentos asegurando que los mismos sean *bioequivalentes* con el producto que ha demostrado ser eficaz y seguro en los estudios clínicos. En orden de preferencia, los

estudios aceptados por las Agencias Regulatorias para demostrar bioequivalencia son: estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios clínicos y estudios *in vitro*, los cuales serán descritos en este capítulo.

Intercambiabilidad de medicamentos

La aparición en el mercado de productos genéricos, similares o de fuentes múltiples se produce como una estrategia para aumentar la accesibilidad de la población al medicamento, ya que mediante la disminución de los costos asociados a la farmacoterapia se beneficia especialmente a los sectores sociales de bajo poder adquisitivo.

El aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos provoca, entonces, que en todos los lugares autorizados para la dispensación de medicamentos sea una práctica común el intercambio entre productos conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis, es decir, de un producto similar y el innovador, o de otros dos productos similares entre sí. Si bien aquí hablaremos en forma general de intercambiabilidad de medicamentos, pueden distinguirse dos tipos de intercambios: durante un tratamiento terapéutico ya iniciado, lo que corresponde a la intercambiabilidad de medicamentos propiamente dicha, o al inicio de un tratamiento con un fármaco dado, en cuyo caso se habla de *recetabilidad de medicamentos*.

Debido a que la investigación ya realizada durante el desarrollo del fármaco por parte del laboratorio innovador avala la efectividad y seguridad del mismo, no se justifica exigir que los laboratorios productores de genéricos que repitan la misma batería de estudios para el mismo fármaco (además de que no sería éticamente correcto repetir ensayos clínicos que no fueran estrictamente necesarios). Sin embargo, de alguna manera debe asegurarse que los productos similares sean seguros y eficaces antes de permitir su comercialización y consecuente intercambio.

Para respaldar en forma definitiva el cambio entre medicamentos durante la práctica clínica se debería demostrar que éstos son equivalentes terapéuticos, es decir que luego de su administración en la misma dosis molar no muestran diferencias significativas en su eficacia y seguridad. Lamentablemente eso no suele ser posible, principalmente por sus implicancias éticas y por tratarse de estudios muy onerosos, por lo que las autoridades regulatorias han descrito diferentes métodos, tanto *in vivo* como *in vitro*, que permiten sino demostrar, al menos inferir equivalencia terapéutica.

Dentro de estos métodos, el estudio de biodisponibilidad relativa (BDR) *in vivo* o bioequivalencia (BE), es el más comúnmente empleado y constituye la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos.

Requerimientos para establecer intercambiabilidad entre productos farmacéuticos de administración oral

Para ser considerados intercambiables, los productos farmacéuticos similares deben demostrar (o proporcionar una garantía razonable, directa o indirecta) que son equivalentes terapéuticos con el producto comparador. Como se mencionó en la introducción, eso puede realizarse mediante alguno de los siguientes estudios comparativos:

- A. Estudios farmacocinéticos
- B. Estudios farmacodinámicos
- C. Ensayos clínicos
- D. Estudios *in vitro*

Si bien la aplicabilidad de cada uno de ellos depende de los requerimientos de la autoridad regulatoria del país correspondiente (la cual tendrá en cuenta las características del principio activo, del producto farmacéutico y las indicaciones terapéuticas), a continuación se describen los criterios generales establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Requieren estudios de BE *in vivo* (métodos A, B y C):

- a) Productos farmacéuticos de liberación inmediata de administración oral con acción sistémica, cuando uno o más de los siguiente puntos aplican:
 - Medicamentos de uso crítico (riesgo sanitario elevado).
 - Medicamentos conteniendo fármacos de estrecho rango terapéutico (eficacia/margen de seguridad) o curva dosis-respuesta “empinada”.
 - Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionados con el principio activo o sus formulaciones (no relacionados con problemas de disolución).
 - Evidencia científica sugiriendo la presencia de polimorfismo (tanto del principio activo como de los excipientes) o que los procesos utilizados en la manufactura podrían afectar la BE.
- b) Productos Farmacéuticos de liberación modificada diseñados para actuar sistémicamente.

Para ciertas formas de dosificación, la inferencia de equivalencia terapéutica puede ser documentada mediante estudios *in vitro* (método D); los requisitos para la aplicación de los mismos serán desarrollados en el punto correspondiente al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).

Los estudios de equivalencia terapéutica no son necesarios para los siguientes medicamentos (son considerados equivalentes sin documentación adicional):

- Soluciones acuosas que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal) que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes. Se exceptúan los productos biológicos y/o biotecnológicos que, por sus especiales características, requieren un tratamiento particular.
- Especialidades medicinales constituidas por soluciones para uso oral que contengan idénticos principios activos en la misma concentración.
- Gases medicinales.
- Especialidades medicinales constituidas por polvos o granulados para ser reconstituidos como solución, cuando la solución satisfaga los criterios a) y b).
- Especialidades medicinales ópticas u oftálmicas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.
- Especialidades medicinales de aplicación tópica, dérmica o mucosa sin efecto terapéutico sistémico, que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.
- Especialidades medicinales inhalables o aerosoles nasales en soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones por unidad de dosis de administración.
- Especialidades medicinales de administración oral, cuyos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica

Estudios de bioequivalencia en humanos

Tanto los estudios farmacocinéticos (A), farmacodinámicos (B) y clínicos (C) pueden enmarcarse dentro de los *ensayos clínicos*, y por lo tanto deben ser llevados a cabo bajo el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas (GCP, *good clinical practice*). Por otro lado, como todo estudio que incluye sujetos humanos, deberán ser realizados de acuerdo a los principios éticos incluidos en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki.

A. Estudios de bioequivalencia farmacocinéticos *in vivo* (BE)

Estos estudios, denominados simplemente de BE, consisten en cuantificar, en función del tiempo, al principio activo (y/o un metabolito del mismo) en un fluido biológico accesible (sangre, plasma, suero, orina) con el objetivo de obtener parámetros farmacocinéticos indicativos de la exposición sistémica (área bajo la curva, ABC, y C_{max}, principalmente). Como dos formulaciones nunca pueden ser idénticas, los parámetros obtenidos se comparan estadísticamente para establecer si los dos productos en estudio pueden considerarse farmacocinéticamente similares o equivalentes (es decir, *bioequivalentes*).

De esta forma, la seguridad y eficacia del producto similar es inferida o predicha mediante un estudio farmacocinético, donde se asume que concentraciones plasmáticas similares del principio activo resultarán en concentraciones similares en el sitio de acción, y de esta manera en una respuesta terapéutica esencialmente similar. Los estudios de BE dan evidencia *indirecta* sobre la eficacia y seguridad del producto no innovador, por lo que es de crucial importancia que dichos estudios sean realizados de manera apropiada, bajo el cumplimiento de las Guías de Bioequivalencia, las Buenas Prácticas Clínicas y las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP, *good laboratory practice*). La mayoría de los estudios de BE son estudios no-terapéuticos, es decir que no generan ningún beneficio clínico directo para el sujeto participante del mismo.

Antes de realizar un estudio de BE entre un producto similar y uno de referencia, se debe verificar que ambos sean equivalentes farmacéuticos. La potencia, las características de disolución *in vitro* y el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación deben ser desarrollados previamente. El contenido de principio activo del producto de referencia deberá estar muy cercano al valor declarado, y la diferencia entre los dos productos debe ser preferiblemente menor al 5%.

A1. Diseño del estudio

Los estudios de BE están diseñados para comparar la performance *in vivo* de un producto similar (T, *test*) respecto al producto comparador (R, referencia, apropiadamente seleccionado), en un grupo limitado de voluntarios sanos. Idealmente, el producto comparador o de referencia debe ser el innovador, es decir aquel para el cual la calidad, seguridad y eficacia ha sido establecida. Si dicho producto no estuviera disponible, la autoridad regulatoria nacional establece qué producto utilizar como referencia.

