



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: SISTEMA DE CLASIFICACIÓN
BIOFARMACÉUTICA EN LA SOLICITUD DE
UNA BIOEXENCIÓN.**

Autor: Sofía Ochoa Sánchez

Tutor: Pilar Pastoriza Abal

Convocatoria: Febrero 2018

Índice

1. Resumen-abstract	3
2. Introducción y antecedentes	3
2.1 Cómo surge el SCB	4
3. Objetivos.....	5
4. Material y métodos	5
5. Resultados	6
5.1 Absorción de fármacos administrados por vía oral	6
5.2 Liberación	6
5.3 Absorción	7
5.4 Sistema de clasificación biofarmacéutica	8
5.5 Solubilidad y permeabilidad	8
5.6 Clasificación biofarmacéutica	9
5.7 Bioexención	10
5.7.1 Información necesaria para solicitar una bioexención	11
5.7.2 Consideraciones adicionales para solicitar una bioexención	16
6. Conclusiones.....	18
7. Bibliografía.....	19

1. RESUMEN-ABSTRACT

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) se basa en un sólido fundamento científico que clasifica los fármacos en función de los parámetros de solubilidad y permeabilidad. Estos dos factores están directamente relacionados con el proceso de absorción. Además, el SCB plantea como objetivo la posibilidad de sustituir los ensayos realizados en humanos, *in vivo*, por ensayos de disolución, *in vitro*, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco. Actualmente la aplicación del SCB está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar el intercambio de medicamentos de administración oral, presentados en forma sólida de liberación inmediata.

La proyección de la aplicación del SCB se dirige hacia su implantación como herramienta en el desarrollo de nuevos fármacos, en el diseño y desarrollo de medicamentos y en la posibilidad solicitar bioexenciones para los fármacos de liberación inmediata.

The Biopharmaceutical Classification System (SCB) is based on a solid scientific foundation that classifies drugs according to the parameters of solubility and permeability. These two factors are directly related to the absorption process. In addition, the SCB purposes the possibility of replacing the tests performed in humans, live test, by dissolution tests, in vitro, according to the classification obtained for the drug. Currently the application of the SCB is focused on the bioequivalence studies to demonstrate the exchange of orally administered drugs, presented in solid form of immediate release and to ensure that the modifications made during the change of scale, in the formulations or processes, once approved, have no impact on their behaviour live test.

The projection of the application of the SCB is directed towards implantation as a tool in the development of new drugs, in the design and development of medicines and in the possibility of biowaiver for immediate release systems.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) permite clasificar los fármacos en función de su permeabilidad y solubilidad, es decir, de sus características

biofarmacéuticas. Estos dos parámetros, junto con la velocidad de disolución en el lumen intestinal, son los que rigen el proceso de absorción por vía oral. (1)

Además, plantea como objetivo la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* en formulaciones de liberación inmediata que permitan sustituir los ensayos en humanos por ensayos de disolución *in vitro*. Los estudios de bioequivalencia *in vitro* están basados en el análisis comparativo de dos fármacos, donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas. (2)

2.1 Cómo surge el SCB

El SCB se ha utilizado con el fin de predecir la biodisponibilidad de fármacos a partir de ensayos de disolución. Actualmente también se utiliza como marco científico con el fin de apoyar una solicitud de una bioexención.

La Clasificación Biofarmacéutica surgió en los años noventa y fue Gordon Amidon entre 1970 y 1980 quién vio la necesidad de clasificar los fármacos en función de su solubilidad y permeabilidad. Al principio no estaba claro cómo tenía que ser esta clasificación, ni en qué se iba a basar, pero la necesidad de clasificar los fármacos era necesaria. Por otro lado, ya se utilizaba el test de solubilidad en la regulación de las formas farmacéuticas.(1)

La publicación de “Los Fundamentos para la Clasificación Biofarmacéutica de Fármacos”, hecha por el doctor Gordon Amidon y colaboradores en 1995, sienta las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Amidon et al., 1995). Este sistema fue acogido y adaptado inicialmente por la Food and Drug Administration (FDA) y difundido actualmente en todo el mundo.

