



IMPLEMENTACIÓN DE BIOEXENCIONES BASADAS EN LA CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE LOS FÁRMACOS

AUTOR: PABLO RODRIGUEZ PINTO

INTRODUCCIÓN

Los **medicamentos genéricos** deben demostrar la **bioequivalencia (BE)** con el innovador, mediante estudios en los cuales se demuestra la similitud entre ambos de la biodisponibilidad (BDP) en velocidad y magnitud. Estos estudios se **realizan en voluntarios sanos**, lo que conlleva problemas éticos y un alto coste económico, por lo que se buscan alternativas que permitan sustituir los estudios *in vivo* por estudios *in vitro* (bioexención) (1).

En 1995, **Amidon y col** propusieron el **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)** de los fármacos, que sirvió como base para el establecimiento de bioexenciones para determinadas formulas solidas de liberación inmediata (2).



OBJETIVOS

- Establecimiento de bioexenciones basadas en el SCB
- Impacto y aplicaciones de las bioexenciones

METODOLOGÍA

Se ha realizado una **revisión bibliográfica**, empleando bases de datos científicas como Google académico y Pubmed; y guías de agencias reguladoras (FDA, EMA y WHO).

Palabras clave: Biowaiver, BCS y Guideline biowaiver

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

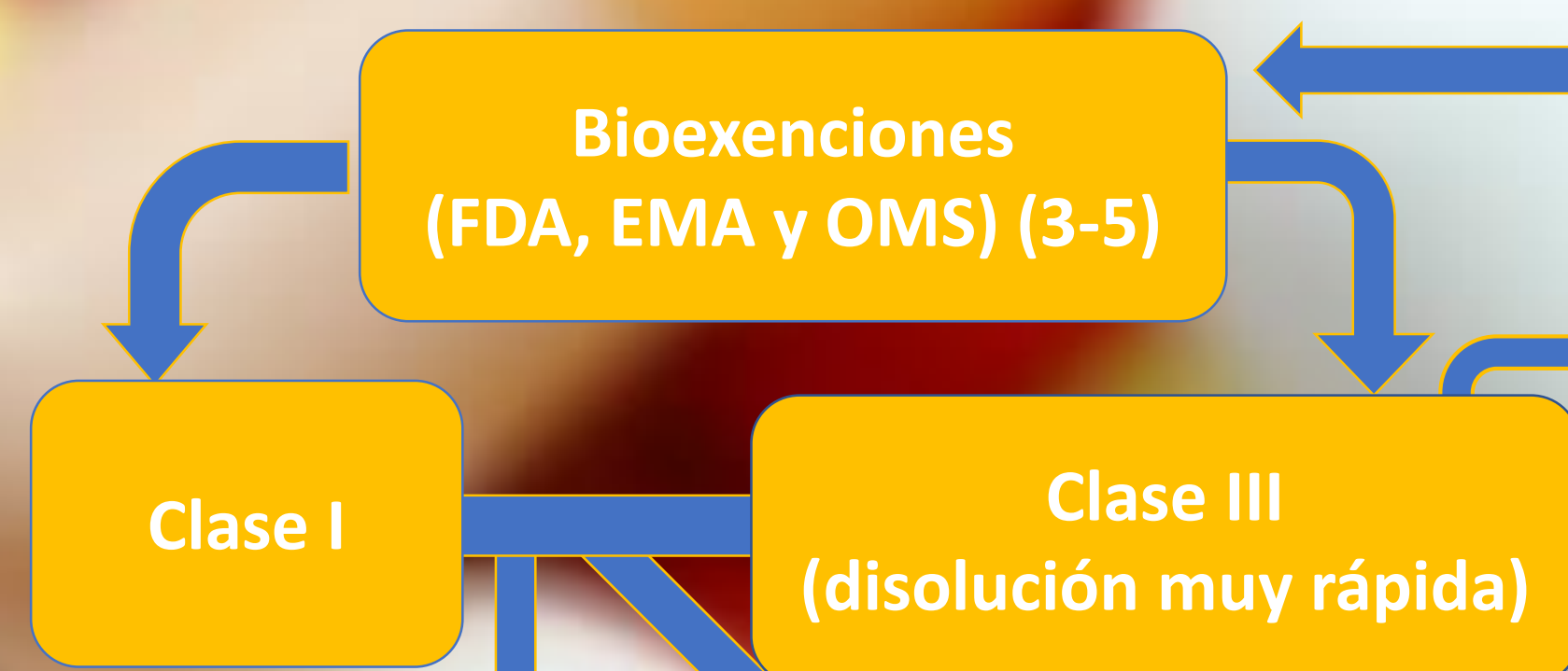
SCB clasifica fármacos según solubilidad y permeabilidad, que junto con otros dos factores → disolución y excipientes; gobiernan la velocidad y grado de absorción del medicamento (2)

LIMITES (3-5)		Clase	Solubilidad	Permeabilidad
Alta solubilidad	Dosis más alta soluble en ≤250 ml en pH de 1,2-6,8	I	Alta	Alta
Alta permeabilidad	Cantidad absorbida >85% (OMS/EMA) y >90% (FDA)	II	Baja	Alta
Disolución	≥85% medicamento se disuelve en 15 min (muy rápida) o 30 min (rápida) en pH 1,2-6,8	III	Alta	Baja
		IV	Baja	Baja

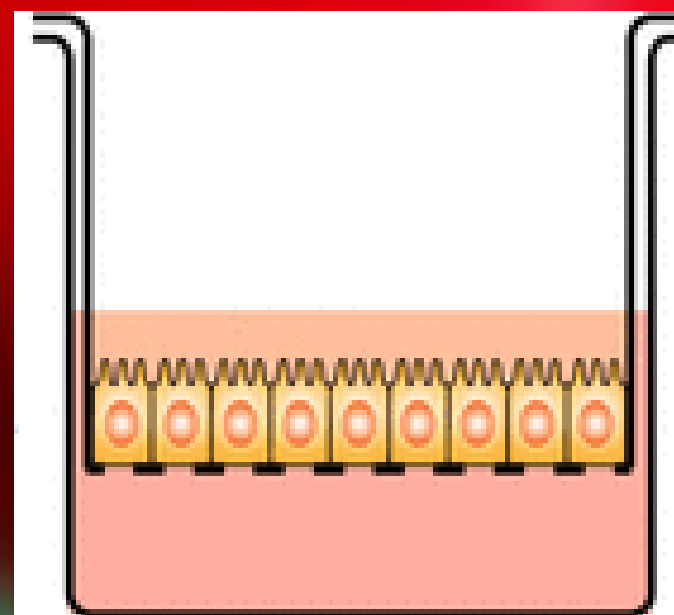
Determinación permeabilidad

Estudios farmacocinéticos en humanos: estudios de balance de masa y estudios de BDP absoluta

Estudios de permeabilidad intestinal: estudios *in vivo* (humanos y modelos animales) e *in vitro* (células caco-2)



Comparación perfil disolución (factor f2)
f2 entre 50-100 → perfiles similares entre medicamentos
Cantidad absorbida >85% → no tratamiento matemático



Estudio caso por caso individual; estudio cómo afectan los excipientes a la baja permeabilidad del fármaco (7)

Condiciones Adicionales (3):
➤ Profármacos (lugar de cambio)
➤ Excipientes

Excepciones (3):
➤ Fármaco índice terapéutico estrecho
➤ Fármacos absorción bucal
➤ Fármacos con estructura química diferente

$$f2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Establecer niveles de correlaciones *in vivo-in vitro* (CIVIV) (6)

- **Nivel A:** comparación de F_a *in vivo* respecto a la F_d *in vitro*. Sustitución de disolución *in vitro* por rendimiento *in vivo*
- **Nivel B:** comparación TMD-*in vitro* con el TMR *in vivo*. Diferentes curvas *in vivo* producen TMR similares.
- **Nivel C:** relación de un punto único de un parámetro de disolución *in vitro* ($t_{50\%}$) y un parámetro farmacocinético (AUC, $C_{máx}$, $T_{máx}$).

I	Velocidad de disolución < Velocidad de vaciamiento gástrico
II	Velocidad de disolución <i>in vitro</i> ≈ Velocidad de disolución <i>in vivo</i> (En medio biorrelevantes)
III	Absorción (permeabilidad) es paso limitante
IV	CIVIV limitada o no existe

Las bioexenciones son importantes por su aplicación en la demostración de la BE de genéricos, medicamentos en ensayos, extensiones de línea innovadores y cambios posteriores a la aprobación en medicamentos comercializados (4).

La **FDA, EMA y OMS** muestran buena convergencia. La FDA difiere en los límites de alta solubilidad, permeabilidad y disolución a establecer (8).

CONCLUSIONES

- 1) El SCB considera a la solubilidad y la permeabilidad como factores limitantes del proceso de absorción oral, con el fin de establecer CIVIV.
- 2) Las bioexenciones son aplicables a formulas orales de liberación inmediata de alta solubilidad, acompañada por una alta permeabilidad (Clase I), o por baja permeabilidad (Clase III), con disolución *in vitro* rápida o muy rápida (en el caso de los de clase III).
- 3) Las bioexenciones de 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.
- 4) Los 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.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Baena Y y col. 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.
- 2) Amidon GL y col. 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
- 3) 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; 2017
- 4) 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
- 5) World Health Organization (WHO). Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO technical report series. 2015; Nº 992 Annex 7: 130-184
- 6) Nain S y col. In-vitro *in-vivo* correlation definition, levels, scaling, application. Int.Sci. Press.India. 2013; 4(2): 63-74
- 7) Stavchansky S. Scientific Perspectives on Extending the Provision for Waivers of *In vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Drug Products Containing High Solubility-Low Permeability Drugs (BCS-Class 3). AAPS J. 2008; 10(2): 300-305.
- 8) Davit BM y col. BCS Biowaivers: Similarities and differences among EMA, FDA and WHO requirements. AAPS J. 2016; 18 (3).