El diseño del estudio deberá minimizar la variabilidad no relacionada con el efecto de la formulación, por esta razón las condiciones del mismo deberían permitir reducir la variabilidad intra-individual (por qué un mismo sujeto no reacciona de la misma manera cuando se le administra el mismo producto en dos oportunidades diferentes) y la variabilidad entre los sujetos o inter-individual por diferencias genéticas, ambientales y sociales, como así también por encontrarse en diferentes etapas de su vida biológica, psicológica y social. Otra fuente de variación está dada por las diferencias que puedan existir intra-formulación: dentro de un mismo lote, no todas las unidades de dosificación (típicamente comprimidos) son iguales. Sin embargo, frente a las variaciones biológicas típicas de un estudio de BE, este aporte no suele ser significativo, y es imposible separarlo estadísticamente de la variación intra-individual.

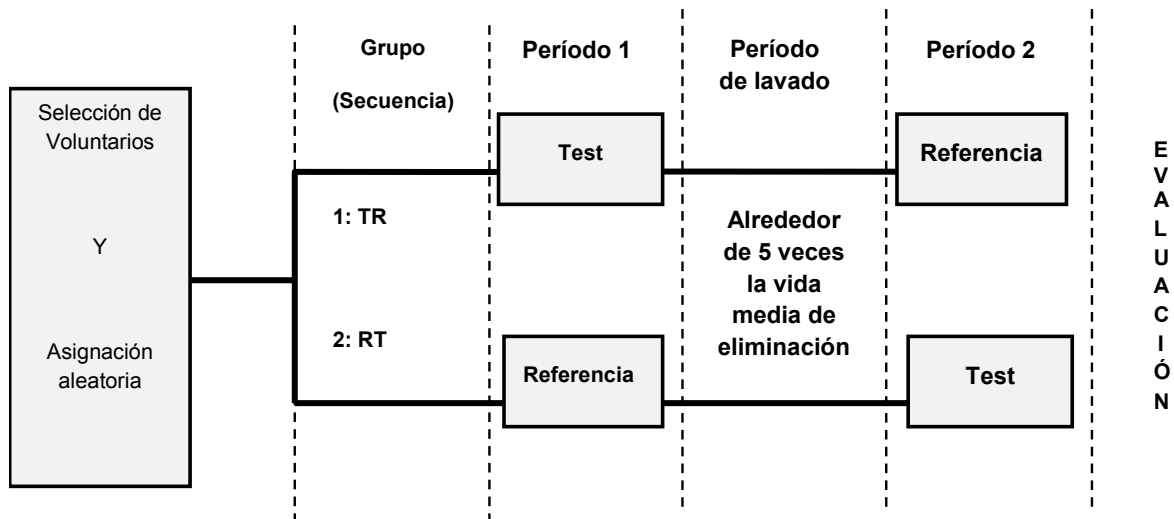


Figura 8.1. Diseño Clásico cruzado (2 x 2) no replicado.

El diseño de primera elección es el que se observa en la Figura 8.1, y que consiste en dos secuencias (T-R y R-T), dos períodos (período 1 y período 2), cruzado al azar con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado. En forma práctica, lo anterior significa que los voluntarios se dividen al azar en dos grupos, cada uno de los cuales recibe T (secuencia 1) o R (secuencia 2) durante el primer período, para invertirse luego en el periodo 2. Deberá existir un adecuado período de lavado (o *wash out*) entre las administraciones de cada producto, suficiente para permitir la eliminación del organismo de las dosis previas, el cual debe ser el mismo para todos los sujetos y normalmente se aproxima como mayor o igual a 5 veces la vida media del ingrediente activo (en algunas situaciones dicho período deberá extenderse, por ejemplo en el caso en que se produzca un metabolito activo con mayor vida media que el principio activo, o cuando la velocidad de eliminación del producto presenta alta variabilidad entre sujetos). El período de lavado mínimo debería ser de al menos 7 días y no debería exceder las 3 ó 4 semanas.

Existen sin embargo situaciones en las que el diseño cruzado clásico descrito anteriormente puede no ser apropiado, entre ellas:

- Cuando el principio activo posee vida media de eliminación larga: en estos casos debería aplicarse un diseño paralelo (no cruzado), con un tiempo de toma de muestras que asegure que el producto ha completado el tránsito gastrointestinal (aprox. 2-3 días) y la absorción del principio activo.
- Para los productos farmacéuticos de liberación modificada, el diseño más adecuado es un diseño cruzado, de una sola dosis, no replicado, realizado en condiciones de ayuno y también con alimentos, ya que los cambios fisiológicos en el tracto GI producidos por los alimentos pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco (por ejemplo, por liberación abrupta del mismo a partir de la formulación).
- En el caso de principios activos con farmacocinética no lineal en el estado estacionario (metabolismo saturable), o si la forma de dosificación a evaluar es de liberación extendida con tendencia a acumulación, la sensibilidad del ensayo será

muy baja para caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético luego de la administración de una sola dosis, por lo que se deberá trabajar con dosis múltiples.

- Cuando el ingrediente activo es muy potente o muy tóxico para ser administrado a un voluntario sano en una dosis inusual. En estos casos, se recomienda:
 - Si el principio activo presenta farmacocinética lineal: realizar el estudio utilizando la menor potencia del principio activo.
 - De lo contrario, y debido a que no sería apropiada una extrapolación de los resultados de BE a dosis baja para la dosis alta, se puede recurrir a un estudio en pacientes, en estado estacionario (dosis múltiples), cruzado o en paralelo, siguiendo el régimen de dosificación recomendado para ese fármaco.

A2. Sujetos

Los estudios de BE farmacocinéticos son llevados a cabo con voluntarios sanos, por lo cual el criterio para la inclusión y exclusión de los mismos deberá estar claramente establecido en el protocolo del estudio. Entre los requisitos generales podemos enumerar:

- Si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, deben incorporarse mujeres y hombres al estudio. Debe tenerse especial cuidado con las mujeres para asegurarse que las mismas no estén embarazadas o puedan quedar embarazadas durante el estudio.
- La edad de los sujetos debe en general estar comprendida entre 18 y 55 años.
- El peso de los mismos debe estar comprendido dentro de los rangos normales.
- Los voluntarios no deben tener antecedentes de consumo de alcohol, drogas de abuso y deben ser preferiblemente no fumadores.

Los voluntarios son previamente evaluados mediante pruebas estándar de laboratorio, historia médica y examen físico, y durante el estudio, son constantemente monitoreados para detectar posibles efectos adversos, toxicidad o alguna enfermedad intercurrente. Todo lo anterior debe ser debidamente registrado, y luego debe reportarse la incidencia, severidad y duración de las reacciones adversas observadas durante el estudio.

El control de las condiciones del estudio es de suma importancia para minimizar la variabilidad de los resultados. Los voluntarios no deberán tomar ningún otro medicamento, bebidas alcohólicas, medicamentos ni suplementos durante un tiempo antes y durante el estudio. El período de ayuno antes de la administración debería ser de al menos 10 horas, y los voluntarios no deben tomar agua durante la hora previa a la administración. Llegado el momento, se administra el producto con un volumen estándar de agua (150-250 ml) y a partir de allí, el consumo de agua, las comidas y la actividad física de los voluntarios deben ser estandarizados acorde a lo establecido en el protocolo del estudio (tanto la ingesta de alimento como la actividad física tienen efecto sobre el flujo sanguíneo y motilidad del tracto GI).

En el caso de los estudios realizados con alimento (cuando se recomienda administrar el principio activo de interés en la proximidad de una ingesta), la dieta seleccionada debe ser consumida dentro de un período de tiempo de 20 min y el producto deberá ser administrado de acuerdo al protocolo, dentro de los 30 min posteriores al consumo del alimento.