La FDA indicó que no es factible ni deseable que se realicen estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para todos los medicamentos. Entre 1995 y 1999 la FDA publica varias guías basadas en el estudio de Amidon y cols. sobre el SCB. Se publicó por penúltima vez en 1999 sin que apenas hubiera cambios por la FDA.(3)

Por esto, en agosto del 2000 el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA publicó el documento “Exención de los estudios de biodisponibilidad

y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata”. Estas exoneraciones se basan en la Clasificación Biofarmacéutica.

La primera aplicación del SCB fue para asuntos de bioequivalencia en ciencia regulatoria e implicaciones relacionadas, y actualmente se ha ampliado su uso a la industria farmacéutica enfocado en el descubrimiento de nuevos fármacos. (1)

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es exponer en qué consiste el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y las condiciones que tienen que tener los fármacos para que puedan ser clasificados mediante este sistema.

Otro objetivo es describir la información que es necesaria aportar con el fin de avalar una solicitud de bioexención basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para fármacos de administración oral.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con el fin de conocer tanto el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica como las bioexenciones.

Para poder lograr este fin se han consultado distintas bases de datos científicas, siendo las más relevantes los artículos publicados en MEDLINE (PubMed), SciELO, Science Direct y Google Académico a través de los términos *Biopharmaceutic Classification System*(SCB) y *Biowaiver* (Bioexención). Mediante filtros adicionales se seleccionaron aquellos artículos que basaran el proceso de solicitud de una bioexención en la Clase I del SCB. Se limitaron los resultados a artículos en inglés y castellano. Se excluyeron los estudios no relacionados directamente con el tema del trabajo, al mismo tiempo que se incluían artículos a los que hacía referencia la bibliografía de los diferentes estudios relacionados. Además, se han utilizado otras bases de datos referenciales, como las Guías para la Industria de la *Food and Drug Administration* (FDA).

5. RESULTADOS

5.1 Absorción de fármacos administrados por vía oral

Siendo la absorción gastrointestinal el proceso fundamental sobre el que se basa este sistema, es necesario revisar qué sucede con el fármaco cuando es administrado por vía oral.

La administración de fármacos por vía oral supone alrededor de un 90% de los medicamentos ya que es la vía más fisiológica y cómoda para el paciente. Cuando se administra un fármaco por esta vía atraviesa el aparato digestivo para que se absorba finalmente en el intestino. Lo primero que alcanza es el estómago, donde permanece unos 20-30 minutos a un pH ácido (en ayunas entre 1.4-2.1 y en presencia de alimentos entre 3.0-7.0). En este punto no se absorben los fármacos. Transcurrido este tiempo el fármaco alcanza el píloro para acceder al intestino delgado. Éste está dividido en tres secciones: duodeno (pH en ayunas 4.9-6.4 y en presencia de alimentos 5.1-2.2), yeyuno (pH en ayunas 4.4-6.5 y en presencia de alimentos 5.2-6.2) e íleon (pH en ayunas 6.5-8.0 y en presencia de alimentos 6.8-8.0). A continuación, llega al intestino grueso, que a su vez se divide en ciego, colon y recto. Puede llegar a estar hasta tres días en esta sección del intestino. Hay que tener en cuenta que la presencia de bacterias en el intestino grueso y los alimentos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal pueden degradar el fármaco y alterar su biodisponibilidad. (4)

Los principales procesos que sufre un medicamento cuando se administra vía oral antes de llegar a circulación sistémica (si no está destinado a ejercer un efecto local) son la liberación y la absorción. Estos dos pasos son consecutivos y el más lento es el que condiciona la entrada de fármaco al torrente sanguíneo.(5)

5.2 Liberación

La liberación es el proceso que sufre el fármaco nada más administrarse. Tiene como objetivos la liberación del principio activo de su forma farmacéutica y su disolución en el medio, y por lo tanto estar disponible para poder ser absorbido. En primer lugar, el

medicamento se desintegra en gránulos o agregados. Después estos gránulos se rompen y originan partículas individuales que favorecen su disolución. Ya en disolución, el fármaco puede ser absorbido, para lo que tiene que llevarse a cabo el paso a través de la membrana gastrointestinal y su posterior conducción al torrente sanguíneo. (6)

La disolución representa el último paso de liberación del fármaco a partir del tracto gastrointestinal, para después poder ser absorbido y pueda ejercer su efecto farmacológico. Existe una excepción en los fármacos que se administran por esta vía y que no llevan a cabo este proceso, son los fármacos que tienen un mecanismo de acción local en el sistema gastrointestinal.(7)

