



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO:
IMPLEMENTACIÓN DE BIOEXENCIONES BASADAS EN
LA CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE LOS
FÁRMACOS

Autor: Pablo Rodríguez Pinto

Tutor: María Sofía Elisa Negro Álvarez

Convocatoria: 19 de febrero de 2019

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS	4
METODOLOGÍA.....	4
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
1.- Metodología para la determinación de la solubilidad, permeabilidad y disolución de los fármacos.....	6
1.1- Metodología para la determinación de la solubilidad según la FDA y la EMA.....	6
1.2.- Metodología para la determinación de la permeabilidad según la FDA y la EMA	7
1.3.- Determinación de las características de disolución según la FDA y la EMA.....	8
2.- Relación entre el SCB y las correlaciones in vitro-in vivo (CIVIV).....	9
3.- Bioexenciones de fármacos de clase III	12
4.- Consideraciones adicionales para solicitar una bioexención según la FDA... 13	
4.1.- Excipientes	13
4.2.- Profármacos.....	14
4.3.- Combinación de fármacos de clase I o clase III o combinación de ambos	14
4.4.- Excepciones.....	14
5.- Diferencias regulatorias de las bioexenciones entre la FDA, EMA y OMS ... 15	
6.- Aplicaciones reglamentarias e impacto de las bioexenciones basadas en el SCB.....	17
6.1.- Aplicaciones reglamentarias de las bioexenciones	17
6.2.- Impacto de las bioexenciones basadas en el SCB.....	18
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	19

RESUMEN

Los estudios de bioequivalencia (BE) permiten, mediante estudios en humanos, demostrar la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos. Con el objetivo de evitar problemas tanto éticos como económicos, se recurre a la utilización de estudios *in vitro* en determinados medicamentos, para otorgar exenciones de los estudios de BE. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) sirve para clasificar los fármacos según la solubilidad y la permeabilidad, y permite establecer, según sus características, correlaciones *in vivo-in vitro*, de modo que junto con las características de la disolución, se permiten establecer las bioexenciones. Se pueden otorgar bioexenciones a los fármacos de clase I y clase III, aunque para últimos se deben estudiar caso a caso, debido a su baja permeabilidad. Las agencias reguladoras poseen una buena convergencia con respecto a los requisitos para la solicitud de la bioexención y la clasificación de los fármacos, aunque sigue habiendo pequeñas discrepancias. Con las bioexenciones basadas en el SCB, se busca la reducción de los ensayos en humanos y de los costes económicos en la producción de medicamentos genéricos.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

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. Estos medicamentos deben demostrar su BE con el innovador, mediante estudios en voluntarios sanos, conllevando problemas éticos y un alto coste económico (Baena y Ponce D'León, 2006).

Dos medicamentos se consideran bioequivalentes, cuando ambos alcanzan la circulación sistémica de forma similar y, de modo que la eficacia y la seguridad serían iguales. Para ello se van a utilizar los estudios de BE *in vivo*, en los cuales se deben demostrar la biodisponibilidad (BDP) en velocidad (velocidad de absorción) y magnitud, donde en esta última se tiene en cuenta tanto el grado de absorción como el efecto del primer paso intestinal y hepático (Huayanay-Falconi, 2012).

Según la EMA (EMA, 2018), en los estudios de BE *in vivo*, se requieren diferentes parámetros farmacocinéticos fundamentales para la evaluación de la velocidad y el acceso del fármaco a la circulación sistémica, como el AUC (área bajo la curva de concentración/tiempo), el $C_{m\acute{a}x}$ (concentración máxima) y el $t_{m\acute{a}x}$ (tiempo al que se alcanza la concentración máxima).

Por todo lo anterior, se comenzó una búsqueda de alternativas con las que poder sustituir los estudios *in vivo* por estudios *in vitro*. Con todo esto, fue en 1995 cuando el Profesor Gordon Amidon y colaboradores, propusieron el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que daba la posibilidad de sustituir los estudios *in vivo* por estudios *in vitro*, denominados como bioexenciones, para determinados fármacos que cumpliesen una serie de condiciones establecidas (Amidon y col, 1995).

El SCB es un enfoque científico basado en las características de la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal del fármaco, siendo capaz de poder clasificarlos en cuatro clases

(EMA, 2018). Esta clasificación afectará a fármacos se aplica a formas farmacéuticas solidas de liberación inmediata (LI).

Las bioexenciones se basan en estudios *in vitro*, que consisten en la comparación de perfiles de disolución entre el medicamento a comparar y el innovador. Este método va a tener ventajas, como su menor variabilidad, mejor control, es más rápido y barato, y además evita los estudios en voluntarios sanos, evitando problemas relacionados con las reacciones adversas del medicamento (Saavedra y col, 2011).

OBJETIVOS

Dada la gran importancia que poseen los estudios de BE, tanto para los medicamentos genéricos como para la extensión de las líneas farmacéuticas de medicamentos innovadores; y con el fin de reducir los estudios de BE *in vivo*, debido a todos los problemas antes mencionados; el objetivo será buscar los enfoques de las bioexenciones basadas en el SCB, al igual que en qué casos se pueden establecer, y que impacto y aplicaciones pueden llevar consigo.

METODOLOGÍA

Para la realización del trabajo, se buscó diferentes fuentes bibliográficas, con el fin de encontrar puntos clave que nos permitan conocer todo acerca de las bioexenciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica.

Para la obtención y selección de la información a utilizar, se llevó a cabo una serie de pasos. En primer lugar, se obtuvo la información principal sobretodo de las guías de las agencias reguladoras: FDA (Food and Drug Adminsitration), EMA (Agencia Europea del medicamento y OMS (Organización Mundial de la Salud). Estas guías se buscaron en las páginas web de las respectivas agencias, introduciendo palabras clave como “Biopharmaceutics Classification System” y “Biowaiver”. Con estas bases, se fundamentan puntos importantes de los métodos de clasificación de los fármacos, aspectos en la determinación de las características biofarmacéuticas de los fármacos y aspectos adicionales y regulatorios.

En segundo lugar, se buscó en Google académico mediante las palabras en español: “Bioexenciones basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)” y también “Bioequivalencia de medicamentos”. Gracias a esto su pudo encontrar artículos importantes para la fundamentación del trabajo.

