



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
TRABAJO FIN DE GRADO

BIOEXENCIONES

Autor: Rafael Subirán Adrados

Tutor: M^a Sofía Elisa Negro Álvarez

Convocatoria: Febrero 2018

Tabla de contenido

Resumen	2
Introducción y Antecedentes	3
1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).....	3
2. Biodisponibilidad y Bioequivalencia	4
3. Medicamentos genéricos	5
4. Bioexenciones.....	6
5. Agencias reguladoras.....	7
6. Avances	8
Objetivos.....	9
Metodología.....	9
Resultados y Discusión.....	9
1. Procedimiento bioexención	9
2. Otras agencias.....	13
3. Últimos avances en bioexención y posibles aplicaciones	16
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20

Resumen

La autorización de medicamentos genéricos mediante el proceso de bioexención es ya algo común hoy en día, aunque aún está limitada a aquellas formulaciones que cumplen unos requisitos muy estrictos. Solo se puede llevar a cabo en Europa, Japón, EE. UU. y Canadá, que además son los líderes en desarrollo farmacéutico. La OMS también publica regularmente guías, donde analiza el proceso de bioexención y aporta una serie de recomendaciones sobre los ensayos a realizar. La forma de afrontar éstos varía con el marco jurídico de los diferentes países, debido a los distintos criterios y requisitos exigidos. La bioexención de medicamentos tiene numerosas ventajas, entre las que se encuentran la disminución de costes, la reducción de ensayos en humanos o la aceleración de la comercialización. La evolución del proceso es todavía un misterio, aunque existen numerosos estudios cuyo objetivo es demostrar que dicho procedimiento puede ser aplicable, o no, a otras formas farmacéuticas. Es importante recordar que la prioridad de todo producto farmacéutico es mantener unas garantías de calidad, seguridad y eficacia.

Introducción y Antecedentes

1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).

Cuando un medicamento es administrado, va a atravesar una serie de procesos en nuestro organismo, estudiados por la Farmacocinética y englobados en el término LADME: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción. Para el propósito de este trabajo solo vamos a comentar los dos primeros.

El medicamento llega al estómago, donde se empieza a disgregar y disolver en los contenidos de los fluidos gástricos. Lo primero que ocurre es la liberación del principio activo (p.a.) de la forma farmacéutica. Estamos trabajando con formas de liberación inmediata, por lo que el proceso de absorción va a ser el limitante en el paso a sangre.

A continuación, el vaciamiento gástrico determina la rapidez de acceso del fármaco al intestino, donde tendrá lugar la mayor parte de la absorción. El pH es un factor limitante ya que, si nuestro principio activo es una sal, deberá ser soluble al pH del intestino delgado (5-7), porque si se encuentra ionizado no se puede absorber. Al llegar al duodeno, un % importante de fármaco se absorbe por difusión pasiva a través de la membrana lipídica. El proceso de absorción está limitado por dos factores, la solubilidad y la permeabilidad, en los que se fundamenta la clasificación BCS.

El sistema de clasificación biofarmacéutico, BCS por sus siglas en inglés, fue desarrollado por Amidon et al. en 1995 ¹ tras determinar que los principales parámetros que controlan la fracción y cantidad de fármaco absorbido son la permeabilidad intestinal y la solubilidad del fármaco en el jugo gástrico. Este sistema se emplea en exclusiva para formas farmacéuticas de administración oral y liberación inmediata.

La clasificación BCS divide a los fármacos en categorías según su permeabilidad y solubilidad. Existen 4 clases:

- Clase I: Alta solubilidad y alta permeabilidad.
- Clase II: Baja solubilidad y alta permeabilidad.
- Clase III: Alta solubilidad y baja permeabilidad.
- Clase IV: Baja solubilidad y baja permeabilidad.

Para asignar un fármaco a una categoría se realizan ensayos de solubilidad, de permeabilidad y de disolución.

Los ensayos de solubilidad son sencillos, considerándose como altamente solubles a aquellos fármacos cuya máxima dosis terapéutica sea capaz de disolverse en un volumen de agua de 250 mL, en un rango de pH de 1-7,5 a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. El volumen es un estimado del utilizado en los ensayos de bioequivalencia, en el que se supone la administración del medicamento con un vaso de agua.²

Por el contrario, la permeabilidad no se mide de forma tan simple ni rutinaria. Se puede determinar mediante medidas directas del grado de transferencia de masa a través de la membrana intestinal, en estudios de permeabilidad “in vivo”, en el cual un fármaco se considera altamente permeable si la fracción absorbida es por lo menos un 90% de la dosis administrada, comparándolo con una determinación del equilibrio de masa. También se debe demostrar estabilidad gastrointestinal y el resultado se puede comparar con una dosis IV (biodisponibilidad 100%).³