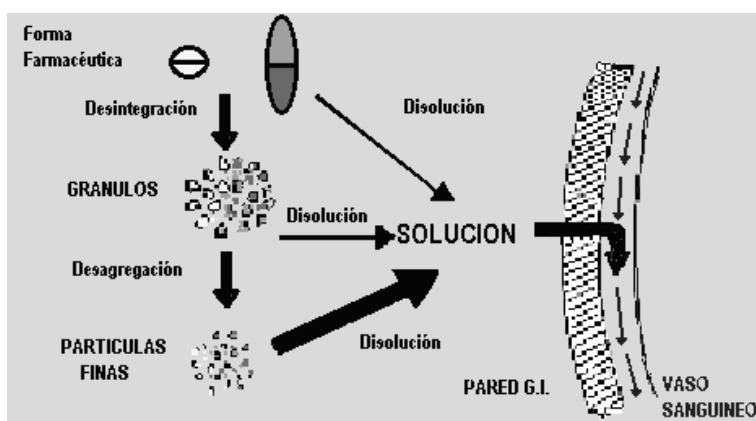


Figura 1: movimiento del fármaco en el tracto gastrointestinal.

5.3 Absorción

La absorción es la incorporación del fármaco a la primera célula del organismo, siempre y cuando vaya destinado a alcanzar la circulación sistémica. Para que se produzca una correcta absorción el fármaco tiene que estar disponible y para ello tiene que estar disuelto en el medio. Este proceso también depende de la permeabilidad del fármaco a través de la barrera gastrointestinal. (8)

5.4 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), propuesto por Amidon y cols., permite clasificar los fármacos que se administran por vía en función de las características biofarmacéuticas de la molécula que más inciden en los procesos de liberación (solubilidad en el medio acuoso) y absorción (permeabilidad a través de la membrana gastrointestinal), y por lo consiguiente que puedan condicionar su llegada a circulación sistémica.(9)

5.5 Solubilidad y permeabilidad

La concentración de principio activo de un medicamento que está disuelta en el fluido intestinal depende directamente de la velocidad de disolución y de las secreciones gastrointestinales. El volumen depende del tramo del sistema digestivo en el que se analice y de la presencia de alimento que se haya disgregado en la luz del tubo intestinal.

La solubilidad está relacionada con la velocidad de absorción y la velocidad de disolución.

En cuanto a la velocidad de absorción, una sustancia tiene que estar disuelta para poder absorberse. Para que un fármaco se absorba hay que tener en cuenta su polaridad y su carácter ionizable, así como el medio en el que se va a disolver (las características ácidas o básicas de un medio pueden afectar al grado de ionización del principio activo).

Sobre la velocidad de disolución, cabe destacar que un compuesto de baja solubilidad podría tener una biodisponibilidad aceptable siempre y cuando la velocidad de disolución fuera rápida. (10)

La Agencia Europea de Medicamento (EMA) describe que un fármaco es altamente soluble cuando la dosis más alta administrada, en formulación de liberación inmediata, se disuelve completamente en 250 mL de tampón de rango de pH de 1.2, 4.5, 6.8 y a $\text{pH} = \text{pKa}$ si está dentro del rango especificando anteriormente. La *Food and Drug Administration* (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene definiciones similares de solubilidad a la de la EMA, sin embargo, la FDA tiene una diferencia, ya que

establece los valores de pH en un rango entre 1 y 7.5 para realizar los estudios de solubilidad.

La FDA establece que un fármaco se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en humanos es del 85% o superior de la dosis administrada basada en el balance de masas o en términos de biodisponibilidad absoluta.

La EMA considera que la absorción completa de un fármaco está asociada con una alta permeabilidad. La OMS tiene el mismo criterio que la EMA, sin embargo, la FDA indica que la permeabilidad se alcanza solo con una absorción intestinal de al menos un 90%.(11)

Según cual sea el factor limitante del fármaco, si la solubilidad o la permeabilidad, se define cuál de ellas determina el proceso de absorción. Esto permite relacionar la clasificación del fármaco con la posibilidad de demostrar *in vitro* lo que le ocurre al fármaco *in vivo*.