Finalmente, tras sentar las bases del trabajo, y conocer los puntos a desarrollar, se buscaron artículos para complementar la información obtenida de los artículos anteriores. Para ello se buscaron diferentes artículos en la base de datos PubMed, introduciendo palabras clave como: “Impact of biowaivers”, “BCS Biowaivers” y “BCS Class III”. Así se pudieron encontrar artículos que fundamentan datos e información sobre apartados clave como las bioexenciones de clase III, el impacto de las bioexenciones y las diferencias y similitudes regulatorias entre las agencias reguladoras. Además de utilizar esa base de datos, se obtuvieron algunos artículos mediante la búsqueda de internet, de palabras como “Correlation *in vivo-in vitro*” o “BCS Class III”; encontrando artículos

complementarios a los puntos que hablan sobre la relación del SCB con las correlaciones *in vivo-in vitro* y las bioexenciones en clase III.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El proceso de absorción oral de un medicamento es complejo, debido a que hay muchos factores que influyen en dicho proceso. Se puede afirmar, que para que se produzca la absorción oral el fármaco se tiene que liberar de la forma farmacéutica, disolverse y pasar a través de la membrana intestinal, donde influye la permeabilidad de éste. Todos estos procesos se verán influidos por aspectos fisiológicos (sitio de absorción, vaciamiento intestinal, etc.) como por aspectos farmacocinéticos; por lo que finalmente tendrán efectos directos sobre la velocidad y grado de absorción del fármaco (*Lipka y Amidon, 1999*).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), publicado por Amidon y colaboradores en 1995 (*Amidon y col, 1995*), es un marco científico para clasificar los fármacos de acuerdo a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Al combinarse con la disolución y el análisis de los excipientes, el SCB tendrá en cuenta estos cuatro factores, que gobiernan la velocidad y grado de absorción del principio activo desde el producto (*FDA, 2017*). Según el SCB, los fármacos se pueden agrupar en 4 clases:

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

Tabla I: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de los fármacos (*FDA, 2017*)

Con el fin de clasificar los fármacos según las clases del SCB, se deben conocer los límites, tanto para la solubilidad como para la permeabilidad. Estos están establecidos en las diferentes guías de la FDA (*FDA, 2017*) y EMA (*EMA, 2018*) y en el anexo 7 del informe 992 de la OMS (*WHO, 2015*):

- a) **Solubilidad:** se considera de alta solubilidad, cuando el fármaco en su dosis más alta es soluble en 250mL o menos de un medio acuoso en un rango de pHs comprendido entre 1,2 a 7,5 según la FDA, y de 1,2 a 6,8, según la OMS y la EMA.
- b) **Permeabilidad:** se clasifica como altamente permeable, si la cantidad absorbida en humanos es superior al 85%, según la OMS y la EMA, y 90%, según la FDA.

A partir de esta clasificación, se pudo establecer que para algunos medicamentos, los estudios de BE *in vivo* podrían ser sustituidos por estudios de BE *in vitro* (*Huayanay-Falconi, 2012*).

Al igual que en los anteriores casos se deben conocer los límites definidos para la disolución, con el fin de poder establecer futuras correlaciones requeridas entre el comportamiento *in vivo* y el comportamiento *in vitro* (Baena y Ponce D'León, 2008). Así, los medicamentos pueden clasificarse según la OMS (WHO, 2015) en:

- a) 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 minutos, a pH 1,2; 4,5 y 6,8; en las condiciones establecidas.
- b) Medicamento de disolución rápida: se considera tal, sino menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 30 minutos, a pH 1,2; 4,5 y 6,8; en las condiciones establecidas.

En resumen, debemos de definir cuáles son los factores limitantes del proceso de absorción de cada medicamento, para poder definir en qué casos se permite la bioexención de los estudios *in vivo* (Lipka y Amidon, 1999).

1.- Metodología para la determinación de la solubilidad, permeabilidad y disolución de los fármacos

Con el fin de poder determinar la clase biofarmacéutica del fármaco (conociendo previamente los límites), nos vamos a centrar en los métodos para la determinación de la solubilidad, permeabilidad y cinética de disolución del fármaco según las guías de la EMA (EMA, 2018) y la FDA (FDA, 2017).

1.1- Metodología para la determinación de la solubilidad según la FDA (FDA, 2017) y la EMA (EMA, 2018)

Uno de los objetivos del SCB es determinar la solubilidad en equilibrio de un principio activo bajo condiciones fisiológicas de pH, para lo cual se deberá determinar la solubilidad en función del pH del principio activo en estudio, en un medio acuoso de ≥ 250 ml a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en pH comprendidos entre 1,2-6,8 durante 24 horas, utilizando un método de agitación en matraz.

Para la determinación de la solubilidad, se deben seleccionar las condiciones de pH considerando las características de ionización del principio activo en estudio, incluyendo: $\text{pH}=\text{pK}_a$, $\text{pH}=\text{pK}_a+1$, $\text{pH}=\text{pK}_a-1$, y a pH=1,2; 4,5 y 6,8. Se recomienda un mínimo de 3 determinaciones de la solubilidad por cada condición de pH. Dependiendo de la variabilidad del estudio, pueden ser necesarias determinaciones adicionales para una estimación más confiable de la solubilidad, y así poder definir con mayor precisión el perfil de solubilidad.

El pH para cada solución de prueba debe medirse después de la adición del fármaco y al final del estudio para garantizar que la medición se realice bajo el pH establecido.

Además se debe demostrar la estabilidad del fármaco en los medios de solubilidad. De modo que en los casos en los que el fármaco no es estable (una degradación mayor del 10%) la solubilidad no se puede determinar, y por lo tanto, el fármaco no se puede clasificar, ni se podrá aplicar la bioexención.

1.2.- Metodología para la determinación de la permeabilidad según la FDA (FDA, 2017) y la EMA (EMA, 2018)

Según las guías de la FDA (FDA, 2017) y la EMA (EMA, 2018) existen varios métodos para la determinación de la permeabilidad tanto *in vivo* (sujetos humanos o animales) o *in vitro*. Es suficiente la utilización de un solo método cuando la BDP absoluta es del 85% o más, o cuando se recupera en la orina el 85% o más, del fármaco administrado.

A) Estudios farmacocinéticas en el hombre.

- *Estudios de balance de masa:* se utilizan isótopos estables o un principio activo marcado radioactivamente (no es de elección).
- *Estudios de BDP absoluta:* se utiliza la determinación de la BDP oral usando la administración intravenosa como referencia. Cuando la BDP absoluta es del 85% o más, no hace falta datos adicionales para documentar la estabilidad en el tracto gastrointestinal.