Existen diferentes procedimientos estadísticos para determinar el número de sujetos adecuado para un estudio de BE, pero en todos los casos el cálculo se hará teniendo en cuenta la variabilidad esperada (que puede estimarse a partir de un estudio piloto o datos bibliográficos) y la significación/potencia deseada. El método empleado, su justificación y resultados deben ser debidamente documentados.

Una vez determinado dicho número, se adopta el número par obtenido por redondeo superior de dicha estimación. En general, se recomienda seleccionar un número algo mayor al calculado, teniendo en cuenta la posibilidad de que algunos voluntarios se retiren debido a eventos adversos o razones personales.

A3. Desarrollo del Estudio

Una vez administrada la dosis del producto correspondiente (R o T), las muestras deben ser extraídas con una frecuencia suficiente para estimar de manera confiable C_{max} , ABC y otros parámetros. Como mínimo, los tiempos de muestreo deben incluir: pre-dosis, al menos 1-2 puntos antes de C_{max} , 2 puntos alrededor del C_{max} y 3-4 puntos correspondientes a la fase de eliminación. La toma de muestra debe continuarse hasta asegurar que se haya cubierto al menos el 80% del ABC (mediada desde cero hasta infinito), pero no es necesario tomar muestra por más de 72 horas posteriores a la administración. En la mayoría de los casos, la concentración del fármaco es determinada en plasma o suero, aunque también puede emplearse orina en el caso de ingredientes activos que se excreten sin cambios en dicho fluido. Una vez extraídas, las muestras deben ser procesadas inmediatamente y conservadas en condiciones en las que se haya demostrado la estabilidad del analito.

A4. Validación del método bioanalítico

Los métodos bioanalíticos empleados para la cuantificación del ingrediente activo y/o de sus metabolitos en el fluido biológico deben estar bien caracterizados, completamente validados y documentados. En general, suelen emplearse métodos cromatográficos de cuantificación (HPLC, GC).

En ciertos casos puede ser necesario recurrir a la medición de un metabolito (en lugar del ingrediente activo), como en el caso de prodrogas, cuando los niveles alcanzados por el ingrediente farmacéutico activo son muy bajos como para establecer una exacta medición en la matriz biológica o cuando el principio activo es inestable en la matriz biológica, entre otros.

Para la mayoría de los estudios de BE es aceptable un ensayo no- estereoselectivo. En aquellos casos donde los enantiómeros presenten perfiles farmacológicos o de metabolitos muy diferentes, un ensayo estereoselectivo podría ser más apropiado.

A5. Parámetros a estudiar durante el estudio de BE farmacocinético

Durante el estudio de BE la forma y el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo son utilizadas para evaluar la velocidad (C_{max} y t_{max}) y extensión (ABC) de la absorción. Durante los estudios de BE de una sola dosis, se determinan los siguientes parámetros:

ABC: Área bajo la curva concentración vs tiempo. Puede ser medida desde tiempo cero hasta el último tiempo muestreado (ABC_{0-t}) o hasta infinito (ABC_{0-inf}), y en general se calcula aplicando el método de integración trapezoidal.

C_{max} : corresponde a la máxima concentración observada o la concentración en el pico. El tiempo al cual se obtiene C_{max} se denomina t_{max} .

Para los estudios en estado estacionario, los siguientes parámetros pueden ser determinados o calculados:

ABC_t : ABC de concentración plasmática durante un intervalo de dosis en estado estacionario o de equilibrio

C_{maxEE} : concentración plasmática máxima en estado estacionario

C_{minEE} : mínima concentración en estado estacionario (correspondiente al final del intervalo de dosificación)

Fluctuación%: $((C_{maxEE} - C_{minEE}) / C_{minEE}) * 100$, este parámetro evalúa la fluctuación entre dos administraciones.

Cuando en los estudios de BE se utilizan muestras de orina, debe calcularse la recuperación urinaria acumulativa.

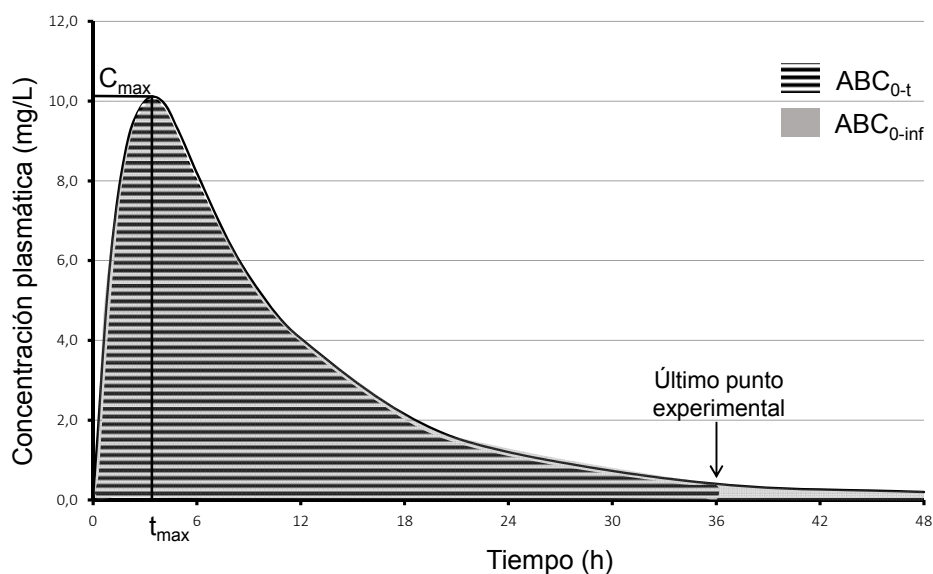


Figura 8.2. Perfil simulado de concentración plasmática vs. tiempo obtenido luego de la administración oral de un medicamento. C_{max} es a la máxima concentración observada, la cual se corresponde con t_{max} . ABC_{0-t} es el área bajo la curva hasta el último tiempo muestreado (36 h en este ejemplo) mientras que ABC_{0-inf} es el área desde cero hasta infinito. Un esquema de muestreo adecuado es aquel que permite lograr que $ABC_{0-t} \geq 0,8 * ABC_{0-inf}$

A6. Análisis estadístico

La preocupación fundamental en la evaluación de BE es limitar el riesgo debido a una declaración falsa de equivalencia, es decir que el producto sea erróneamente considerado BE cuando en realidad no lo es (riesgo para la salud del paciente, correspondiente al error estadístico de tipo I). Por lo tanto, el análisis estadístico de la BE debería ser capaz de demostrar en qué casos es improbable una diferencia de biodisponibilidad clínicamente significativa entre T y R.

Para ello se trabaja con intervalos de confianza del 90% para el cociente de los promedios de los parámetros seleccionados (C_{\max} , ABC), con los datos logarítmicamente transformados. La ecuación correspondiente es:

$$(\overline{\ln T} - \overline{\ln R}) \pm t_{(\alpha; N-2)} \cdot \sqrt{\frac{2}{N} \cdot s_e^2} \quad (8.1)$$

En la ecuación anterior, $\overline{\ln T}$ y $\overline{\ln R}$ son las medias de los datos ln-transformados del parámetro correspondiente (C_{\max} , ABC) de T y R, respectivamente; t es el valor correspondiente de la tabla de Student, s_e^2 es la varianza residual obtenida del "análisis de varianza (ANOVA)" y N es el número total de voluntarios.

En el caso más general, los productos T y R se considerarán BE si dichos IC90% se encuentran comprendidos entre 0,80 y 1,25.