5.6 Clasificación biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica agrupa los fármacos en cuatro clases en función de su permeabilidad y su solubilidad:(12)

CLASES	PERMEABILIDAD	SOLUBILIDAD
I	Alta	Alta
II	Alta	Baja
III	Baja	Alta
IV	Baja	Baja

Clase I

Estas sustancias presentan buena solubilidad en agua y además se absorben con facilidad a través de la mucosa gastrointestinal. Por esto, su biodisponibilidad por vía oral es prácticamente del 100%, siempre y cuando no presente metabolismo presistémico ni se degrade a nivel gastrointestinal. (2)

Clase II

Estas sustancias presentan baja solubilidad en medio acuoso, pero son fácilmente absorbidas por la mucosa gastrointestinal. La baja solubilidad está asociada con el perfil lipofílico de la molécula, y esto hace que el paso a través de las barreras naturales sea favorable. El paso limitante de este tipo de fármacos es la solubilidad del principio activo.

Clase III

Son sustancias con alta solubilidad en agua, pero presentan permeabilidad a través de la mucosa gastrointestinal ya que presentan elevada dificultad a atravesar barreras lipídicas. Para este tipo de principios activos, la permeabilidad es el factor limitante.

Clase IV

Estas sustancias presentan baja solubilidad en medio acuoso y baja permeabilidad a través de la mucosa gastrointestinal. Al igual que los de Clase III, son fármacos con baja biodisponibilidad, además de presentar problemas de solubilidad.

5.7 Bioexención

Una bioexención permite demostrar la bioequivalencia *in vitro* como sustituto de la bioequivalencia *in vivo* en formulaciones de liberación inmediata con acción sistémica que tengan la misma forma farmacéutica. Esto permite sustituir los ensayos en humanos por ensayos de disolución *in vitro*.(13)

La FDA establece en dos guías la documentación que se debe presentar para apoyar

la solicitud de una bioexención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* de un medicamento. Estos argumentos se pueden basar en el sistema de clasificación biofarmacéutica o en el establecimiento de las correlaciones *in vivo-in vitro*. (6)

Los fármacos para los cuales se puede solicitar una bioexención basándose en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica deben incluir una serie de características: alta solubilidad (clase I y clase III del sistema de clasificación biofarmacéutica) y alta permeabilidad (clase I del sistema de clasificación biofarmacéutica). Además, la forma farmacéutica debe presentar alta velocidad de disolución (Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica) o muy rápidamente soluble (Clase III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica).

Las bioexenciones se pueden solicitar mediante dos posibles vías: el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y las correlaciones *in vitro-in vivo*. En este caso solo se describe el proceso de bioexención a través del SCB.

Por lo tanto, solo se puede solicitar una bioexención para los fármacos que pertenezcan a la clase I del sistema de clasificación biofarmacéutica (y en algunos los de clase III).

5.7.1 Información necesaria para solicitar una bioexención

la FDA describe en sus guías la documentación que se ha de presentar a la hora de solicitar una exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* de un medicamento (bioexención). Como ya se ha comentado anteriormente, los fármacos tienen que ser(14):

- Altamente solubles (los que pertenecen a la Clase I y Clase III del SCB).
- Altamente permeables (los que pertenecen a la clase I del SCB).

A parte de estos dos conceptos, también se ha de presentar información para demostrar que el medicamento tiene alta velocidad de disolución (Clase I del SCB) o muy alta velocidad de disolución (Clase III del SCB).

Por lo tanto, los fármacos que pueden solicitar una bioexención son los que pertenecen a las Clases I y III del SCB.

Los patrocinadores que soliciten una bioexención basada en el SCB deben enviar la siguiente información al organismo oficial para su revisión.

A. Datos que sustentan una alta solubilidad

Una sustancia puede ser clasificada como altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en menos de 250 mL de medio acuoso dentro del rango de pH de 1-6,8.

La metodología que hay que llevar a cabo es una disolución del fármaco de prueba bajo condiciones fisiológicas. Para ello debe estar a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ en un medio acuoso con un rango de pH entre 1-6.8. Deben ser evaluados un número suficiente de medios acuosos bajo estas condiciones de pH para poder definir un perfil de pH-solubilidad dentro del rango de pH establecido.