En el ensayo de disolución, un fármaco se considera de rápida disolución cuando por lo menos un 85% de la dosis máxima terapéutica se disuelve en 30 minutos, usando equipos normalizados, como los USP (United States Pharmacopeia) USP1 100 rpm, o USP2 50 rpm, en un volumen de 500 mL o inferior en los siguientes medios:

- 1) HCl 0,1 N, o simulación de jugo gástrico USP, sin enzimas.
- 2) Tampón pH 4,5.
- 3) Tampón pH 6.8

Cuando un 85% o más del producto se disuelve en los primeros 15 minutos bajo estas condiciones, se clasifica como de disolución muy rápida.²

2. Biodisponibilidad y Bioequivalencia

La biodisponibilidad se define como la cantidad en relación a la dosis (fracción) y la velocidad a la que un fármaco alcanza, inalterado, circulación sistémica. La biodisponibilidad absoluta es una fracción comparativa en la que se toma como referencia la administración IV, que equivale a una biodisponibilidad del 100%. El área bajo la curva (AUC, 0 a infinito) nos permite calcular la biodisponibilidad.

La biodisponibilidad puede verse afectada, además de por los factores comentados, por el metabolismo presistémico, principalmente por el efecto de primer paso hepático, que es la metabolización parcial de un fármaco en el paso por el hígado antes de alcanzar circulación sistémica. Algunos ejemplos de p.a. con efectos de primer paso intensos son el propranolol, la lidocaína o la nitroglicerina.⁴

Bioequivalencia es el término farmacocinético utilizado para comparar la eficacia terapéutica de dos medicamentos similares. Dos medicamentos son bioequivalentes cuando son farmacéuticamente equivalentes (misma dosis y forma farmacéutica), y tienen una biodisponibilidad, en cantidad y velocidad, similar.

Para calcular la bioequivalencia, se emplea la biodisponibilidad relativa. Ésta se obtiene comparando la biodisponibilidad del medicamento en estudio, con un estándar establecido por el medicamento innovador o de referencia, normalmente determinado por una vía alternativa a la intravenosa.

Para determinar la bioequivalencia se usa la curva de concentración en plasma a lo largo del tiempo. Se recogen valores a diferentes tiempos y se realiza un análisis estadístico, normalmente mediante ANOVA, determinando la varianza residual.

Un medicamento es bioequivalente cuando, con un intervalo de confianza del 90%, las razones de las medias de los parámetros estudiados (AUC_{gen}/AUC_{ref} , de 0 a infinito) están dentro de los siguientes rangos. Existen dos reglas de decisión:

- Un medicamento es bioequivalente se encuentran dentro del $\pm 20\%$.
- Cuando se comparan los logs, es bioequivalente si se encuentra en el rango 0,80-1,25.⁴

3. Medicamentos genéricos

Un medicamento genérico es todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica que un medicamento de referencia o innovador. Además, su bioequivalencia ha tenido que ser demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata también se considerarán una misma forma

farmacéutica. Sin embargo, los excipientes, el nombre, apariencia y envasado pueden ser diferentes.

Otra condición es que el periodo de exclusividad del medicamento haya finalizado, lo que suele ser 10 años tras su fecha de primera autorización. De forma posterior, las compañías pueden recurrir a la ley de patentes, por la cual se puede obtener una protección más prolongada para nuevas indicaciones del medicamento. Mientras dure la patente, solo se pueden desarrollar genéricos del medicamento de referencia para indicaciones diferentes de las protegidas.

Precisamente porque el medicamento de referencia lleva años comercializado, se dispone de abundante información sobre la eficacia y seguridad de su principio activo. Por tanto, para su comercialización, los medicamentos genéricos no necesitan seguir el mismo procedimiento que el llevado a cabo por un medicamento innovador.

4. Bioexenciones

Algunos medicamentos genéricos pueden estar exentos de presentar estudios de biodisponibilidad “in vivo” ya que, por sus características, pueden demostrar bioequivalencia a través de otros métodos.

Estos medicamentos se comercializan por un procedimiento diferente, y se denominan bioexenciones. Una bioexención es la autorización de comercialización de una formulación oral basándose, única y estrictamente, en criterios de disolución, en sustitución de un estudio de bioequivalencia “in vivo”.

Basándose en el trabajo de Amidon et al. (1995)¹, la FDA presentó en el año 2000 las primeras guías para la exención de estudios de bioequivalencia “in vivo”, para las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata pertenecientes a la clase I del sistema BCS (alta solubilidad y alta permeabilidad). Esta iniciativa permitía demostrar la bioequivalencia mediante unos ensayos de disolución “in vitro”.⁵

Al principio, las bioexenciones eran usadas por los propios fabricantes de los medicamentos de referencia cuando necesitaban realizar cambios post-registro, o cambios de escala que no afectaban a la indicación de la formulación.