Si la ventana terapéutica del principio activo es estrecha (menor de 2), este IC puede estrecharse, mientras que por el contrario, en aquellos casos donde se observa alta variabilidad en el parámetro C_{\max} , el IC puede ampliarse. En ambas situaciones, deben existir fundamentos clínicos documentados que avalen dicha reducción/ampliación en términos de eficacia y seguridad del medicamento.

B. Estudios de Bioequivalencia farmacodinámicos *in vivo*

Los estudios en voluntarios sanos o pacientes utilizando mediciones de tipo farmacodinámicas pueden ser utilizados para establecer equivalencia entre dos productos farmacéuticos en circunstancias particulares, no siendo recomendados para los productos farmacéuticos orales en los que el principio activo es absorbido en la circulación sistémica y por lo tanto puede emplearse el enfoque farmacocinético para establecer BE. Esto es debido a que las determinaciones farmacodinámicas presentan mayor variabilidad que las farmacocinéticas.

Los estudios de BE farmacodinámicos en humanos son requeridos cuando las mediciones de las concentraciones del ingrediente activo no pueden ser utilizadas como puntos finales sustitutos para la demostración de la eficacia y seguridad del producto farmacéutico. Los requerimientos que se detallan a continuación deben ser tenidos en cuenta en los estudios farmacodinámicos:

- La respuesta medida debe ser un efecto terapéutico o farmacológico relevante para la declaración de eficacia y/o seguridad.
- La metodología debe ser validada en cuanto a precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad.
- Ni el producto T ni el producto R deben producir una respuesta máxima durante el tiempo del estudio, dado que podría ser imposible detectar diferencias entre las formulaciones con dosis que dan el efecto máximo o cerca del mismo. Por esto, es posible que sea necesario estudiar la relación dosis – respuesta previamente, como parte del diseño del estudio.
- La respuesta debe ser medida cuantitativamente, preferiblemente bajo condiciones de doble ciego.
- Los participantes a ser incluidos en el estudio deben ser evaluados para excluir a los que resulten no responsivos.
- Pueden seguirse diseños cruzados (preferentemente) o en paralelo. Las consideraciones estadísticas para evaluar los resultados del estudio en principio son las mismas que las descritas para los estudios de BE farmacocinéticos.

C. Ensayos clínicos

En algunos casos, es necesario llevar a cabo un estudio clínico comparativo para demostrar equivalencia entre dos formulaciones, si bien este tipo de estudios no suele utilizarse para la evaluación de equivalencia terapéutica.

D. Estudios *in vitro*

La absorción sistémica de la mayoría de los fármacos consiste en una sucesión de procesos, cada uno de los cuales se produce a una velocidad determinada. Como se vio en capítulos anteriores, para formas farmacéuticas orales de liberación inmediata estos procesos incluyen la desintegración del producto con la consiguiente *liberación* del principio activo y su posterior disolución en el medio acuoso gastrointestinal, la *absorción* del fármaco a través de las membranas celulares hacia la circulación sistémica y, una vez allí, su *distribución* a todos los órganos y tejidos irrigados, su *metabolismo* en los órganos destinados a tal fin y por último su *excreción* del organismo. El conjunto de estos procesos, denominado abreviadamente LADME, es lo que determina el comportamiento farmacocinético característico de cada droga.

En el caso de procesos consecutivos, como pueden ser los de liberación y absorción, si el primero es más lento que el segundo, la velocidad e incluso el orden del segundo quedan supeditados a los del primero. Así, por ejemplo, si la liberación del fármaco discurre a menor velocidad respecto a la absorción del mismo una vez disuelto, la velocidad con la que ese fármaco aparecerá en plasma será igual a la velocidad de liberación. Se dice, en ese caso, que la liberación es el factor limitante de la absorción.

En las últimas décadas el ensayo de disolución se ha convertido en una poderosa herramienta para la caracterización de la calidad de los productos farmacéuticos debido a su

relación con la biodisponibilidad del ingrediente activo por vía oral, llegando incluso a ser aceptado como prueba de equivalencia sustituta para determinadas categorías de productos farmacéuticos administrados oralmente (el caso de las *bioexenciones* descritas más adelante). Para estos productos (típicamente formas de dosificación sólidas orales de fármacos con propiedades adecuadas) la similitud de los perfiles de disolución *in vitro* entre el producto similar y el de referencia puede ser utilizada para documentar equivalencia entre ambos.

Las pruebas de disolución *in vitro* se realizan en condiciones experimentales cuidadosamente estandarizadas. Para el control de calidad de productos orales de liberación inmediata las farmacopeas indican, en las monografías correspondientes, las condiciones en las que se debe realizar el *Test de Disolución*: aparato, medio, volumen, temperatura, agitación, tiempo de muestreo y porcentaje disuelto. La Figura 8.3 muestra los aparatos 1 (canastillo) y 2 (paleta) descritos en la farmacopea de los EE UU (USP, *United States Pharmacopeia*), los más comúnmente utilizados para la realización de estudios de disolución (aunque no los únicos).

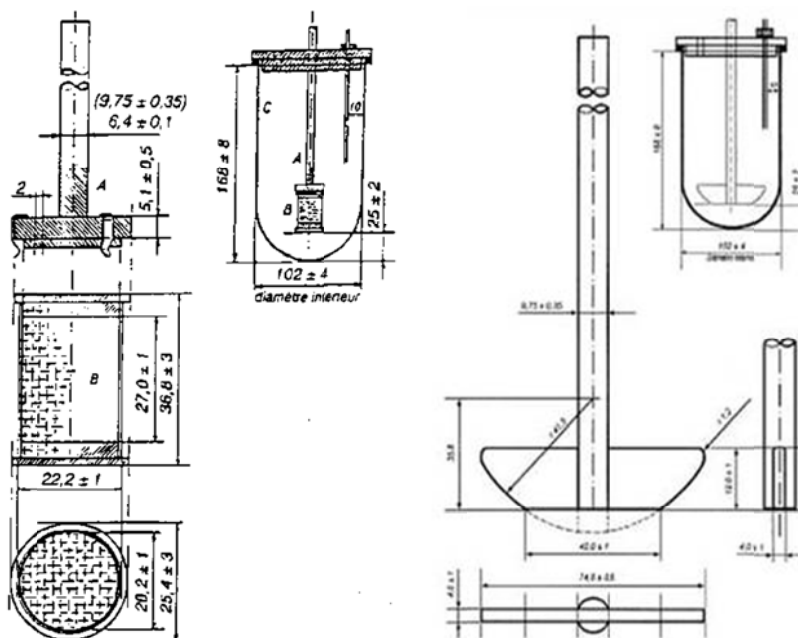


Figura 8.3. Aparatos 1 (canastillo rotatorio, izquierda) y 2 (paleta, derecha) USP.

Los equipos de disolución consisten en una bañó termostatzado donde se colocan al menos 6 vasos, cada uno de los cuales se llena con el volumen indicado del medio de disolución correspondiente. Cada vaso, agitado mediante la rotación del canastillo o la paleta, corresponde a una réplica del ensayo (se ensaya una unidad de dosificación por vaso, y siempre 6 unidades a la vez).

Si bien las monografías farmacopeicas establecen un único tiempo de muestreo, una única determinación no permite caracterizar a la forma farmacéutica, y por lo tanto resulta de interés evaluar y comparar *perfiles* de disolución: registros del porcentaje disuelto (respecto al valor declarado) en función del tiempo.

La obtención y comparación de perfiles es una metodología aplicable con numerosos objetivos, entre ellos:

Servir como guía para el desarrollo de formas farmacéuticas orales

Monitorear la calidad, consistencia y estabilidad de dichas formulaciones

Establecer las especificaciones finales de disolución para una forma farmacéutica dada.

Predecir la absorción *in vivo* del principio activo, mediante el establecimiento de correlaciones *in vitro/in vitro* que permiten reducir costos y acelerar el desarrollo de productos farmacéuticos, además de evitar la realización de estudios de BD/BE en voluntarios humanos.