B) Métodos de permeabilidad intestinal.

Para la determinación de la permeabilidad intestinal se utiliza:

- Estudios de perfusión intestinal *in vivo* en seres humanos o *in situ* en modelos animales apropiados.
- Estudios de permeabilidad *in vitro* en tejidos intestinales extirpados humanos o animales, y en monocapas de células epiteliales, como las células Caco-2.

Para los fármacos transportados pasivamente resultan adecuados tanto los modelos *in vivo*, como los modelos *in vitro*, pero la baja permeabilidad de algunos fármacos podría deberse a la expulsión de estos por los transportadores de membrana como la glucoproteína de eflujo P (P-gp).

Por lo tanto, para evitar fallos de clasificación de la permeabilidad, se debería caracterizar la expresión de los sistemas de transporte, utilizando principios activos modelo o sustratos de estos en concentraciones que no saturan el sistema de transporte, mediante técnicas como estudios de transporte bidireccional, que muestran una mayor velocidad de transporte en el sentido basolateral-apical en comparación con el sentido apical-basolateral.

Para aplicar el SCB, se puede suponer un transporte pasivo, cuando se cumple una de las siguientes condiciones:

- Se demuestra una relación proporcional entre la dosis y los valores del área bajo la curva (AUC) en humanos.
- Cuando la permeabilidad se puede demostrar en un modelo animal *in situ*, con una concentración inicial de fármaco conocida en el fluido de perfusión utilizado.
- Cuando la permeabilidad se puede demostrar mediante un método *in vitro*, o mediante un método de cultivo celular *in vitro* adecuado que expresa transportadores de flujo conocidos.

Para demostrar la idoneidad del método de determinación se deberán emplear dos patrones internos: uno de baja permeabilidad y otro de alta permeabilidad; que deberán ser elegidos basándose en la compatibilidad con el fármaco en estudio.

Según la FDA (FDA, 2017), al igual que los estudios farmacocinéticos, estos métodos de perfusión intestinal *in vitro* e *in vivo* se utilizarán como primera opción; mientras que la EMA (EMA, 2018), a estos últimos los considera métodos de apoyo a los estudios farmacocinéticos.

C) Inestabilidad en el sistema gastrointestinal

Algunos métodos para determinar la cantidad absorbida de un fármaco no tienen en cuenta el alcance de su degradación intestinal, antes de ingresar a la membrana del intestino. Incluso se puede producir la retención del fármaco en la membrana intestinal. Por lo tanto, se deberá documentar la estabilidad del fármaco en el sistema gastrointestinal usando fluidos gastrointestinales de modelos animales apropiados y/o fluidos simulados.

Una degradación significativa (>5%) podría sugerir una posible inestabilidad.

1.3.- Determinación de las características de disolución según la FDA (FDA, 2017) y la EMA (EMA, 2018)

Para la bioexención de un estudio de BE basado en el SCB, tanto la formulación de prueba como el de referencia, deben exhibir características de disolución *in vitro* muy rápidas o rápidas, dependiendo del SCB a la que pertenezcan. Adicionalmente, podrá ser requerido que ambas formulaciones presenten perfiles de disolución similares.

Las pruebas de disolución según la FDA deben llevarse a cabo en aparatos de paletas o cestillos a 100 rpm o de 50 rpm, utilizando 500 ml (≤ 900 ml según la EMA (EMA, 2018)) de tres tampones: un fluido gástrico simulado sin enzimas de pH 1,2; un tampón de pH 4,5; y un fluido intestinal simulado de pH 6,8 (FDA, 2017).

Se deben evaluar un mínimo de 12 unidades de prueba y de referencia para cada dosis para respaldar la solicitud de bioexención. Las muestras deben recogerse en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución completo.

Además para la aprobación de la solicitud de la bioexención, los perfiles de disolución deben de ser similares. Para la comparación de los perfiles de disolución, se utiliza el factor de similitud (f_2):

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

El f_2 se trata de una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre las dos curvas; donde n es el número de puntos en el tiempo, R_t es el valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t , y T_t es el valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t .

La evaluación del f_2 se basa en las siguientes condiciones:

- a) Se deben incluir un mínimo de 3 puntos de tiempo (además del 0).
- b) Los tiempos de muestreo para cada formulación deben ser los mismos.
- c) Debe obtenerse 12 valores para cada formulación en cada tiempo.
- d) No debe haber más de un valor medio correspondiente a una cantidad disuelta mayor del 85% para cada formulación.
- e) El coeficiente de variación no debe ser más del 20% en los puntos de tiempo iniciales, y no debe ser más del 10% en otros puntos de tiempo.

Por lo tanto, dos perfiles de disolución se consideran similares cuando el valor de f_2 es ≥ 50 . 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.

2.- Relación entre el SCB y las correlaciones in vitro-in vivo (CIVIV)

Tras clasificar el fármaco según las propiedades establecidas por SCB, se va a evaluar la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones requeridas. Por lo tanto, según sea el factor limitante que determine el proceso de absorción, permitirá relacionar la SCB con el establecimiento de las correlaciones *in vitro-in vivo* (CIVIV) (Baena y Ponce D'León, 2008).

Las correlaciones *in vitro-in vivo* (CIVIV) se pueden definir de dos maneras diferentes (Saavedra y col, 2011):

- a) Según la FDA: se trata de un modelo matemático predictivo que describe la relación entre las propiedades *in vitro* de una forma farmacéutica oral (suele ser la fracción disuelta (Fd)) y la respuesta *in vivo* correspondiente (fracción absorbida (Fa)).
- b) Según la USP (Farmacopea de Estados Unidos): se trata del establecimiento cuantitativo de una relación entre una propiedad biológica ($C_{m\acute{a}x}$ y/o el AUC) producida por la forma farmacéutica oral, y la propiedad fisicoquímica (perfil de disolución).

Estas CIVIV requieren que la velocidad de disolución sea el paso limitante del proceso de absorción. La aplicación de dichas correlaciones permiten la sustitución de los estudios de BE *in vivo* por las bioexenciones *in vitro*.

En definitiva, los objetivos de la CIVIV son (Nain y Gupta, 2013):

- a) Determinación de las correlaciones entre los datos obtenidos *in vitro* y el rendimiento *in vivo*.
- b) Determinación de las diferencias entre los productos de referencia y de prueba en los datos obtenidos *in vitro* y el rendimiento *in vivo* de ambos.
- c) Comparación de la disolución de un mismo producto, obtenido utilizando diferentes métodos de disolución.
- d) Evaluación de la variabilidad de los datos de disolución y BDP entre y dentro de los productos.