Las soluciones de tampón estándar descritas en la USP se consideran adecuadas para su uso en estudios de solubilidad. Si estos amortiguadores no son adecuados por razones físicas o químicas, se pueden usar otras soluciones tampón. El pH de la solución debe verificarse después de la adición del fármaco a un tampón. También se pueden usar métodos distintos del método tradicional de matraces agitados, como por ejemplo los métodos de valoración con ácido o base. La concentración del fármaco en los tampones seleccionados (o condiciones de pH) debe determinarse usando un ensayo validado de indicación de la estabilidad que pueda distinguir la sustancia del fármaco de sus productos de degradación.

Además, a la hora de solicitar la bioexención, se debe incluir la siguiente información:

- Una detallada descripción de los métodos de prueba, incluyendo la información de los métodos analíticos y la composición de las soluciones tampón que se hayan utilizado.
- La información sobre el fármaco: estructura química, peso molecular, naturaleza de la sustancia (ácida, básica, anfótera o neutra) y las constantes de disociación (pKa).
- Los resultados de la prueba (media, desviación estándar y coeficiente de variación). Deben estar resumidos en una tabla bajo el pH de la solución, la solubilidad del fármaco y el volumen de los medios necesarios a los que se disuelve la mayor concentración.

B. Datos que sustentan una elevada permeabilidad

Un fármaco se considera altamente permeable cuando su grado de absorción, evaluado en estudios de permeabilidad “*in vivo*”, es del 90% o más de la dosis administrada.

Los métodos que se llevan a cabo para justificar la elevada permeabilidad de un fármaco son los siguientes:

- Estudios de perfusión intestinal “*in vivo*” en humanos.
- Estudios de perfusión intestinal “*in vivo*” en un modelo animal.
- Sistemas “*in situ*”.
- Tejidos aislados.
- Células aisladas y cultivadas.

Se deben desarrollar los datos que respaldan la alta permeabilidad del fármaco y se debe incluir la siguiente información:

- Una detallada descripción de los métodos de prueba, incluyendo la información de los métodos analíticos y la composición de las soluciones tampón que se hayan utilizado.

- Para estudios farmacocinéticos en humanos, se debe incluir información del diseño del estudio y los métodos utilizados, junto con los datos farmacocinéticos. Estos estudios son:

- Estudios de balance de masas
- Estudios de biodisponibilidad absoluta

- La información sobre los métodos de permeabilidad intestinal que respalden la idoneidad del método seleccionado que incluya una descripción del método de estudio, el criterio que se ha seguido para la selección de los sujetos humanos, animales o líneas de células epiteliales, concentraciones de fármacos en el fluido del donante, descripción del método analítico, el método utilizado para calcular el grado de absorción o permeabilidad y, cuando corresponda, información sobre el potencial de salida (por ejemplo, datos de transporte bidireccionales).

- Un listado de los fármacos modelo seleccionados, junto con datos sobre el grado de absorción en humanos (media, desviación estándar, coeficiente de variación) utilizados para establecer la idoneidad de un método. También los valores de permeabilidad para cada fármaco modelo (media, desviación estándar, coeficiente de variación), la clase de permeabilidad de cada fármaco modelo, y una gráfica del grado de absorción como una función de permeabilidad (media \pm desviación estándar o intervalo de confianza del 95 por ciento) con la identificación del límite de clase de permeabilidad baja / alta y el estándar interno seleccionado.

La información para demostrar la alta permeabilidad de una sustancia de prueba (media, desviación estándar, coeficiente de variación) debe incluir datos de permeabilidad en la sustancia de prueba, las normas internas, información de estabilidad gastrointestinal, datos que sustenten el mecanismo de transporte pasivo donde corresponda, y los métodos utilizados para establecer la alta permeabilidad del fármaco de prueba.(15)

C. Datos que sustentan una alta velocidad de disolución.

Un fármaco presenta una alta velocidad de disolución cuando el 85% de éste se disuelve en treinta minutos en 0.1 HCL y tampones con un pH de 4.5 y 6.8.(10)

Los métodos que se utilizan para el ensayo de disolución deben ajustarse a los requerimientos descritos en la Real Farmacopea Europea, que son idénticos a los recogidos en la Farmacopea Americana, y la Farmacopea Japonesa.(16)

Los métodos y pruebas de disolución más utilizados son el método de cesta y el método de paleta. Son métodos sencillos y están bien normalizados. Estos métodos son suficientemente flexibles para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de sustancias medicinales.

El medio de disolución de estos métodos debe asemejarse lo máximo posible a las condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación con el rendimiento *in vivo* del producto.

A la hora de solicitar la bioexención, se debe incluir la siguiente información:

- Una descripción de los métodos de prueba, incluyendo la información sobre los métodos analíticos y la composición de las soluciones tampón.

- Una breve descripción de los fármacos de liberación inmediata utilizados para las pruebas de disolución, incluyendo la información del número de lote, fecha de caducidad, dimensiones, resistencia y peso.
- Datos de disolución obtenidos con 12 unidades individuales de los fármacos de prueba y de referencia.
- El porcentaje de fármaco disuelto en cada intervalo de prueba especificado debe informarse para cada unidad de dosis individual. El porcentaje medio disuelto, el rango (más alto y más bajo) de disolución, y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa), deben tabularse. También deberá incluirse una representación gráfica de los perfiles de medios de disolución para los productos de prueba y referencia en los tres medios.
- Datos que respaldan la similitud en los perfiles de disolución entre la prueba y los productos de referencia de cada uno de los medios.

Factor de similitud f_2

Cuando se quiere comparar los perfiles de velocidad de disolución del fármaco test y la referencia se utiliza este factor de similitud f_2 . Este dato está aceptado por la EMA y la FDA. Se trata de un parámetro independiente del modelo cinético de disolución.

El factor de similitud f_2 es una transformación de la raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre dos curvas. Se basa en la similitud en porcentaje de disolución entre las curvas.(6)

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

Donde:

- n = número de puntos que se comparan.
- R_t = % de fármaco de referencia.
- T_t = % de fármaco test.

El cálculo del factor de similitud tiene como requisito incluir solo el primer valor que sea mayor del 85%. Dos perfiles de disolución se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50. Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no debe superar el 20 % en los primeros tiempos (por ejemplo, 10 minutos) y no debe ser mayor del 10 % en el resto del tiempo.

Sin embargo, si dos fármacos, el de referencia y el test se disuelven un 85% o más de la cantidad de etiqueta del medicamento en 15 minutos utilizando los métodos de disolución recomendados por la FDA y descritos anteriormente, no sería necesario realizar el perfil de disolución con el test f_2 .

D. Información adicional

El proceso de fabricación utilizado para el fármaco de prueba se debe describir brevemente para proporcionar información sobre el método de fabricación (por ejemplo, granulación húmeda frente a compresión directa).

Se debe proporcionar una lista de excipientes utilizados, la cantidad utilizada y sus funciones previstas. Los excipientes utilizados en el producto de prueba deberían haberse usado previamente en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y liberación inmediata aprobadas por la FDA.

5.7.2 Consideraciones adicionales para solicitar una bioexención

Cuando se va a solicitar una bioexención para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, el solicitante debe indicar que hay una serie de factores que pueden influir en la bioexención que se requiere o en la documentación que se aporta para avalar la bioexención. Estos factores son los excipientes, profármacos, combinaciones de dosis fija y algunas excepciones.

Excipientes

Para fármacos que pertenecen a la clase I del SCB, los excipientes pueden afectar la velocidad y el grado de absorción del fármaco. En general, el uso de excipientes que se encuentran en fármacos orales sólidos de liberación inmediata aprobados por la FDA no debería afectar la tasa o el grado de absorción de una sustancia farmacológica altamente soluble y altamente permeable que se formula en un producto de liberación inmediata y rápida disolución. Para respaldar una solicitud de bioexención, la cantidad de excipientes del fármaco de liberación inmediata debe ser consecuente con la función prevista. Cuando se incluyen nuevos excipientes o cantidades anormalmente grandes de excipientes de uso común, la Agencia puede solicitar información adicional que documente la ausencia de un biodisponibilidad del medicamento.(16)

Para formas farmacéuticas de clase III del SCB, a diferencia que los de clase I, para solicitar una exención, el producto farmacéutico debe contener los mismos excipientes que el producto de referencia. Esto se debe a que los excipientes pueden afectar a la absorción de fármacos de baja permeabilidad. La composición del producto de prueba debe ser cualitativamente igual que el producto de referencia cuantitativamente muy similar.