Establecer la similitud de dos productos farmacéuticos, por ejemplo:

- Productos conteniendo el mismo principio activo, en igual dosis y forma farmacéutica, pero provenientes de distintos laboratorios (es decir, potenciales equivalentes farmacéuticos).
- Productos del mismo productor que han sufrido algún cambio posterior a su aprobación: escalado, cambio de composición, de sitio de producción, de equipamiento, etc.

En las situaciones descritas en los incisos d) y e) se requiere de la obtención y comparación de los perfiles de disolución. En consonancia con el aumento de relevancia de los estudios de disolución *in vitro* de productos farmacéuticos, aumentó también la discusión acerca de los métodos empleados para comparar dichos datos, como asimismo acerca de qué criterio de similitud/no similitud aplicar. En la sección *Bioexenciones y marco regulatorio* se describe el método más usado actualmente (factor de similitud f_2)

Correlaciones in vitro-in vivo

La USP define las correlaciones in vitro–in vivo (IVIVC, in vitro-in vivo correlations) como el establecimiento de una relación racional entre una propiedad biológica, o un parámetro derivado de una propiedad biológica producido por una forma de dosificación, y una característica o propiedad fisicoquímica de la misma forma de dosificación, mientras que la FDA las define como el modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad in vitro de una forma de dosificación y una respuesta in vivo relevante. Generalmente la propiedad in vitro corresponde a la velocidad y extensión de la disolución o liberación del principio activo, mientras la respuesta in vivo corresponde a la concentración plasmática o cantidad de droga absorbida.

El principal objetivo de una IVIVC es sustituir a los estudios de BD *in vivo*, como así también establecer o definir las especificaciones de disolución y soportar y/o validar la utilización de los métodos de disolución. En una guía publicada en 1997, la FDA definió los niveles de correlación A, B, C y C de correlación múltiple, basados en la capacidad de la IVIVC para reflejar el perfil plasmático resultante de la administración de una determinada forma de dosificación.

Nivel A: es la mayor categoría de correlación y representa una relación punto a punto entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de ingreso *in vivo* del principio activo a partir de la forma de dosificación. En este nivel de correlación, la curva de disolución *in vitro* puede ser utilizada como sustituto de la performance *in vivo*.

Nivel B: este nivel de correlación se basa en la teoría de los momentos estadísticos: el tiempo medio de disolución *in vitro* (MDT_{vitro} , *mean dissolution time*) del producto es comparado ya sea con el tiempo medio de residencia *in vivo* (MRT, *mean residence time*) o con el tiempo medio de disolución *in vivo* (MDT_{vivo}). Este nivel de correlación no es considerado punto a punto, debido a que diferentes curvas *in vivo* pueden resultar en valores de MRT similares.

Nivel C: consiste en relacionar un punto temporal de disolución (típicamente, el tiempos en lograr cierto porcentaje disuelto, tal como $t_{50\%}$ o $t_{90\%}$) con un parámetro farmacocinético medio (ABC, t_{max} , C_{max}). Se trata de una correlación de un solo punto por formulación, por lo que no refleja la forma completa de la curva de concentración plasmática. Este nivel de correlación puede ser de utilidad en las primeras etapas durante el desarrollo de una formulación, pero no permite sustituir un estudio de BD *in vivo*.

Nivel C-múltiple: a este nivel se relaciona uno o más parámetros farmacocinéticos (ABC, t_{max} , C_{max}) con la cantidad de principio activo disuelto a diferentes puntos de tiempo del perfil de disolución (al menos tres puntos que cubran las etapas inicial, media y final del perfil). Este nivel de correlación puede ser utilizado para justificar una bioexención.

Es importante destacar que cuando los resultados *in vitro* fallan en predecir adecuadamente la performance *in vivo* del producto farmacéutico, mayor cantidad de estudios clínicos serán necesarios para evaluar la BD del producto

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, *Biopharmaceutics Classification System*) fue propuesto en el año 1995 por Gordon Amidon y actualmente representa un marco científico que clasifica a los principios activos en cuatro grupos o clases, de acuerdo a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad. El objetivo principal del BCS es proveer una herramienta regulatoria para reemplazar, en algunos casos, los estudios de BE *in vivo* por ensayos de disolución *in vitro*. Cuando es posible el reemplazo, el mismo se conoce como “bioexención” (del inglés *biowaiver*). Este esquema correlaciona la disolución *in vitro* del producto farmacéutico con la biodisponibilidad *in vivo* del mismo y está basado en el reconocimiento de que tanto la disolución como la permeabilidad gastrointestinal de la droga son los parámetros fundamentales que controlan la velocidad y extensión del proceso de absorción. Hasta el momento, el BCS solamente es aplicable a productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, absorbidos a través del tracto intestinal.

El concepto detrás del BCS es que, si dos productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo, presentan el mismo perfil de concentración-tiempo a lo largo de la

superficie de la membrana intestinal luego de su administración oral, entonces tendrán la misma velocidad y extensión de absorción. Dicho de otro modo, si dos productos farmacéuticos tienen el mismo perfil de disolución *in vivo* bajo las condiciones lumbales del tracto GI, presentarán la misma velocidad y extensión de absorción del principio activo. Estos principios generales asumen que en la formulación no están presentes otros componentes capaces de afectar la permeabilidad de la membrana y/o el tránsito GI. Si ese fuera el caso, entonces el estándar de disolución tendría que incluir las especificaciones para la disolución de aquellos componentes también.

Al combinar los parámetros de solubilidad y permeabilidad del principio activo con las características o comportamiento de disolución *in vitro* del producto farmacéutico, se tienen los tres factores mayores (*solubilidad, permeabilidad intestinal y velocidad de disolución*), que gobiernan la velocidad y extensión de la absorción de una droga a partir de una forma de dosificación oral de liberación inmediata (ver capítulo 5). Debe enfatizarse que el BCS considera exclusivamente propiedades intrínsecas del principio activo (solubilidad, permeabilidad intestinal) mientras que la velocidad de disolución es una característica del producto farmacéutico, es decir, del medicamento que vehiculiza al principio activo en cuestión.

Como se dijo anteriormente, todos los principios activos se pueden clasificar en una de cuatro categorías o clases acorde al BCS. Si bien las distintas agencias regulatorias difieren en el modo de clasificación (ver en la sección siguiente), las cuatro clases son:

Clase I: Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad

Los principios activos altamente solubles y altamente permeables no presentan dificultades para su absorción, y el único paso limitante para dicha absorción es la disolución de la droga a partir de la forma farmacéutica. Para las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que se disuelven muy rápidamente, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y por lo tanto no es esperable una correlación con la velocidad de disolución.

Por formas farmacéuticas que *se disuelven muy rápidamente* entendemos aquellas que logran un 85% (sobre el valor declarado) de principio activo disuelto en un tiempo menor a 15 minutos. Este requerimiento se basa en que, en ayunas, el tiempo de vaciamiento gástrico se encuentra comprendido entre 5 y 22 minutos, con un promedio general de 12 a 22 minutos para un volumen administrado de 50 y 200 ml, respectivamente. Por lo tanto, si el fármaco se encuentra totalmente disuelto antes de los 15 minutos se garantiza la BE entre formulaciones ya que la absorción se vuelve independiente de factores relacionados a las mismas. Por el contrario, sólo en aquellos casos en que la velocidad de disolución sea menor que el tiempo de vaciamiento gástrico se podrán obtener IVIVC para medicamentos que contengan fármacos de esta categoría.