Utilizando la fracción disuelta (F_d) como variable *in vitro* y la fracción absorbida (F_a), como la variable *in vivo* al mismo tiempo; se han conseguido definir diferentes niveles de correlación (Nain y Gupta, 2013):

- **Correlación Nivel A:** se trata del nivel más alto de correlación. Representa generalmente una correlación directa y lineal punto a punto entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de absorción *in vivo* (F_a). Se realiza una comparación de la fracción absorbida *in vivo*, respecto a la fracción disuelta *in vitro*, pudiendo servir una disolución *in vitro* como un sustituto para el rendimiento *in vivo*.
- **Correlación Nivel B:** este nivel utiliza los principios del análisis de momentos estadísticos. En este nivel, el tiempo de disolución *in vitro* (TMD-vitro) se compara con el tiempo medio de residencia *in vivo* (TMR) o el tiempo medio de disolución *in vivo* (TMD-vivo). Esta correlación no refleja de manera única la curva real de plasma *in vivo*, debido a que curvas diferentes *in vivo* que producen TMR similares. En este caso, no se considera una correlación punto a punto, debido a lo anterior. Por todo esto, la correlación de nivel B tiene un uso muy limitado en el contexto regulatorio.
- **Correlación Nivel C:** establece una relación de un punto único entre un parámetro de disolución *in vitro* ($t_{50\%}$) y un parámetro farmacocinético (AUC, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$). Este nivel no refleja de forma completa la curva de concentración plasmática. Por ello, tan solo son útiles para las primeras etapas del desarrollo de la formulación piloto o junto a las de nivel B, para mejorar las formulaciones.
- **Correlación Nivel C múltiple:** múltiples niveles de correlación C extienden el punto de nivel C solitario, relacionando varios parámetros farmacocinéticos de interés con la cantidad de fármaco disuelto en varios puntos temporales del perfil de disolución. De esta manera, si se puede utilizar para justificar una bioexención, siempre que la correlación se haya establecido en todo el perfil de disolución con uno o más parámetros farmacocinéticos de interés.

Tras conocer los diferentes niveles de correlación, para cada clase del SCB se pueden esperar unas series de correlaciones, resumidas en la siguiente tabla II (Baena y Ponce D'León, 2008).

Clase	Correlación CIVIV esperada
I	CIVIV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada* o no puede existir.
II	CIVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad <i>in vivo</i> , exceptuando casos en que la dosis sea muy elevada.
III	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y la CIVIV es limitada* o no por la etapa de disolución
IV	La CIVIV es limitada*, o simplemente no puede existir

*Una correlación limitada significa que la velocidad de disolución, mientras no esté controlada, puede ser similar a la velocidad de absorción y el grado de la correlación dependerá de las velocidades relativas.

Tabla II: CIVIV esperadas para productos en base al SCB (Baena y Ponce D'León, 2008)

- **Clase I (Alta solubilidad/Alta permeabilidad)**: el principio activo se absorbe bien, por lo que el paso limitante de la velocidad de absorción es la velocidad de disolución. Pero cuando la disolución es muy rápida, estará controlada por la velocidad de vaciamiento gástrico. Controlando la velocidad de disolución es posible obtener CIVIV de nivel A.
- **Clase II (Baja solubilidad/Alta permeabilidad)**: en esta clase la velocidad de absorción es mayor que la de disolución, siendo esta última el paso limitante (exceptuando de medicamentos con dosis muy elevadas). La absorción es menor que en los de clase I, debido a que su perfil de disolución es más lento, porque se mantiene durante un tiempo más prolongado en contacto con las membranas intestinales, influyendo en su perfil de concentración a lo largo del intestino. Los perfiles obtenidos son más dependientes del tipo de formulación y de las condiciones in vivo, siendo los incidentes a la hora de obtener la correlación. En definitiva, es posible obtener CIVIV lineales de nivel A, con medios biorrelevantes.
- **Clase III (Alta solubilidad/Baja permeabilidad)**: para esta clase, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción. La velocidad y grado de absorción son variables, pero si la disolución es rápida, esta fluctuación se deberá a la variabilidad en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, es posible una CIVIV según la velocidad de disolución.
- **Clase IV (Baja solubilidad/Baja permeabilidad)**: presentan problemas significativos para una liberación oral efectiva, por lo que difícilmente se pueden obtener CIVIV.

Tras ser clasificado el fármaco en el SCB, se pueden acceder a una bioexención dependiendo de lo anteriormente explicado. En la actualidad, según lo establecido en el anexo 7 del informe 992 de la OMS, se pueden solicitar bioexención en los siguientes casos (*WHO, 2015*):

- a) **Fármacos de Clase I**: en los casos en los que el producto a comparar y el innovador posean una rápida disolución, se requerirá la similitud de los perfiles de disolución, mientras que si se disuelven muy rápidamente, no sería necesaria dicha comparación.
- b) **Fármacos de Clase III**: siempre y cuando la velocidad de disolución del medicamento (tanto del comparador como del comparado) sea muy rápida. Hay que considerar la influencia de los excipientes.

En 2006, en el anexo 7 de la OMS, si se daba la posibilidad a la bioexención a fármacos ácidos débiles de clase II, pero actualmente no se considera aceptable (*Kanfer, 2015*).

3.- Bioexenciones de fármacos de clase III

El enfoque de la SCB se puede usar con el fin de justificar las bioexenciones para sustancias farmacológicas altamente solubles y altamente permeables (Clase I) en las formas orales sólidas de liberación inmediatas que exhiben una rápida disolución *in vitro* (Stavchansky, 2008). Pero en 2007, la AAPS (American Association of Pharmaceutical Scientists) se empezó a discutir el hecho de obtener bioexenciones para fármacos de la clase III.

La clase III incluye sustancias farmacológicas de alta solubilidad y baja permeabilidad, indicando que la permeabilidad intestinal es el paso limitante que controla la velocidad de absorción oral. Esto implica que la cinética de absorción en el tracto gastrointestinal (TGI), se podría controlar mediante las propiedades biofarmacéuticas y fisiológicas, siempre que los excipientes no afecten mucho a la permeabilidad intestinal.