El riesgo de una discrepancia terapéutica por errores de bioequivalencia siempre existe al usar un medicamento genérico, incluso si se lleva a cabo un ensayo clínico completo. La

autorización de un medicamento por bioexención se realiza basándose en estadísticas y datos científicos representativos del producto.

5. Agencias reguladoras

La comercialización de medicamentos, sean genéricos o innovadores, está controlada por diversas organizaciones. Éstas son responsables de establecer los requisitos, analizar las solicitudes y autorizar la comercialización de los distintos productos farmacéuticos. Las principales son:

- FDA: “*Food and Drug Administration*”. La agencia americana, fundada en 1906 fue la primera agencia reguladora del medicamento.
- PMDA: “*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*”. En Japón, la última en crearse, en 2004.
- EMA: “*European Medicines Agency*”. La agencia europea es la responsable de autorizar los medicamentos que se quieren comercializar en la totalidad de los países miembros de la U.E. y no solamente en territorio nacional, donde cada país tiene su propia agencia.

Las tres agencias suponen el máximo nivel de control y calidad alrededor del mundo, y son referencia para el resto del sector farmacéutico mundial.⁶

En Canadá, la HPFB (“*Health Products and Food Branch*”) es la autoridad responsable de regular, evaluar y supervisar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos comercializados. A pesar de no ser una de las principales agencias reguladoras a nivel mundial, ni miembro de la ICH, es importante para este trabajo debido a su postura respecto al procedimiento de bioexención.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) no es reguladora, pero publica informes técnicos y guías con recomendaciones a las diferentes agencias y autoridades nacionales. Muchas agencias utilizan estos informes como directrices de calidad, seguridad y eficacia. La OMS se concentra principalmente en los países en zonas de desarrollo, pero también realiza aportes sobre los productos más recientes e innovadores en todo el mundo.⁷

6. Avances

En los últimos años se han realizado estudios sobre posibles nuevas aplicaciones del proceso de bioexención. Se trata de aprovechar las ventajas de este procedimiento en otras formas farmacéuticas, pero manteniendo las garantías de seguridad.

Un ejemplo serían las formulaciones semisólidas de administración tópica, que podrían ser autorizadas mediante bioexención basándose en la clasificación de fármacos tópicos (TCS). Esta clasificación, al igual que la BCS para las formas farmacéuticas de liberación inmediata, se fundamenta en firmes principios científicos y sería la base de ésta nueva aplicación del proceso de bioexención.⁵

Los medicamentos bucodispersables son aquellos destinados a su desintegración en la cavidad bucal, por acción de la saliva, antes de ser deglutidos. Se trata de formulaciones muy higroscópicas que, en contacto con el agua, se disgregan fácilmente. Están indicados en pacientes que tienen dificultades para tragar. Por sus características han sido propuestos para ser incluidos en la categoría III del BCS, y por tanto poder ser autorizados sin ensayos “in vivo”, por bioexención.¹

Otros estudios encontrados revelan la preocupación existente, relacionada con el aumento del riesgo para el paciente por el uso indebido de la bioexención. Zhongqiang Lin et al.⁸ pretenden demostrar que los medicamentos de liberación prolongada no son susceptibles de autorizarse por este proceso, ya que no se puede asegurar la bioequivalencia con el medicamento de referencia mediante ensayos “in vitro”, y el resultado supone un mayor riesgo de ineficacia terapéutica o efectos secundarios no deseados.

Objetivos

- ✚ Analizar el procedimiento de Bioexención en la Unión Europea, las técnicas de ensayo y las regulaciones legales.
- ✚ Contrastar con la normativa vigente en otras agencias reguladoras, como la FDA, la PMDA o la HPFB. Examinar las recomendaciones de la OMS.
- ✚ Investigar los últimos avances en bioexenciones y evaluar sus posibles aplicaciones.

Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los conceptos, los procedimientos, la legislación y los últimos avances en el campo de las bioexenciones.

Como motores de búsqueda de artículos se han utilizado tanto el PubMed, como el Scopus. Se han introducido variaciones, en inglés, de los siguientes términos: ‘biowaiver’, ‘bioequivalence’, ‘EMA’, ‘FDA’, ‘WHO’, ‘requirements’, ‘techniques’, ‘regulations’. Además, se ha procedido al estudio de artículos y publicaciones, revistas científicas y las bases de datos y métodos recogidos en la página web de la EMA.

Las revistas científicas consultadas son: ‘The pharmaceutical Journal’ y ‘Journal of Pharmaceutical Sciences’.

Resultados y Discusión

1. Procedimiento bioexención

La EMA evalúa las solicitudes para autorizar medicamentos, incluidos los genéricos, en todo el territorio de la Unión Europea. Para facilitar el proceso, la agencia ha publicado en su página web una guía de los requisitos y ensayos que es necesario llevar a cabo. Dicha guía ha sido consultada en este estudio y se puede encontrar en la bibliografía.²

La exención de los ensayos de bioequivalencia “in vivo” supone la mayor parte de las solicitudes del proceso de bioexención. También existen algunas para cambios en el medicamento post-registro, pero son minoritarias y de menor interés para este estudio.

La bioexención está restringida a aquellos fármacos altamente solubles y con una absorción intestinal elevada. Se aplica únicamente a formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, pero no en FF sublinguales, o de liberación modificada. En el caso

de las bucodispersables, se podría plantear siempre y cuando se pueda descartar la absorción en la cavidad bucal. Por seguridad, también quedan excluidos aquellos medicamentos que tengan un estrecho margen terapéutico.

Existen algunas consideraciones específicas sobre las características de importancia para la bioexención. El procedimiento se puede aplicar si el p.a. del medicamento genérico y el de referencia son idénticos, o si contiene diferentes sales (que pertenezcan también al BCS-I). Sin embargo, a diferencia del procedimiento estándar de autorización de genéricos, la bioexención no se puede solicitar para los diferentes ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del principio activo, ya que estas modificaciones pueden dar lugar a diferencias de biodisponibilidad no detectables por los ensayos de disolución llevados a cabo en el procedimiento de bioexención.²

El objetivo de los ensayos que se van a realizar es demostrar la bioequivalencia, entre el medicamento genérico pendiente de autorización y el medicamento de referencia.

Un medicamento es susceptible de ser autorizado por bioexención si cumple los siguientes requisitos:

- I) El p.a. ha demostrado alta solubilidad y completa absorción (BCS-I).
- II) Considerando condiciones específicas, la disolución “in vitro” del medicamento ha demostrado ser rápida (> 85% disolución en 30 minutos), o muy rápida (> 85% disolución en 15 minutos).
- III) Los excipientes que puedan tener un efecto sobre la biodisponibilidad son cuantitativamente y cualitativamente los mismos. Para el resto de excipientes, de forma general, se prefiere que se usen similares y en la misma cantidad.

También puede ser autorizado si cumple:

- IV) El p.a. ha demostrado alta solubilidad y una absorción limitada (BCS-III).
- V) Considerando requisitos específicos, la disolución “in vitro” del medicamento ha demostrado ser muy rápida (> 85% disolución en 15 minutos).
- VI) Los excipientes que puedan tener un efecto sobre la biodisponibilidad son cuantitativamente y cualitativamente los mismos. El resto de excipientes son similares, o muy similares.

En aquellos casos en los que las agencias regulatorias no sean capaces de tomar una decisión clara sobre si el medicamento puede ser autorizado mediante bioexención, pueden requerir otros ensayos:

- Absorción localizada específica.
- Riesgo de interacción con proteínas de transporte en el lugar de absorción.
- Composición de excipientes
- Riesgo terapéutico. ^{2,9}

Condiciones del estudio

Se recomienda usar 12 unidades del producto para cada uno de los ensayos, con la finalidad de habilitar el análisis estadístico. Las condiciones habituales de ensayo son:

- Equipo de disolución: Paletas o cestillos.
- Volumen: 900 mL o inferior.
- Temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$
- Agitación:
 - Sistema de Paleta: 50 rpm
 - Sistema de Cestillo: 100 rpm
- Toma de muestras: 10, 15, 20, 30, 45 minutos.
- Tampón pH: 1-1,2 (normalmente 0,1N HCl sin enzimas), pH 4,5 y pH 6,8. Los valores de pH deben mantenerse constantes durante el experimento.
- Otras condiciones: Los materiales surfactantes no están aceptados. En el caso de las cápsulas de gelatina o los comprimidos con película, el uso de enzimas puede ser adecuado. ^{2,9}

Excipientes

A pesar de que su impacto es considerado como improbable, no es posible excluir su análisis, con el objetivo de garantizar la calidad y seguridad del proceso.

- BCS-I: incluso en estos fármacos se recomienda la utilización de excipientes lo más similares posible a los incluidos en el medicamento de referencia.
- BCS-III: los excipientes deben ser cuantitativamente y cualitativamente similares para poder excluir los efectos de éstos sobre los transportadores de membrana.

Como norma general, se deben usar excipientes bien definidos, en las cantidades habituales, y estudiando las posibles interacciones con el p.a. que puedan afectar a la

biodisponibilidad o a la solubilidad. Se requiere una descripción detallada de la función del excipiente, con una justificación de la cantidad usada. Entre los excipientes que pueden afectar a la biodisponibilidad tenemos: sorbitol, manitol, lauril sulfato sódico (LSS) y otros surfactantes. Pueden tener un posible impacto sobre la motilidad GI, interaccionar con el p.a. formando complejos, afectar a la permeabilidad del fármaco, o interaccionar con los transportadores de membrana.

Combinaciones de principios activos

Son susceptibles de autorización vía bioexención, siempre y cuando cada uno de los principios activos pertenezca al BCS-I o BCS-III, y los excipientes cumplan los requisitos especificados. De lo contrario, son necesarios ensayos “in vivo”.²

Evaluación de los ensayos “in vitro”

En el caso de las formulaciones que demuestren disolverse de forma muy rápida (> 85% en 15 minutos), la similitud de los perfiles de disolución puede ser aceptada sin la realización de cálculos matemáticos.

Para las formulaciones que demuestren ser de rápida disolución (> 85% en 15-30 min), es necesario demostrar la ausencia de diferencias relevantes. Para ello, se determina el factor de similitud (f_2), o se realizan otros ensayos apropiados, que tienen que demostrar la semejanza del perfil de disolución.²

Tratamiento de perfiles de disolución: el factor de similitud f_2

La justificación por la que un medicamento puede ser autorizado por bioexención se puede realizar comparando los perfiles de disolución, siempre que se cumplan el resto de requisitos. En el caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata, es obligatorio la comprobación a los 15 minutos (que representa el vaciamiento gástrico), ya que en el caso de cumplir el criterio de disolución (> 85%), los perfiles de disolución se aceptan y pueden no ser necesarios más tratamientos matemáticos.

En caso de que el fármaco no se haya disuelto en los primeros 15 minutos, pero sí en 30, son necesarias, por lo menos, 3 muestras: la primera antes de los 15 minutos, la segunda justo a los 15 y la tercera en el momento en el que la disolución sea cercana al 85%.

La similitud de disolución tiene que ser determinada utilizando el factor de similitud f_2 :

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

En esta ecuación, f_2 representa el factor de similitud, n es número de muestras, $R(t)$ es el porcentaje medio de medicamento de referencia disuelto al tiempo t , $T(t)$ es el porcentaje medio de medicamento genérico disuelto al tiempo t .

En la determinación del factor de similitud se han de tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Un mínimo de 3 muestreos, excluyendo $t = 0$.
- Los puntos de muestreo deben ser los mismos para ambas formulaciones.
- 12 unidades ensayadas por cada punto de muestreo, de cada formulación.
- No se permite más de una unidad cuyo porcentaje de disolución no sea $> 85\%$ en el tiempo establecido.
- La desviación estándar relativa o el coeficiente de variación de ninguna de las unidades tiene que ser $< 20\%$ para el primer punto de muestreo, o $< 10\%$ para los valores del segundo al último punto.

Un valor de f_2 de 50-100 sugiere que los perfiles de disolución son similares. ²

2. Otras agencias

La EMA es la encargada de regular el sector del medicamento en la Unión Europea. En realidad, su función principal es armonizar las relaciones y regulaciones entre las agencias de los diferentes países miembros. También es la responsable de las autorizaciones de los medicamentos que pretenden comercializarse en toda la UE. Por tanto, se encarga de la solicitud de autorización de los medicamentos genéricos y, por tanto, de la aprobación de las bioexenciones en territorio europeo. Sin embargo, ¿qué ocurre en el resto del mundo?

El proceso de bioexención como método de autorización de medicamentos genéricos solamente es posible en la U.E., EE. UU. y recientemente en Canadá y en Japón. Las agencias responsables de controlar, evaluar y autorizar estos medicamentos son las

previamente mencionadas EMA, FDA, HPFB y PMDA respectivamente. Por último, la OMS publica una serie de guías al respecto de las bioexenciones, que no son normativas sino una serie de consejos e indicaciones.^{6,7}

La BCS, publicada en 1995 por Amidon et al.¹ fue la base para que la FDA, cinco años más tarde, fuera la primera agencia reguladora en publicar guías para la industria, explicando como solicitar la autorización de medicamentos genéricos pertenecientes a la clase I del sistema BCS. Fue el nacimiento del proceso de bioexención.

La EMA y la OMS no tardaron en seguirla, y en 2001 ambas publicaron sus primeras guías sobre bioexenciones. En aquellas guías, la principal diferencia era la inclusión de los medicamentos del BCS-III, a los que la FDA había dejado fuera de la autorización.

El punto de inflexión llegó en 2015, cuando la FDA publicó dos guías para la industria describiendo los criterios para solicitar la autorización de medicamentos de las clases I y III del BCS, alcanzando una concordancia con el resto de agencias a nivel global. En dichas guías, la FDA realiza una comparación y una revisión exhaustiva de ambas categorías de fármacos. Se llegó a una considerable armonía entre las agencias, tal que sugería la posibilidad de que los mismos ensayos pudieran servir para autorizar el medicamento en las diferentes regulaciones. Además, aumentó el apoyo global de los inversores a los procesos de solicitud de bioexenciones.⁶

La comparativa FDA-EMA-OMS se ha llevado a cabo revisando los criterios disponibles en las guías publicadas en las respectivas páginas web de las agencias, con la intención de ser lo más actualizadas posible. A su vez, se ha revisado y apoyado en las tablas realizadas por Davit et al. en 2016.⁶

En 2015, la FDA acercó sus criterios a los publicados por la EMA y la OMS, llegándose a una mayor sintonía. Sin embargo, aún quedan algunas diferencias entre las tres jurisdicciones:

- Al establecer la solubilidad la FDA tiene los requisitos más estrictos sobre los valores de pH a ensayar. Respecto a la dosis de ensayo, la FDA mantiene que debería ser la dosis más fuerte (la fuerza, según la FDA, es la cantidad de fármaco en una forma farmacéutica, pudiendo ser mg, ml, etc.), mientras que la EMA y la OMS consideran la dosis mayor terapéutica.

- En cuanto a la permeabilidad, la FDA acepta ensayos “in vivo” e “in situ” en cultivos de células animales y células epiteliales humanas, para fármacos que se absorben por difusión pasiva. La EMA y la OMS solo consideran estos ensayos de apoyo.
- Para los ensayos de disolución, la FDA requiere un volumen de 500 mL, mientras que la EMA y la OMS optan por volúmenes menores o iguales a 900 mL.

Los procedimientos y requisitos de las tres organizaciones se encuentran actualmente en una destacable consonancia, aunque aún quedan algunas diferencias importantes como las mencionadas. No obstante, estas diferencias son tan mínimas que, utilizando el modelo de solicitud más conservador, sería posible diseñar una serie de ensayos que permitieran la autorización a nivel mundial, satisfaciendo los criterios de las agencias americana, europea y de los mercados emergentes.

Las últimas agencias en considerar las bioexenciones y publicar procedimientos para su autorización son la PMDA en Japón, y la HPFB en Canadá. A fecha de 2016, ambas agencias permiten la autorización por bioexención, con pequeñas diferencias.

La autoridad japonesa requiere normalmente estudios de bioequivalencia “in vivo”. Sin embargo, para los medicamentos genéricos que puedan garantizar similitud cuantitativa y cualitativa de sus ingredientes, y características fisicoquímicas parecidas, la PMDA considera la aceptación de una bioexención. Sin embargo, recomienda una revisión farmacológica profunda y una consulta de criterios científicos con la propia agencia.^{6,7}

La Federación Farmacéutica Internacional (FIP), bajo el liderazgo del Dr. Dirk Barends del Instituto Nacional de Salud de los Países Bajos, comenzó a recopilar en 2005 la información publicada sobre las bioexenciones por las diferentes agencias. Este proyecto, ahora a cargo de la Prof. Jennifer Dressman, tiene el apoyo de la OMS y se encarga de recoger las guías publicadas por la propia OMS, la EMA y la FDA. La información recopilada es analizada y evaluada, y publicada de nuevo como monografías en el “*Journal of Pharmaceutical Sciences*”. También están disponibles en el sitio web de la FIP.^{5,10,11}

A pesar de que estas monografías no tienen carácter regulatorio, representan la mejor opinión científica del momento respecto a las bioexenciones. Actualmente, hay 49 monografías que están disponibles para el público y se pueden descargar de manera gratuita en la página de la federación.

La puesta en común de los procedimientos y ensayos necesarios para la autorización de una bioexención podría evitar la repetición innecesaria de estudios de bioequivalencia, con la consecuente disminución de la exposición humana a ensayos clínicos, la reducción de costes y la aceleración de la disponibilidad de productos farmacéuticos de calidad para la población.

Para facilitar la sintonía global, la Red de Biodisponibilidad y Biofarmacia (BABP), bajo la supervisión de la Federación Europea de las Ciencias Farmacéuticas (EUFEPS), inició en 2015 una conferencia internacional llamada “Iniciativa para una Armonización Global de Bioequivalencia” (GBHI). Esta conferencia aporta un marco en el que los académicos, agencias e industria se pueden reunir para poner en común los problemas relacionados con la determinación de bioequivalencia, debatir las posibles soluciones, y encontrar los puntos en común para llegar a unos acuerdos que tengan como resultado la mejora de la armonía global.¹²

3. Últimos avances en bioexención y posibles aplicaciones

En este apartado vamos a discutir el futuro de la bioexención, los últimos estudios y sus posibles próximas aplicaciones.

3.1 La relación BCS-TCS

El sistema de clasificación farmacéutico (BCS) y el sistema de clasificación de fármacos tópicos (TCS) tienen varios puntos en común. El BCS está fundamentado en firmes principios científicos y, durante la última década, ha demostrado su potencial para reducir la carga regulatoria sobre la aprobación de un buen número de medicamentos, facilitando el desarrollo farmacéutico y resultando en un ahorro importante para los pacientes.⁵

En 2014, la EMA publicó un artículo¹³ tratando el tema del desarrollo de los estándares de calidad y equivalencia para productos tópicos. Es de suponer que el siguiente paso será la extensión del concepto de bioequivalencia, lo cual requerirá modelos farmacéuticos sobre los que basarse.

El propuesto TCS considera no solo la similitud en la composición cualitativa y cuantitativa de los medicamentos, sino también la relevancia de las diferencias en la naturaleza y cantidad de los excipientes. El TCS, así como el BCS, se fundamenta en principios científicos reconocidos y está específicamente desarrollado para formulaciones

semisólidas. Al igual que en el BCS, la aplicación del TCS para bioexención pasa necesariamente por la superación de unos ensayos “in vitro”.

Es de esperar que, una vez aceptado por la FDA, las ventajas del TCS para la aprobación de medicamentos sean reconocidas. Puede ser aplicado para reducir la carga legal sobre la autorización de nuevos medicamentos genéricos, así como permitir más cambios y de forma más simple en las formulaciones comercializadas.

3.2 Bioexención en bucodispersables

En un estudio de 2014, Asami Ono et al.¹ tratan de demostrar que el procedimiento de bioexención puede ser extensible a medicamentos bucodispersables. Dado que estas formas farmacéuticas están destinadas a introducirse en la cavidad oral y dispersarse con la saliva de forma previa a su deglución, su perfil de disolución puede ser similar a las formulaciones de liberación inmediata del BCS-III.

Hicieron ensayos con 6 fármacos que demuestran equivalencia clínica entre las formas bucodispersables y las de liberación inmediata: Taltirelin, Olopatadina, Droxidopa, Famotidina, Fexofenadina e Hidroclorotiazida. Se realizó el ensayo de disolución mediante el método de paletas a pHs 1,2 y 6,8. Taltirelin y Olopatadina mostraron una disolución muy rápida, enmarcable en el BCS-III, pero el resto no lo consiguió. Además, en el caso de Famotidina, Fexofenadina e Hidroclorotiazida, los perfiles de disolución de las dos formas farmacéuticas fueron similares, incluso cuando la relación dosis-solubilidad es muy diferente.

Este estudio sugiere que el uso de bioexención para preparaciones bucodispersables es apropiado, e incluso sugiere que podría ser aplicado para otros medicamentos que, a pesar de no cumplir los requisitos BCS, demuestran bioequivalencia terapéutica.

Tan solo dos meses más tarde de la publicación del artículo previamente indicado, García-Arieta (AEMPS) y Gordon (Canada Health Care), publicaron una respuesta en la misma plataforma.¹⁴

Ambos muestran su preocupación por las conclusiones a las que llegan Asami Ono et al. Indican que las muestras no se han probado en productos que no hayan podido demostrar bioequivalencia (no hay resultados en contra de la hipótesis del autor), que la dosis más común para los medicamentos bucodispersables tampoco ha sido considerada y que no se ha tenido en cuenta el riesgo que existe de modificación de la biodisponibilidad por el

vaciamiento gástrico, que es diferente en el caso de las preparaciones de liberación inmediata, que se administran de forma general con un vaso de agua de 250 mL, y las preparaciones bucodispersables, que no.

Para concluir, García-Arieta y Gordon exponen que las guías de la EMA indican que, aunque por sus características las preparaciones bucodispersables se puedan incluir en la clasificación BCS, en realidad no es posible porque no se puede definir el volumen en el que se ensayarían. En el mejor de los casos, terminan, los bucodispersables serían aptos para bioexención en la autorización de medicamentos genéricos también bucodispersables, y no en la comparación con medicamentos de liberación inmediata, como proponen Asami Ono et al.

3.3 Liberación prolongada

En un estudio publicado en 2016, Zhongqiang Lin et al.⁸ pretenden demostrar que trabajando con formulaciones de liberación prolongada, no es posible asegurar la bioequivalencia tan solo mediante ensayos “in vitro”, y por tanto, éstas no son susceptibles de autorizarse por el proceso de bioexención.

El objetivo principal de su estudio es demostrar que dosis similares de un medicamento de liberación prolongada, que producen perfiles de disolución “in vitro” similares, no aseguran bioequivalencia; y sin embargo, dosis diferentes que no cumplan los criterios del ensayo de disolución, pueden ser bioequivalentes. En el ensayo se usan 4 medicamentos de liberación prolongada comercializados. Se probaron dos dosis, la máxima terapéutica y su mitad. Los perfiles de disolución se obtuvieron de ensayos a varios pHs (1,2, 4,5 y 6,8). El comportamiento “in vivo” fue evaluado basándose en los datos de bioequivalencia existentes.

Este estudio demuestra que la relación entre los ensayos de disolución “in vitro” y el comportamiento “in vivo” de los medicamentos de liberación prolongada es compleja, y depende de las características del medicamento, del principio activo, del diseño del producto y de las condiciones del ensayo. Por esos motivos, dosis proporcionalmente similares del medicamento que cumplen los requisitos de la bioexención, no pueden asegurar bioequivalencia en todos los casos.

Por lo tanto, sin una relación bien establecida “in vitro”- “in vivo”, conceder permisos de bioexención para estos medicamentos puede resultar en un riesgo para los pacientes. De

este modo, los requisitos de bioexención para formas farmacéuticas de liberación prolongada deben ser evaluados, ya que la bioexención solo debe ser posible cuando se mantengan unas garantías de seguridad básicas exigibles a todo medicamento comercializado.

Conclusiones

El proceso de bioexención permite disminuir los costes y aumentar la disponibilidad de productos farmacéuticos de calidad. Está altamente regulado: solamente algunos medicamentos, cumpliendo unos exigentes requisitos, son susceptibles de ser autorizados mediante este proceso. El sistema de ensayos, fundamentado en la clasificación BCS, asegura el mantenimiento de unas garantías de calidad, seguridad y eficacia, que son esenciales para la autorización de cualquier producto farmacéutico.

Existe una gran consonancia entre las organizaciones reguladoras, responsables de controlar los requisitos, métodos y técnicas por los que se aprueban las bioexenciones. Todavía existen algunas diferencias, pero son tan mínimas que, utilizando el modelo de solicitud más conservador, es posible desarrollar unos ensayos que permitan una autorización unánime en las diferentes regulaciones. Asimismo, destacan una serie de iniciativas para incrementar la sintonía global a este respecto, como la recopilación y análisis de guías llevada a cabo por la Federación Farmacéutica Internacional o la creación de la conferencia internacional “Iniciativa para una Armonización Global de Bioequivalencia”.

La autorización de medicamentos por el proceso de bioexención tiene muchas ventajas, como la reducción de costes, el aumento de disponibilidad o la disminución de ensayos innecesarios en seres humanos. Numerosos estudios tratan de demostrar la factibilidad de autorizar otras formas farmacéuticas sin recurrir a ensayos de bioequivalencia “in vivo”. No sería una sorpresa que, en el desarrollo farmacéutico de los próximos años, se incorporaran estas nuevas técnicas, pero por el momento no aportan las garantías suficientes de calidad, seguridad y eficacia.

Bibliografía

1. **Ono A, Sugano K.** Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations. *Eur J Pharm Sci.* 2014;64:37-43.
2. **Emea.** Guideline on the investigation of bioequivalence. *Eur Med Agency* 2010;1:1-27.
3. **Zur M, Hanson AS, Dahan A.** The complexity of intestinal permeability: Assigning the correct BCS classification through careful data interpretation. *Eur J Pharm Sci.* 2014;61:11-17.
4. **Doménech J, Martínez J, Peraire C.** *Tratado General de Biofarmacia Y Farmacocinética Vol. I.* Ed. Sintesis, Madrid (Spain), 2013.
5. **Shah VP, Rădulescu FȘ, Miron DS, Yacobi A.** Commonality between BCS and TCS. *Int J Pharm.* 2016;509:35-40.
6. **Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot J-M.** BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. *AAPS J.* 2016;18:612-618.
7. **Gupta E, Barends DM, Yamashita E, et al.** Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 2006;29:315-324.
8. **Lin Z, Zhou D, Hoag S, Qiu Y.** Influence of Drug Properties and Formulation on In Vitro Drug Release and Biowaiver Regulation of Oral Extended Release Dosage Forms. *AAPS J.* 2016;18:1-13.
9. **CDER/FDA.** Guidance for Industry, Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. *Cent Drug Eval Res.* 2015;(May):1-2. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidance+for+Industry+Waiver+of+In+Vivo+Bioavailability+and+bioequivalence+studies#0>.
10. **Karam R.** Biowaivers: Criteria and requirements. Prepared by Dr . Mazen Kurdi. 2015:1-11.
11. **Wolfgang J.** Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the model list of Essential Medicines. *World Health Organization.* 2005:1-45.
12. **Chen ML, Blume H, Beuerle G, et al.** The Global Bioequivalence Harmonization Initiative: Summary report for EUFEPS international conference. *Eur J Pharm Sci.* 2018;111:153-157.
13. **EMA.** Concept paper on the development of a guideline on quality and equivalence of topical products. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). London, UK; Dec 2014. 2014.
14. **Garcia-Arieta A, Gordon J.** On the BCS biowaivers of orally disintegrating tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2015;66:107-108.