Clase II /2: Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad

Para esta clase de drogas el perfil de disolución debe ser claramente reproducible y definido, en este caso la disolución *in vivo* del principio activo es el paso que controla la velocidad de absorción y la misma es usualmente más lenta que para las drogas de clase I / 1. Debido a la variación del contenido *luminal* intestinal y de la membrana intestinal a lo largo del intestino, y dado que el principio activo, por sus características, tendrá un mayor tiempo de residencia en el mismo, el perfil de disolución determinará el perfil de concentración a lo largo del intestino por un tiempo mucho mayor y por ende, la absorción tendrá lugar durante un período de tiempo más prolongado. En consecuencia el perfil de disolución debe ser determinado por lo menos con 4 – 6 puntos de tiempo y con al menos el 85 % disuelto del principio activo sobre valor declarado a los diferentes pHs fisiológicos. Las condiciones del medio de disolución (capacidad buffer, pH, fuerza iónica, volumen) deben reflejar la situación *in vivo*, por lo tanto puede considerarse la adición de surfactantes al mismo (para reflejar, por ejemplo, el efecto tensioactivo que las sales biliares presentes en la luz intestinal podrían tener sobre la solubilidad del ingrediente activo). Para los principios activos que pertenecen a esta clase, puede esperarse que los mismos tengan una absorción variable, debido a las numerosas variables de la formulación y variables *in vivo*, las cuales pueden afectar el perfil de disolución. La metodología y medios de disolución que permitan reflejar los procesos que controlan la disolución *in vivo* son de gran importancia en este caso, siempre y cuando se establezcan buenas correlaciones *in vitro* - *in vivo*. Para las drogas pertenecientes a esta clase, una fuerte CIVIV puede establecerse entre los resultados de los ensayos de disolución y la velocidad de absorción *in vivo*. El establecimiento de la CIVIV y la capacidad resultante para discriminar entre formulaciones con diferentes biodisponibilidades dependerá de la eficiencia en el diseño de los Test *in vitro*. Es decir, para los principios activos de esta clase es especialmente importante que la metodología de disolución utilizada sea predictiva de la disolución *in vivo* (biopredictiva).

Clase III /3: Alta Solubilidad – Baja Permeabilidad

Para esta clase de principios activos, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción. El perfil de disolución debe estar bien definido, la especificación para la disolución de las drogas de clase 1 / I es aplicable para las formas de dosificación de liberación inmediata en las cuales el ingreso del principio activo al intestino es controlado por la velocidad de vaciamiento gástrico. Para esta clase de principios activos, tanto la velocidad como la extensión de la absorción puede ser altamente variable, pero si la disolución es muy rápida (85 % disuelto del principio activo sobre valor declarado en menos de 15 minutos), la variación sería debido a la variación del tránsito gastrointestinal, contenido *luminal* y permeabilidad de la membrana, más que debido a factores relacionados con la forma de dosificación. En este caso como se

describió anteriormente la absorción (permeabilidad) es la determinante de la velocidad, es muy improbable que exista CIVIV con la velocidad de disolución.

Clase IV /4: Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

Esta clase de principios activos presenta problemas significativos tanto para su liberación como para su absorción por vía oral. El número de principios activos que pertenecen a esta clase depende de los límites precisos utilizados para la clasificación de la solubilidad y permeabilidad, como se verá en la sección siguiente. Las IVIVC son limitadas o no esperadas.

Clase I / 1 Alta Solubilidad Alta Permeabilidad	Clase II / 2 Baja Solubilidad Alta Permeabilidad
Clase III / 3 Alta Solubilidad Baja Permeabilidad	Clase IV / 4 Baja Solubilidad Baja Permeabilidad

Figura 8.4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).

Biexenciones y marco regulatorio

Las bioexenciones se implementan por primera vez en el año 2000, cuando la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos (FDA, *Food and Drug Administration*) emite el documento *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*, en el cual se establecen los requisitos para eximir de estudios de BE *in vivo* a las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que contienen principios activos pertenecientes a la Clase 1 del BCS, *siempre que los ingredientes inactivos utilizados en la forma de dosificación no afecten significativamente la absorción del principio activo*.

Con posterioridad, el concepto de bioexención fue adoptado por numerosos países, el nuestro entre ellos (en la Disposición 758 del año 2009 de la *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT*). Existen sutiles pero significativas diferencias en cuanto a los requisitos para solicitar una bioexención entre las diferentes autoridades regulatorias a nivel mundial (por ejemplo, en la definición de qué es un principio

activo de alta solubilidad o alta permeabilidad según distintas agencias regulatorias, definición que determina la pertenencia del fármaco a una u otra clase y por lo tanto, la posibilidad o imposibilidad de solicitar la bioexención). A continuación se describen los requisitos de solubilidad, permeabilidad y disolución adoptados tanto por la OMS como por las principales agencias regulatorias de medicamentos. Se analizan comparativamente las reglamentaciones emitidas por:

- La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Technical Report 937, Annex 7 (2006)
- La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE UU (*FDA, Food and Drug Administration*), en la guía Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (2000)
- La Agencia Europea de Medicamentos (*EMA, European Medicines Agency*), en su documento Guideline on The Investigation of Bioequivalence (2010)
- La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, Argentina), en la Disposición 758/2009: Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata

Métodos recomendados para la determinación de solubilidad, permeabilidad y disolución *in vitro*

Solubilidad

Según la FDA, una droga será considerada altamente soluble cuando la *mayor potencia de dosis* logra solubilizarse en 250 ml (o menos) de medio acuoso en el rango de pH 1 – 7.5. El perfil de solubilidad vs. pH debe incluir los puntos pH = 1; 7.5; pKa; pKa + 1 y pKa - 1, con 3 replicados del dato de solubilidad a cada uno de ellos.

La OMS, por su parte, considera que un principio activo puede ser considerado altamente soluble cuando la *mayor dosis recomendada* (si el principio activo forma parte de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS) o la *mayor potencia de dosis* disponible en el mercado como forma sólida de dosificación oral (si no aparece en la lista antes mencionada) es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en el rango de pH 1.2 – 6.8.

La agencia de medicamentos europea (EMA) establece que un ingrediente activo es altamente soluble si la *mayor dosis única administrada* como formulación de liberación inmediata es completamente soluble en 250 ml de buffer dentro del rango de pH 1 – 6.8. Se debe determinar la solubilidad al menos a tres valores de pH dentro de este rango (preferiblemente a pH 1.2, 4.5 y 6.8) y también a pH = pKa (si $1 < pKa < 6.8$).

En nuestro país, la *dosis más alta* debe ser soluble en 250 ml (o menos) de medio acuoso en el rango de pH 1.2-6.8.

En este punto debe destacarse que la mayor dosis que puede ser administrada (bajo el amparo de los estudios clínicos correspondientes) no siempre se corresponde con la mayor

dosis comercializada, pudiendo ser ocasionalmente ésta menor a aquella. Por otra parte, la mayor dosis comercializada también podría diferir en distintos países.

En todos los casos, el pH de la solución debe ser verificado antes y después de la adición del principio activo al buffer, y los valores de solubilidad a cada pH deben determinarse a 37 ± 1 °C. El método más común para determinar la solubilidad se conoce como método del frasco agitado (o shake – flask), el cual consiste en colocar la droga sólida en el medio a ensayar, todo en un recipiente de vidrio con tapa, en agitación a 37 ± 1 °C durante el tiempo necesario para lograr la saturación.

Permeabilidad

La permeabilidad del principio activo puede ser determinada en sujetos humanos utilizando el método de balance de masa, biodisponibilidad absoluta o perfusión intestinal. Otros métodos recomendados, que no involucran sujetos humanos, incluyen la perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en un modelo animal adecuado (ej. rata), y/o métodos de permeabilidad *in vitro* utilizando tejido intestinal extirpado o monocapas de cultivos de células epiteliales perfectamente caracterizadas (ej. Caco2) utilizando un método validado con principios activos de permeabilidad conocida.