Por ello, según unos estudios realizados por Rege y colaboradores (Rege y col, 2001), en los cuales realizaron estudios *in vitro* en cultivos de células Caco-2, con el fin de determinar el efecto de diferentes excipientes; algunos excipientes si influyeron en la permeabilidad del fármaco. Algunos ejemplos:

- El laurilsulfato sódico influyó en casi todos los fármacos probados.
- El Tween 80 aumentó la significativamente la permeabilidad en dirección apical basolateral de la furosemida, cimetidina e hidroclortiazida, presumiblemente al inhibir su salida activa, sin afectar la permeabilidad del manitol.
- El docolato sódico aumentó moderadamente la permeabilidad de la cimetidina.

Además, los excipientes pueden tener efecto en la funcionalidad e interconectividad de la membrana intestinal, de modo que se deben establecer relaciones dosis-excipientes-respuesta para comprender el impacto en la translocación del soluto de un lado a otro de la membrana, ayudando a prevenir problemas en la seguridad y eficacia. Por ello es recomendable que los excipientes sean los mismos que los del producto innovador (Stavchansky, 2008).

Otro problema de las bioexenciones de los fármacos de clase III, está relacionado con la disolución *in vitro*. Esto se debe a los problemas que aparecen por las interacciones soluto-disolvente, y su influencia en la solubilidad del fármaco. Por ello, el disolvente es muy importante a la hora de analizar dichas bioexenciones.

En base a lo anterior, se realizaron diferentes estudios sobre el efecto del disolvente en la absorción del fármaco y concluyeron, que incluso cuando los fármacos se disolvían en el tracto gastrointestinal (TGI) sin problemas, transportándose fácilmente al intestino delgado, las propiedades del disolvente afectarían a la absorción. En definitiva, se vuelve a sugerir que se deberían usar los mismos excipientes que la formulación innovadora (Stavchansky, 2008).

Según un artículo publicado por H. Blume y B. Schug (Blume and Schug, 1999), en el cual se intenta responder a la pregunta de qué si los fármacos de clase III son buenos candidatos para una bioexención, se llega a la conclusión de que estos tipos de fármacos deben ser estudiados caso a caso. Esto quiere decir aparte de explicar todo lo anterior, se debe explicar por qué poseen esta baja permeabilidad. Y es que estos fármacos pueden tener pequeñas ventanas de absorción o gradientes a lo largo del TGI, que al unirse con excipientes que aceleran el tránsito gastrointestinal, provocan un menor tiempo en la zona

de mayor absorción, como el sorbitol, que disminuye el grado de absorción de la ranitidina.

También los efectos antigénicos o perjudiciales producidos por los excipientes, deben tenerse en cuenta debido a que dichas alteraciones en las microvellosidades intestinales pueden afectar de forma significativa la absorción del fármaco. Se incluyen por otra parte, las reacciones de hipersensibilidad inmediata frente a antígenos lumenales, que producen cambios en la absorción del fármaco (*Stavchansky, 2008*).

Por último, cabe destacar que en 2005, Wu y Benet (*Wu y Benet, 2005*), propusieron un nuevo Sistema de Clasificación Biofarmacéutica basado en la disposición del fármaco (BDDCS). Según el artículo, los fármacos que presentaban altas tasas de permeabilidad intestinal (cuando el fármaco era metabolizado en $\geq 70\%$), su principal vía de eliminación era a través del metabolismo; mientras que los fármacos con bajas tasas de permeabilidad intestinal (cuando el fármaco era metabolizado en $< 70\%$), se eliminaban principalmente de forma inalterada por la orina y la bilis. Se llegó a la conclusión, de que este sistema de clasificación podría servir para la determinación de la disposición de los fármacos, así como para la predicción de las interacciones entre los medicamentos. Fue en 2008, cuando Benet y col. (*Benet y col, 2008*) publicaron un artículo en cual, se recomendaría a las diferentes agencias la utilización del BDDCS como método alternativo, cuando el fármaco se metabolice $\geq 90\%$, ya sea fármacos de clase I o clase III.

En resumen, las bioexenciones de fármacos clase III deben cumplir una serie de condiciones:

- a) Deben realizarse cuidadosamente, y caso por caso de forma individual
- b) Se deben estudiar la diferente composición de excipientes, aunque los fármacos a comparar posean iguales perfiles de disolución. Se recomienda utilizar los mismos excipientes que el original.
- c) Debemos estudiar cómo afecta tanto el fármaco como los excipientes a la permeabilidad intestinal.

4.- Consideraciones adicionales para solicitar una bioexención según la FDA (FDA, 2017)

4.1.- Excipientes

Con el fin de complementar la información anterior, se va a explicar el efecto adicional de los excipientes sobre los fármacos de clases I y III, debido a que estos pueden afectar a la absorción.

A) Fármacos de clase I (Alta solubilidad/Alta permeabilidad)

En general, el uso de excipientes aprobados en fármacos de clase I, no afectarán a la velocidad o el grado de absorción., ya que la disolución es rápida. No obstante, se debe especificar la función prevista del excipiente, y además, cuando incluyan nuevos excipientes o en cantidades elevadas, se debería documentar la ausencia de impacto en la BDP. Esto es importante, debido a que ciertas cantidades excesivas de ciertos excipientes, como surfactantes y edulcorantes pueden ser problemáticos.

B) Fármacos de clase III (Alta solubilidad/Baja permeabilidad)

Al contrario que en los de clase I, los de clase III deben contener los mismos excipientes que el producto innovador, debido a lo anteriormente explicado. En definitiva, debe ser cualitativamente igual y cuantitativamente muy similar al producto innovador, permitiendo las siguientes diferencias:

- Cambios en el grado técnico de un excipiente.
- Cambios en los excipientes, expresados como % (p/p) de la formulación total menor o igual a diferentes rangos de porcentaje. Ejemplos: diluyente ($\pm 10\%$), almidón como desintegrante ($\pm 6\%$), estearato de calcio o magnesio ($\pm 0.5\%$). El efecto aditivo de todos los cambios de excipientes no debe ser superior al 10%.

4.2.- Profármacos

La permeabilidad de los profármacos depende del mecanismo y del sitio de conversión del fármaco:

- a) Cuando la conversión de profármaco a fármaco se produce después del paso a través de la membrana intestinal, se mide la permeabilidad del profármaco.
- b) Cuando la conversión se produce antes del paso a través de la membrana intestinal, se mide la permeabilidad del fármaco.