Profármacos

La permeabilidad de los profármacos generalmente dependerá del mecanismo y el sitio de conversión a fármaco. Cuando la conversión de profármaco en fármaco ocurre predominantemente después del paso de la membrana intestinal, debe medirse la permeabilidad del profármaco. Cuando esta conversión ocurre antes de del paso intestinal, debe determinarse la permeabilidad del medicamento. La disolución y los datos de solubilidad del pH tanto en el profármaco como en el fármaco pueden ser relevantes.

Excepciones

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

→ Fármacos con estrecho margen terapéutico. Los principales ejemplos incluyen digoxina, litio, fenitoína, teofilina y warfarina.

→ Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral, por ejemplo, los comprimidos sublinguales o bucales.

6. CONCLUSIONES

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica está basado en un sólido marco científico que en los últimos años ha cambiado la visión que se tenía sobre la disponibilidad de los fármacos, ya que los clasifica en función de su solubilidad y su permeabilidad. Se ha visto que estos dos factores son determinantes para avalar una bioexención en algunos casos, y así poder extrapolar los ensayos realizados *in vitro* a comportamientos *in vivo*, lo que es una herramienta de predicción útil para disminuir la experimentación en humanos.

A la hora de solicitar una bioexención basándose en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, se aplica la guía para la industria de la FDA para bioexenciones de Biodisponibilidad/Bioequivalencia, para formas farmacéuticas sólidas de administración oral y liberación inmediata.

Para los fármacos de clase I del SCB se deben demostrar las siguientes características:

- El fármaco debe ser altamente soluble.
- El fármaco tiene que ser altamente permeable.
- El fármaco tiene que presentar una alta velocidad de disolución, y no debe contener ningún excipiente que altere la velocidad de absorción del fármaco.

También se ha visto que cuando se pretenda solicitar una bioexención para un fármaco de Clase I o Clase III del SCB, hay que presentar una serie de documentos que demuestren las características de solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución de un fármaco realizadas *in vitro*.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Vol. 12, Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists. 1995.
2. Faassen F, Vromans H. Biowaivers for Oral Immediate-Release Products. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2004 [cited 2018 Jan 14];43(15):1117–26. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200443150-00004>
3. Alfredo L, Campos S. Medicamentos genéricos : su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. Rev Pensam Actual. 2017;17(28):108–20.
4. Ganta S, Sharma P, Gang S. permeability assesment in preclinical developement. Handbook, Cox, S. 2008;
5. Granero L, Polache A. Absorption of Drugs after Oral Administration. Pharmaceutical Sciences Encyclopedia. University of Valencia, Valencia, Spain; 2010.
6. Research C for DE and. Guidances (Drugs) - Guía para la Industria: Formas de dosificación oral de liberación prolongada: elaboración, evaluación y aplicación de correlaciones in vitro/in vivo. 2017;1–21. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200739.htm>
7. 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 [Internet]. 2008;37(1):18–32. Available from: www.farmacia.unal.edu.co
8. Löbenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm. 2000;50(1):3–12.
9. Arce B, Fernández A, Pastoriza P, Molina-Martínez IT. Marco científico para el desarrollo de bioexenciones en formas farmacéuticas sólidas de administración

- oral. 2006 Aug;
10. Amidon GL, Bermejo M. Modern biopharmaceutics. 6th ed. Capsugel Library; 2003.
 11. Iriarte R. Desarrollo de Medios de Disolución Biorrelantes para Fármacos con Problemas de Bioequivalencia. 2015;1–37.
 12. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas. Guidances (Drugs) - Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. 1997;1–13. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
 13. Papadopoulou V, Valsami G, Dokoumetzidis A, Macheras P. Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): Theoretical basis and practical examples. Int J Pharm. 2008;361(1–2):70–7.
 14. Untama J. et al. Bioequivalencia en medicamentos. Rev Med Hered. 2012;23(4):221–2.
 15. FDA. Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Guidance for Industry Guidance for Industry Contains Nonbinding Recommendations*. 2016;(April 2016). Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm%0Ahttp://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 16. 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 [Internet]. 2015;(May):1–2.