Una vez determinada la permeabilidad, se considera que el principio activo es altamente permeable cuando la extensión de la absorción en humanos es mayor o igual al 85% (OMS, EMA y ANMAT) o 90% (FDA) de la dosis administrada, basada en la determinación del balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

La OMS y la EMA, sin embargo, establecen que la absorción es considerada completa (y por lo tanto, la permeabilidad elevada) cuando se demuestra que se produce en una extensión $\geq 85\%$, y se *justifica mediante investigaciones confiables en humanos*. Es importante destacar en este punto que la EMA no acepta estudios alternativos a los estudios en humanos para determinar la permeabilidad: solamente datos de estudios de biodisponibilidad absoluta o balance de masa serían apropiados para definir esta propiedad. Por su parte, la OMS, además de estos métodos, contempla como método alternativo estudios de perfusión intestinal en humanos y como métodos de soporte la perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en modelos animales o permeabilidad *in vitro* en monocapa de células Caco2. Por último, la FDA propone como métodos de referencia el balance de masa, biodisponibilidad absoluta y perfusión intestinal humana *in vivo*, y como métodos alternativos: perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en modelos animales, y estudios de permeabilidad *in vitro* en tejido extirpado o en monocapa celulares.

Disolución

Según FDA, un producto farmacéutico de liberación inmediata es considerado de *rápida disolución* cuando no menos del 85% de la cantidad declarada de la droga se disuelve dentro de los 30 min, utilizando el aparato I USP (canastillo) a 100 rpm (o el aparato II -paleta- a 50 rpm) en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: HCL 0.1 N o

Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; buffer pH 4.5 y buffer pH 6.8 o Fluido intestinal Simulado USP sin enzimas.

La EMA, por su parte, no contempla la categoría anterior sino que define otra, denominada de *muy rápida disolución*, para aquellos medicamentos que logran disolver más del 85% de la cantidad declarada del activo en 15 min, bajo las mismas condiciones experimentales.

Finalmente, tanto la OMS como nuestro país consideran dos categorías: medicamentos de *muy rápida disolución*, cuando se disuelve no menos del 85% de la cantidad declarada del principio activo en 15 min, o de *rápida disolución*, lo hace en 30 min, en ambos casos utilizando el aparato paleta a 75 rpm (o canastillo a 100 rpm) y un volumen de 900 ml o menos de los siguientes medios: solución pH 1.2; buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8.

Similitud de los perfiles de disolución

Si bien existen muchos métodos aplicables a la comparación de perfiles de disolución, la metodología actualmente recomendada por la mayoría de las agencias regulatorias consiste en el cálculo del factor de similitud f_2 (Ecuación 3), el cual es un método independiente del modelo (es decir, no hace falta ajustar los datos experimentales de disolución a un modelo o ecuación matemática).

Para poder aplicar el f_2 , deben cumplirse las siguientes condiciones:

- Los perfiles de disolución de los productos a comparar deben realizarse en las mismas condiciones, con iguales tiempos de muestreo;
- Los intervalos de toma de muestra deben ser suficientes para poder caracterizar completamente el perfil de disolución (por ej. 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min);
- Debe evaluarse un mínimo de 12 unidades de dosificación de cada producto;
- El coeficiente de variación debe ser < 20% en el primer punto de tiempo incluido en el cálculo, y < 10% en los tiempos subsiguientes;
- Un solo tiempo de muestreo debe ser considerado luego de que el producto comparador alcanzó el 85% de disolución.
- Contemplando las dos condiciones anteriores, debe existir un mínimo de tres tiempos de muestreo (excluido el cero) disponibles para el cálculo.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=t_1}^{t_n} (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (8.2)$$

En la ecuación 8.2, R y T corresponden al porcentaje acumulado de droga disuelta del producto comparador o de referencia y del producto similar o test, respectivamente, a cada intervalo de tiempo, mientras que n representan el número de puntos considerados para el cálculo.

Dos perfiles de disolución se consideran similares si el valor del f_2 entre ellos resulta igual o mayor 50 (el valor máximo posible es 100). Cuando los productos R y T presentan muy rápida disolución (85% de la concentración declarada del pa se disuelve en 15 min), no es necesario realizar la comparación f_2 .

Evaluación de los excipientes

Deberá demostrarse que cada excipiente presente en el producto similar está bien caracterizado y no alteran la motilidad GI u otros procesos capaces de modificar la absorción del principio activo. Esta demostración puede ser documentada con la siguiente información:

- El excipiente está presente en el producto comparador o en numerosos productos farmacéuticos que contienen el mismo ingrediente activo y que ya han sido autorizados para su comercialización.
- El excipiente está presente en el producto test en una cantidad similar al producto comparador, o en una cantidad típicamente utilizada para este tipo de forma de dosificación (consultar en www.fda.gov/cder/iig/iigfaqWEB.htm y/o www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm)

Análisis del riesgo en las bioexenciones

El objetivo del análisis del riesgo de bioinequivalencia, es reducir el mismo a un nivel clínicamente aceptable. Una ecuación que permite el cálculo del riesgo de manera cualitativa es la descrita recientemente por Kubbinga y Cols. (2013).

$$\text{Riesgo} = \text{probabilidad} \times \text{severidad} \quad (8.3)$$

La probabilidad de que un paciente pueda estar expuesto a un producto bioinequivalente está afectada por la incidencia de producir un producto bioinequivalente y la probabilidad de que esto no sea detectado antes de la aprobación del lote.

$$\text{Probabilidad} = \text{probabilidad de la incidencia} \times \text{probabilidad de la detección} \quad (8.4)$$

Incidencia: puede ser alta o baja, y describe la probabilidad de elaborar un producto que realmente sea bioinequivalente con el comparador. Los factores que pueden afectar la incidencia son: solubilidad y permeabilidad del principio activo (por ejemplo, la clase I BCS tiene probabilidad de incidencia baja, mientras que para clase IV la probabilidad de incidencia es alta), similitud de los perfiles de disolución, excipientes y características físicas de la droga, entre otros.

Probabilidad de la detección: es una medida de la capacidad para detectar (y rechazar) el producto bioinequivalente antes de su comercialización. Está asociada con la capacidad de la metodología de disolución *in vitro* para predecir la disolución *in vivo*: a mayor capacidad biopredictiva, mayor probabilidad de detección (mayores exigencias de biopredicción son necesarias para activos de clase II BCS respecto a los de clase I y III).

Combinando las ecuaciones 8.3 y 8.4 resulta:

Riesgo: probabilidad de la incidencia x probabilidad de la detección x severidad (8.5)

La severidad, se refiere al impacto potencial de la exposición del paciente a un producto bioinequivalente. Para disminuir la severidad se deben evitar las bioexenciones de productos conteniendo fármacos de estrecho rango terapéutico y medicamentos de uso crítico.

Por lo tanto, y a partir de lo descrito anteriormente, para disminuir el riesgo a un nivel aceptable deberemos incrementar la probabilidad de detección, disminuir la incidencia y disminuir la severidad. Solamente cuando el riesgo es aceptable, puede solicitarse una bioexención basada en el BCS.

La Tabla 1 a continuación presenta de forma resumida las características de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata que actualmente pueden ser consideradas para bioexenciones de acuerdo a las diferentes autoridades regulatorias y/o la OMS. En recientes reuniones vinculadas al tema de bioexenciones se ha informado que la FDA prevé armonizar sus criterios de solubilidad, permeabilidad y disolución a lo descrito en la OMS, extendiendo las bioexenciones a principios activos pertenecientes a la clase 3 BCS. También se prevé que la OMS retirará la extensión a los fármacos pertenecientes a la clase 2 BCS, ácidos débiles.