4.3.- Combinación de fármacos de clase I o clase III o combinación de ambos

- A) Si todos los principios activos son de clase I: las bioexenciones son aplicables en combinaciones de principios activos de clase I, siempre y cuando no haya interacciones farmacocinéticas entre ellos y que los excipientes cumplan las consideraciones anteriormente descritas. De lo contrario, se requerirían pruebas de BE *in vivo*.
- B) Si los principios activos son de clase III o son una combinación de clases I y III: las bioexenciones serán aplicables siempre que los excipientes cumplan las consideraciones descritas anteriormente.
- C) Combinación de principios activos de clase I o III, con otros de otra clase: las bioexenciones no son aplicables.

4.4.- Excepciones

- A) Fármacos de índice terapéutico estrecho: no se aplican debido a la relación crítica entre la dosis y el efecto clínico (digoxina, litio, teofilina, etc...)
- B) Fármacos diseñados para una absorción en la cavidad bucal: tanto para comprimidos sublinguales como bucales. Además que tampoco se aplican a comprimidos de desintegración oral, excepto en casos en los que se puede descartar la absorción en la cavidad oral.
- C) Debemos tener en cuenta que la bioexención solo será aplicable cuando fármaco del producto de prueba y el innovador son idénticos, es decir, no es aplicable cuando fármaco de prueba es una sal, éster, isómero o mezcla de isómeros diferentes al innovador en cuestión.

5.- Diferencias regulatorias de las bioexenciones entre la FDA, EMA y OMS (Davitt y col, 2016)

Las agencias reguladoras han reconocido que para algunos productos farmacéuticos, la relación BDP/BE puede ser evidente por sí misma y, como tal, utilizarse como medio para renunciar a los estudios *in vivo* en determinadas circunstancias. El uso de estas bioexenciones evitan ensayos innecesarios en humanos y facilita el acceso de a los medicamentos en las agencias reguladoras de Estados Unidos (FDA), Europa (EMA) y a nivel mundial (OMS/WHO).

Por ello, las agencias deberán garantizar la calidad, seguridad y eficacia de todos los medicamentos que aprueban para su comercialización, y por lo tanto, se buscará una mayor armonización internacional entre las agencias, con el fin de diseñar una estrategia regulatoria que satisfaga a todo el mundo.

El enfoque en el cual las agencias han conseguido una gran armonización internacional, es la aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que sirve como una herramienta para la solicitud de las bioexenciones, de ahí su gran importancia.

El SCB tendrá un papel fundamental en la demostración de la BE entre dos formulaciones, siendo un requisito esencial en la aprobación de los medicamentos genéricos, en el desarrollo de nuevos medicamentos (se demuestra la BE entre el medicamento comercializado y el medicamento sometido a ensayos clínicos de seguridad y eficacia (Fase III)) y para cambios de escala o cambios post-aprobación de medicamentos comercializados.

En el aspecto regulatorio, las primeras guías que fomentaron el uso de las bioexenciones para los fármacos de clase I, fueron las emitidas por la FDA en 2000, y por la EMA en 2001. Más tarde, la OMS y la EMA publicaron pautas para la concesión de bioexenciones para fármacos de clase I y III. En su momento la OMS también consideró algunos fármacos ácidos débiles de clase II, pero actualmente solo se otorga a los de clase I y III (Kanfer, 2015). En 2015, la FDA amplió las bioexenciones a las de clase III y además creo una nueva guía con recomendaciones para las pruebas de disolución *in vitro* y los criterios de especificación de los fármacos de clase I y III. Actualmente, muchos mercados emergentes están basándose más en las directrices específicas de la OMS.

Todo esto nos indica que el SCB actualmente está ampliamente establecido. Sin embargo, aunque se han logrado grandes avances en la armonización entre las principales agencias, existen varias diferencias entre ellos. Esto conlleva el gran desafío, tanto para las industrias farmacéuticas como para las agencias, de conseguir un registro global de los medicamentos.

En la siguiente tabla (Tabla III), vamos a resumir las principales similitudes y diferencias en los criterios para las bioexenciones basadas en el SCB entre la FDA (FDA, 2017), EMA (EMA, 2018) y OMS (WHO, 2015), considerando los fármacos de clase I y III:

Criterios	Parámetros	FDA	EMA	OMS	
Comparación de formulaciones de referencia o riesgo	Tipo	Fármacos orales de liberación inmediata y alternativas o equivalentes farmacéuticos			
	Exclusión	Cualquier producto diseñado para su absorción bucal y medicamentos de índice terapéutico estrecho			
	Excipientes aceptables	Clase I	Se debe especificar la función prevista de los excipientes, su composición deber ser cualitativamente y cuantitativamente muy similar		
		Clase III	La composición debe ser cualitativamente y cuantitativamente muy similar		
	Principio activo	No se admiten las diferentes ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómero, complejos o derivados. El sitio de conversión del profármaco deber ser discutido			
Condiciones de solubilidad	pH	Dentro del rango 1-6.8; pH=pKa, pH=pKa+1 y pKa-1; y a pH 1,2; 4,5 y 6,8			
	Método	Agitación en matraz u otro método justificado utilizando un volumen de ≥ 250 ml a $37 \pm 1^\circ\text{C}$			
	Unidad estudiada	Mayor concentración	Dosis terapéutica más alta		
	Tiempo de medición	Antes y después de la adición del ingrediente activo			
Evaluación de la permeabilidad	Primera opción	Se usan estudios <i>in vivo</i> en animales, y también en células Caco-2 (excepto para fármacos que no se absorban por un mecanismo pasivo)	Se considera alta permeabilidad si la fracción absorbida (Fa) en el humano es $\geq 85\%$. Se prefiere los estudios de balance de masa (se debe discutir la estabilidad gastrointestinal) o los de BDP absoluta en humanos		
	Opciones de apoyo	Estudios de permeabilidad <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> publicados en la literatura científica	Investigaciones sobre permeabilidad <i>in vitro</i>	Perfusión <i>in vivo</i> o <i>in situ</i> en modelos animales o <i>in vitro</i> utilizando una monocapa de células intestinales.	
Evaluación de la disolución	Tipo de disolución	Para una disolución rápida, debe disolverse $\geq 85\%$ en 30 minutos (para clase I). Para disolución muy rápida, debe disolverse $\geq 85\%$ en 15 minutos (para clase III)			
	Aparato	Cestillo a 100 rpm (USP I) o paletas a 50 rpm (USP II) o 75 rpm, si está justificado	Canasta a 100 rpm o paletas a 50 rpm	Cestillo a 100 rpm o paletas a 75 rpm	
	Volumen	500 ml	≤ 900 ml		
	Material utilizado	Se utilizan 3 tampones (1.2, 4.5 y 6.8). No se utilizan surfactantes ni solventes orgánicos. Solo se utilizan enzimas en casos de capsulas de gelatina.			

Tabla III: Similitudes y diferencias en los criterios entre FDA, EMA y OMS

Como hemos podido observar en la tabla III, las tres agencias están razonablemente de acuerdo con la clasificación de los fármacos en base al SCB, y su aplicación en la concesión de bioexenciones tanto para los fármacos de clase I como los de clase III. Sin embargo, quedan algunas diferencias notables:

- Establecimiento de la alta solubilidad: la FDA usa la mayor concentración a saturar para establecer la solubilidad, mientras que las otras dos, usan la dosis terapéutica más alta.
- Establecimiento de la alta permeabilidad: la FDA considera métodos de primera elección a los modelos animales *in vivo* y los métodos *in vitro* (Caco-2), solo para fármacos de absorción pasiva; mientras que las otras dos solo las consideran como métodos de apoyo.

- Establecimiento la disolución: la FDA usa 500 ml de volumen, mientras que las otras dos se refieren a un volumen ≤ 900 ml.

En definitiva, aunque siga habiendo diferencias entre, sobretudo la FDA con la EMA y OMS debido a su actitud más restrictiva, se están dando grandes avances para una armonización global entre las tres agencias reguladoras.

6.- Aplicaciones reglamentarias e impacto de las bioexenciones basadas en el SCB

6.1.- Aplicaciones reglamentarias de las bioexenciones

Según la guía de la EMA (EMA, 2018), de acuerdo con la normativa vigente, las bioexenciones basadas en el SCB van a usarse para demostrar la BE, por ejemplo, entre medicamentos en ensayos clínicos de fase III y los comercializados, para extensiones de línea de medicamentos innovadores (siempre con la misma forma farmacéutica), en aplicaciones para medicamentos genéricos; y para cambios posteriores a la aprobación. Además, para otorgar una bioexención para diferentes dosis, de un fármaco deben estar en la misma forma farmacéutica y existir la misma proporción de la dosis del producto a comparar.

Centrándonos en las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata clasificadas en el SCB, según la guía publicada por la FDA (FDA, 2017), hay varias situaciones en las cuales se pueden aplicar dichas bioexenciones:

A) Solicitud de Nuevo Medicamento en Investigación (Investigational New Drug, IND) y solicitud un Nuevo Medicamento (New Drug Application, NDA)

Las pruebas de determinación de la BDP *in vivo* establecen el rendimiento *in vivo* de la formulación que se encuentra sometida a ensayos clínicos de seguridad y eficacia, durante el periodo de solicitud de un IND. Una vez establecida la BDP, las bioexenciones de los estudios de BE posteriores pueden ser aplicables a medicamentos que se van a comercializar, cuando se producen cambios en los componentes, composición y/o el método de fabricación de la formulación del ensayo clínico, siempre que estas presenten una disolución rápida o muy rápida, tengan perfiles de disolución *in vitro* similares, y que cumplan los criterios biofarmacéuticos de los fármacos de clase I y III. Toda la información relacionada con la BDP debe ir incluida en la solicitud de un NDA e IND. Los datos obtenidos durante el periodo de solicitud del IND, formarán parte de la solicitud del NDA, siempre que sean medicamentos o fármacos similares.

Las bioexenciones pueden ser aplicables a alternativas farmacéuticas que incluyen otras formas de dosificación oral (polvos) si se justifica adecuadamente.

B) Solicitud de nuevo medicamento abreviada (Abbreviated New Drug Application, ANDA)

En este tipo, las bioexenciones son apropiadas para medicamentos genéricos orales de liberación inmediata que cumplan los criterios de clase I o III. El producto de

prueba debe exhibir perfiles de disolución similares al producto de referencia, siendo equivalentes terapéuticos.

C) Solicitudes adicionales de NDA/ANDA

Para solicitar bioexenciones para cambios posteriores a la aprobación de un producto de disolución rápida de clase I o III, deben de seguir teniendo la disolución rápida y poseer similares perfiles de disolución.

6.2.- Impacto de las bioexenciones basadas en el SCB (Cook y col, 2010)

En 2010, Jack Cook y colaboradores (Cook y col, 2010) publicaron un estudio sobre el impacto (sobretudo económico) de las bioexenciones basadas en el SCB. Estas bioexenciones evitan los ensayos innecesarios en humanos y disminuye el coste de producción del medicamento, permitiendo la aparición de equivalentes terapéuticos o genéricos.

El objetivo del estudio se basó en estimación del impacto económico de las bioexenciones basadas en el SCB tanto de la clase I como de la clase III, considerando diferentes aspectos tales como; la distribución de los medicamentos en el SCB, el número de estudios de BE *in vivo* realizados durante un periodo de 5 años (2004-2008) y los efectos sobre los medicamentos altamente variables (HVD), caracterizados por una variabilidad dentro del sujeto en la $C_{m\acute{a}x}$ o AUC del $\geq 30\%$.

Aunque el enfoque principal del estudio era la estimación del impacto económico, se aclara que uno de los puntos más importantes de las bioexenciones, es que las pruebas *in vitro* son en muchas ocasiones mejores que las pruebas *in vivo* en la determinación de la BE de los medicamentos, no solo por la evaluación más rápida del rendimiento del medicamento, sino también porque evita problemas de tipo ético.

Anteriormente, gracias a un estudio realizado por Cook y Bockbrader (Cook y Bockbrader, 2002), se pudo tener una idea previa del impacto de las bioexenciones. Este estudio comenzó en 1998, y se consideraron solo bioexenciones de los fármacos de clase I. Fue a partir de 2002, cuando se comenzó a considerar también aquellos fármacos de clase III, que se caracterizasen por una rápida disolución.

Volviendo al estudio realizado por Cook y colaboradores (Cook y col, 2010), entre las variables incluidas en el estudio destacan la frecuencia y distribución de los fármacos de clase I y III, y el impacto económico de ambos, considerando el dinero invertido tanto en las pruebas *in vitro* como *in vivo*, como el tiempo en realizar dichas pruebas. Además dentro de ambas clases, se consideraron la distribución porcentual de los fármacos altamente variables (HDV).

Los resultados indican:

- a) Distribución porcentual de las clases I y III: el 33% de los fármacos eran de clase I, de los cuales el 26% eran no HVD y el 7% eran HVD; mientras que el 30% eran fármacos de clase III, de los cuales el 27% eran no HVD y el 3% eran HVD. Esto quiere decir, que el 63% de los fármacos pueden ser objeto de exención, y por lo tanto, de una mejora de las prestaciones económicas y éticas.

- b) **Impacto económico:** se puede ahorrar alrededor de 66 a 76 millones de dólares cada año en costes de estudios clínicos si a todos los fármacos de clase I se les otorgaran bioexenciones. Si todos los fármacos de clase III también se les otorgasen bioexenciones, se obtendrían ahorros directos adicionales de 62 a 71 millones de dólares.

En resumen, el SCB se emplea con el fin de proporcionar bioexenciones para medicamentos nuevos y genéricos tanto de clase I como clase III. La concesión de bioexenciones basadas en el SCB, evitan la realización de ensayos innecesarios en humanos, reduce la carga regulatoria y proporciona alivio económico, al tiempo que mantiene el alto nivel de salud pública para la equivalencia terapéutica.

CONCLUSIONES

1. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) considera a la solubilidad y la permeabilidad como factores limitantes del proceso de absorción oral, con el fin de establecer correlaciones entre los estudios *in vivo* y los estudios *in vitro*.
2. Las bioexenciones basadas en el SCB son aplicables a productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, en los que el fármaco posee una alta solubilidad, acompañada por una alta permeabilidad (Clase I), como por una baja permeabilidad (Clase III), siempre presenten una disolución *in vitro* rápida o muy rápida (en el caso de los de clase III).
3. Las bioexenciones para medicamentos con fármacos de clase III, se deben de realizar de forma individual. Se recomienda no cambiar la composición tanto cualitativa como cuantitativa de los excipientes en relación al medicamento innovador, por su gran influencia en la permeabilidad.
4. La FDA, EMA y OMS muestran actualmente buena convergencia en general, aunque es la FDA la que todavía difiere un poco en los límites de alta solubilidad, permeabilidad y disolución a establecer.
5. Las bioexenciones tienen una gran importancia debido a su aplicación en la demostración de la BE de medicamentos genéricos, medicamentos en investigación clínica, extensiones de línea de medicamentos innovadores y en cambios posteriores a la aprobación en medicamentos comercializados.
6. Las bioexenciones permiten reducir de manera considerable los ensayos en humanos, evitando problemas éticos; y disminuye considerablemente el coste económico, tanto de los estudios como del coste final del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. Pharm. Res. 1995; 12(3): 413-420. Disponible en: https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/41443/11095_2004_Article_306840.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Baena Y, Ponce D'León LF. 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. 2008; 37(1): 18-32. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v37n1/v37n1a02>

Benet LZ, Amidon GL, Barends DM, Lennernäs H, Polli JE, Shah VP, Stavchansky SA, Yu LX. The use of BDDCS in Classifying the Permeability of Marketed Drugs. *Pharm. Res.* 2008; 52(3): 483–488. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580995/pdf/nihms46447.pdf>

Blume HH, Schug BS. The Biopharmaceutics Classification System (BCS): Class III drugs – better candidates for BA/BE waiver?. *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999; 9: 117–121. Disponible en: <http://pharmachitchat.com/wp-content/uploads/2015/06/1-s2-0-s0928098799000767-main.pdf>

Cook JA, Bockbrader HN. An industrial implementation of the biopharmaceutics classification system. *Dissolut. Technol.* 2002; 9(1): 6-9. Disponible en:
http://www.dissolutiontech.com/DTresour/0502art/DTMay02_art1.htm

Cook JA, Davit BM, Polli JE. Impact of Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers. *Mol. Pharm.* 2010; 7(5): 1539-1544. Disponible en:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12.%09Cook%2C+J.A.%2C+et+al.+\(2010\).+Impact+of+Biopharmaceutics+Classification+Systembased+Biowaivers%2C+Mol+Pharm.+7\(5\)%3A+1539-1544](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12.%09Cook%2C+J.A.%2C+et+al.+(2010).+Impact+of+Biopharmaceutics+Classification+Systembased+Biowaivers%2C+Mol+Pharm.+7(5)%3A+1539-1544)

Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot JM. BCS Biowaivers: Similarities and differences among EMA, FDA and WHO requirements. *AAPS J.* 2016; 18 (3). Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256598/pdf/12248_2016_Article_9877.pdf

European Medicines Agency (EMA). Guideline on Biopharmaceutics Classification System based biowaivers. International Council for Harmonisation (ICH) of technical requirements for pharmaceuticals for human use. 6 August 2018. Disponible en:
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/M9EWG_DraftGuideline_Step2_2018_0606.pdf

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). USA; December 2017. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>

Huayanay-Falconi L. Bioequivalencia en medicamentos. *Rev. Med. Hered.* 2012; 23(4): 221-222. Disponible en:
<http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/841/807>

Kanfer I. AAPS Open Forum Report: Proposals for regulatory harmonization of a global BCS framework: Challenges and opportunities. *Dissolut. Technol.* 2015; 22(1): 58-65. Disponible en:
http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201505Articles/DT201505_A08.pdf

Lipka E, Amidon GL. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *J. Control Release.* 1999; 62 (1): 41-49. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016836599900022X?via%3Dihub>

Nain S, Gupta M. In-vitro in-vivo correlation definition, levels, scaling, application. Int.Sci. Press.India. 2013; 4(2): 63-74. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/259533017_In-Vitro_In-Vivo_Correlation-Definition_Levels_Scaling_Application

Rege BD, Yu LX, Hussain AS, Polli JE. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs. J.Pharm. Sci. 2001; 90 (11): 1776-17786. Disponible en: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(16\)30866-8/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(16)30866-8/fulltext)

Saavedra I, Iturriaga V, Ávila L, Quiñones L. Estudios de bioexención (*in vitro*) para establecer equivalencia de medicamentos. Cuad. Méd. Soc.(Chile). 2011; 51(2): 66-79. Disponible en: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf?sequence=1

Stavchansky SA. 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). AAPS J. 2008; 10(2): 300-305. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2751380/>

World Health Organization (WHO). Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO technical report series. 2015; N° 992 Annex 7: 130-184. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf

Wu CY and Benet LZ. Predicting drug disposition *via* application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. Pharm. Res. 2005; 22 (1): 11-23. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11095-004-9004-4>