Condiciones necesarias que deben cumplirse para calificar para las bioexenciones basadas en el BCS

Para solicitar una bioexención basada en el BCS se debe considerar:

- La solubilidad y permeabilidad del principio activo,
- La similitud de los perfiles de disolución entre el producto test y el de referencia en los medios indicados o aceptados por cada Autoridad Regulatoria u OMS de acuerdo a lo descrito anteriormente.
- El riesgo de una incorrecta decisión de bioexención en términos del índice terapéutico y/o las indicaciones clínicas del principio activo
- La existencia de evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad o bioinequivalencia relacionados con el principio activo.
- La existencia de evidencia previa que sugiera la posibilidad de que factores de manufactura puedan afectar la BD del principio activo (polimorfismo, excipientes y/o procesos farmacéuticos)

Las diferentes Agencias Regulatorias descritas y la OMS, no permiten la aplicación de las bioexenciones para los fármacos de estrecho margen terapéutico (FEMT). La solubilidad y permeabilidad del principio activo debe evaluarse de acuerdo a lo descrito en el punto anterior.

Tabla 8.1: Resumen de las condiciones para las Bioexenciones basadas en el BCS. Abreviaturas: FCS (fluido gástrico simulado); FIS (fluido intestinal simulado); FA (farmacopea argentina); LI (liberación inmediata); PK (farmacocinética); BA (biodisponibilidad); Pa (principio activo); FEMT (fármacos de estrecho margen terapéutico).

	ANMAT		OMS			EMA		FDA
Formulación								
Pa clase	Clase I/1	Clase III/3	Clase I/1	Clase II/2	Clase III/3	Clase I/1	Clase III/3	Clase I/1
Excipientes (del producto Test y Ref)	Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cualitativamente los mismos	Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cuali y cuantitativamente los mismos	Debe demostrarse que los excipientes están bien caracterizados para su uso en productos conteniendo el pa en cuestión, y que los mismos no generan diferencias con respecto a los procesos que afectan la absorción, o que puedan conducir interacciones que alteran la PK del pa			Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cualitativamente los mismos	Los excipientes que pueden afectar la BA deben ser cuali y cuantitativamente los mismos	Sólo excipientes actualmente aprobados por FDA para formas sólidas orales de LI, no permite grandes cantidades de excipientes
Pa tipo	No para FEMT		No para FEMT ni “medicamentos de uso crítico”			No para FEMT		No para FEMT ni productos de absorción en la cavidad oral
Disolución de la formulación	Muy rápida o rápida disolución	Muy rápida disolución	Rápida disolución	Relación Dosis/Solubilidad \leq 250 mL a pH 6.8, y rápida disolución a pH 6.8	Muy rápida disolución	Muy rápida y rápida disolución	Muy rápida disolución	Rápida disolución
Ensayo de disolución <i>in vitro</i> comparativo								
Medios para ensayo de disolución	Buffer pH 1.2; 4.5 y 6.8 o FIS sin enzimas - FA 7 Ed. Vol. 1		pH 1.2; 4.5 y 6.8			Buffer pH 1.0 1.2; 4.5 FGS y 6.8 o FIS sin surfactantes ni enzimas. Farmacopea Europea.		Buffer pH 1.0 1.2; 4.5 FGS y 6.8 o FIS sin surfactantes ni enzimas
Decisión de equivalencia								
Criterio de aceptación	Similitud según factor f_2 ($50 < f_2 < 100$)		Similitud según factor f_2 u otro método estadístico apropiado que provea el mismo criterio para la aceptación (máxima diferencia entre perfiles 10%)			Similitud según factor f_2 u otro método estadístico apropiado (estadísticamente validado y satisfactoriamente justificado).		Similitud según factor f_2 ($50 < f_2 < 100$)

Algunas limitaciones de los estudios de Bioequivalencia

Si bien los estudios de Bioequivalencia brindan seguridad al paciente en situaciones de sustitución de medicamentos similares, debe señalarse que aún los estudios de Bioequivalencia *in vivo* poseen algunas limitaciones en función de las cuales conviene que el profesional farmacéutico actúe con precaución cuando el producto sustituido es de alto riesgo sanitario. Algunas de las limitaciones aludidas son:

- Se asume el principio de transitividad en relación a los resultados de los estudios de BE. Cada producto similar es comparado con el producto de referencia y luego, si dos productos de fuentes múltiples se comportan de manera similar al de referencia en relación a su biodisponibilidad, se asume que también son bioequivalentes entre sí pese a que no han demostrado realmente tal BE de manera directa.
- En los estudios de BE se compara un único lote del producto test con un único lote del producto de referencia. En rigor de verdad, se demuestra la BE de los lotes comparados y se asume que los laboratorios productores vigilarán que no haya grandes desviaciones inter-lote con respecto a otros lotes de los productos.
- Como se describió, en los estudios de BE *in vivo* participan, frecuentemente, voluntarios sanos. No obstante, en la mayoría de los casos los resultados del estudio se aplicarán a pacientes, es decir, individuos no sanos que podrían comportarse de manera particular en relación a la biodisponibilidad del producto. En otras palabras, la muestra de voluntarios no es necesariamente representativa de la población a la que se aplicarán los resultados y conclusiones del estudio. Algo similar puede decirse en relación a los criterios de inclusión y exclusión de participantes del estudio de BE. Por ejemplo, el producto comparado podría administrarse a pacientes cuya edad se encuentre fuera del rango etario contemplado para los participantes del estudio, tales como pacientes pediátricos o adultos mayores que se excluyen por razones bioéticas o técnicas.
- En los estudios de BE más habituales se compara la biodisponibilidad media de los productos comparados (se construye un intervalo de confianza alrededor de la media geométrica de la razón de los parámetros farmacocinéticos de exposición). Podría ocurrir, sin embargo, que los productos bioequivalentes tomando un criterio de biodisponibilidad media no lo sean si se utilizara un criterio de biodisponibilidad individual.

Por todas estas razones, se aconseja particular precaución cuando se sustituyan productos de alto riesgo sanitario, aún con el aval de un estudio de BE *in vivo*. Idealmente, el paciente debería estar advertido de los potenciales riesgos de la sustitución y el profesional médico informado de la sustitución para acentuar la vigilancia/monitoreo del paciente en los días posteriores al intercambio de medicamentos.

Bibliografía

- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R. A. (1995). "Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability". *Pharm Res*, 12(3), 413-420.
- Cook, J. A., Davit, B. M., Polli, J. (2010) "Impact of Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers". *Mol Pharm*, 7(5), 1539-1544.
- Emani, J. (2006). "In vitro–In vivo Correlations: From Theory to Applications". *J. Pharm Sci* , 9(2), 31-51.
- Gómez, S. (2013). "Uniformidad de Unidades de Dosificación". Cap. 11. *Análisis Farmacéutico*. En línea. Disponible en:
<sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/32503/Documento_completo.pdf?sequence=3>
- Kubbinga, M., Langguth, P., Barends, D. (2013). "Risk analysis in bioequivalence and biowaiver decisions". *Biopharm Drug Dispos*, 34, (pp. 254-261).
- Yu, L.; Amidon, G. L., Polli, J., Zhao, H., Mehta, M., Conner, D., Shah, V., Lesko, L., Chen, M., Lee, V., Hussain, A. S. (2002). "Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaivers Extensions". *Pharm Res*, 19 (7), 921-925.

Procesos biofarmacéuticos : su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia / Alan Talevi ... [et al.] ; coordinación general de Alan Talevi ; Quiroga, Pablo ; María E. Ruíz. - 1a ed adaptada. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2016.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-950-34-1312-8

1. Farmacia. I. Talevi, Alan II. Talevi, Alan , coord. III. Quiroga, Pablo, , coord. IV. Ruíz, María E., coord.
CDD 615.1

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina
+54 221 427 3992 / 427 4898
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2016
ISBN 978-950-34-1312-8
© 2016 - Edulp

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA