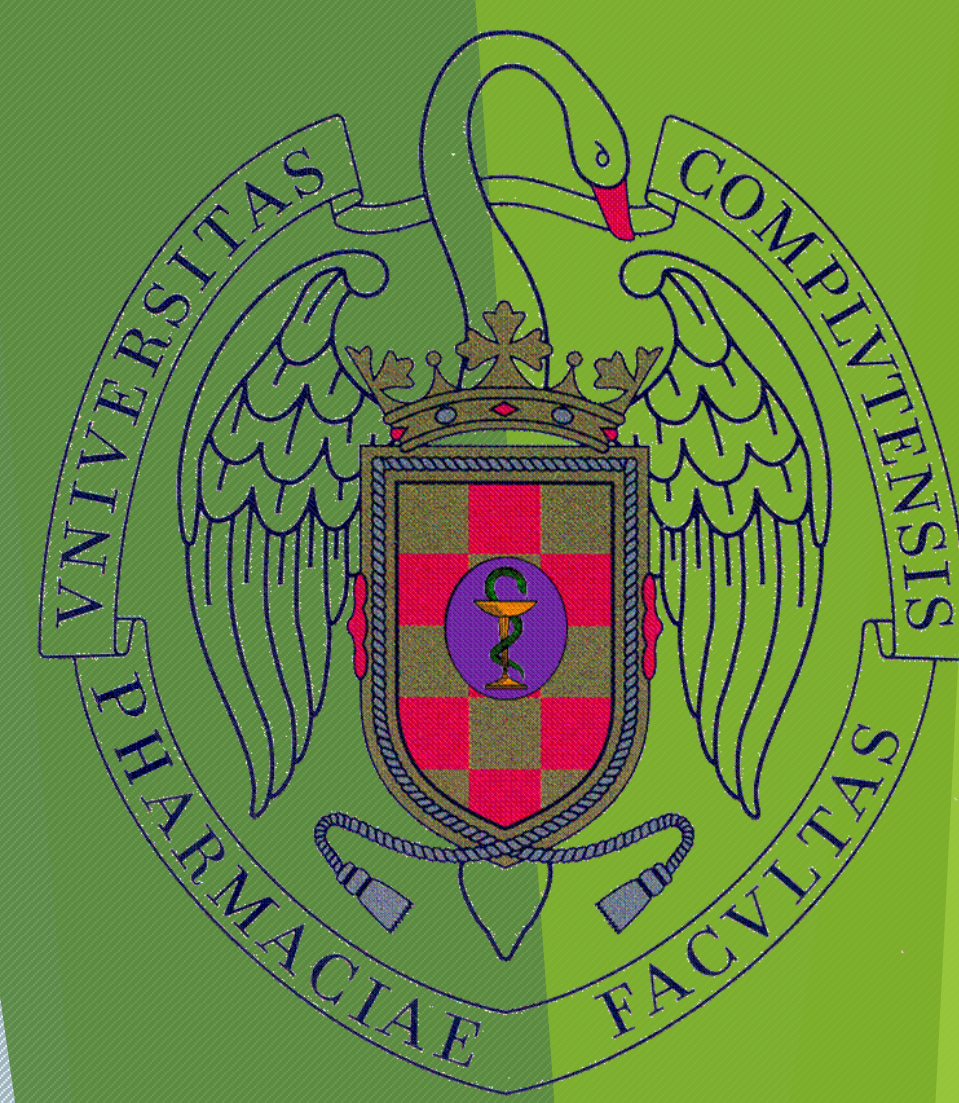


BIOEXENCIONES

Rafael Subirán Adrados
Facultad Farmacia. TFG Febrero 2018



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Introducción y antecedentes

El sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS) fue desarrollado por Amidon et al.¹ en 1995. Divide a los fármacos en 4 categorías según su solubilidad y permeabilidad.

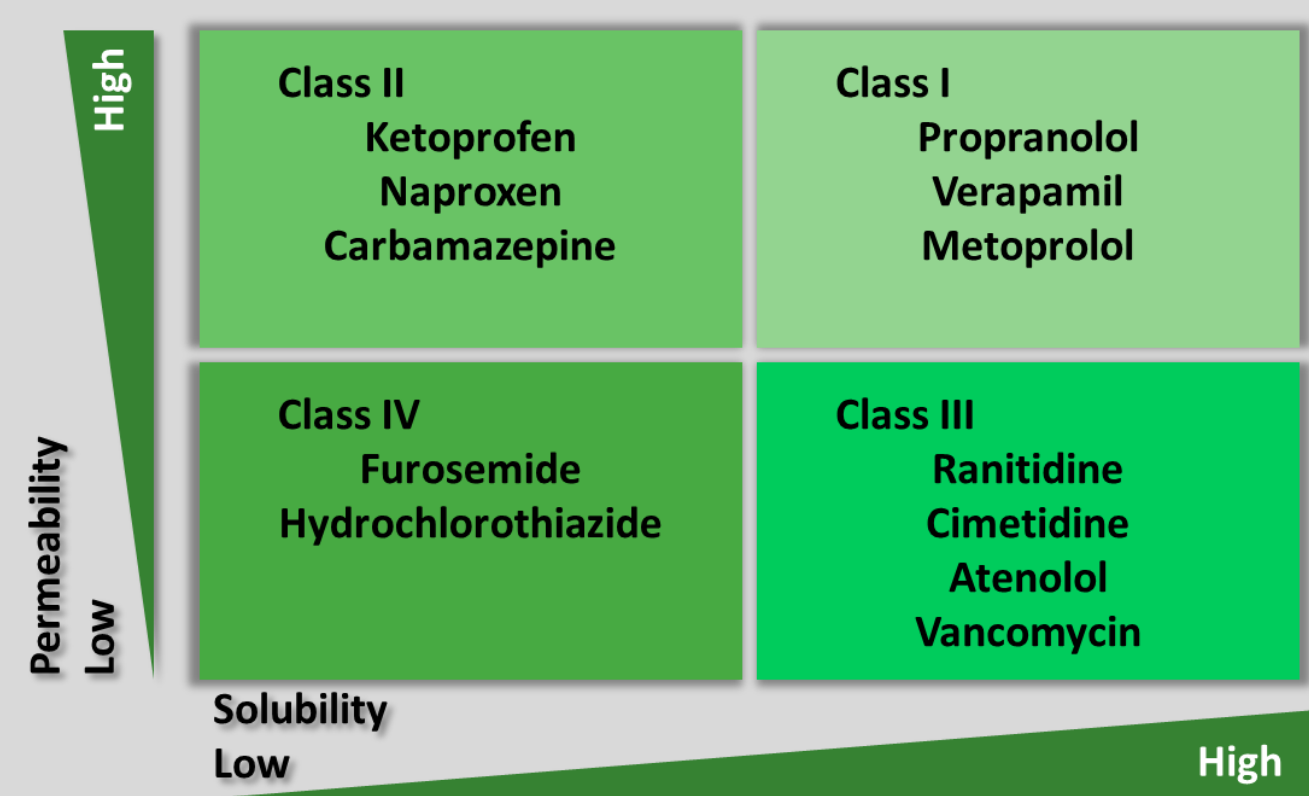


Figura 1. Clasificación BCS

Dos formulaciones se consideran bioequivalentes cuando no se presentan diferencias significativas en la velocidad y magnitud a la que el principio activo, contenido en equivalentes farmacéuticas, accede al lugar de acción cuando se administran a la misma dosis, bajo condiciones similares.⁹

Existen dos reglas de decisión:

- ✓ ± 20%
- ✓ 80 – 125 %, para los log

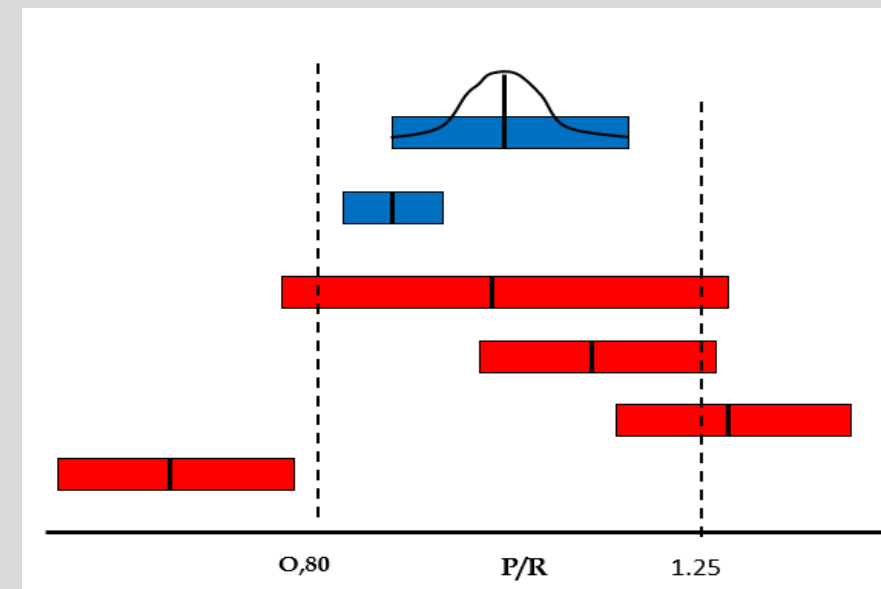


Figura 2. Representación bioequivalencia.

Una bioexención es la autorización de una formulación basándose en criterios de disolución, en sustitución de un estudio de bioequivalencia "in vivo". Se fundamenta en el sistema BCS.¹

Agencias reguladoras del medicamento: EMA, FDA, PMDA y HPFB. La OMS no es reguladora, pero también publica guías orientativas sobre la bioexención.

Objetivos

- Analizar** la bioexención en la U.E., las técnicas y las regulaciones.
- Contrastar** con la normativa vigente en otras agencias, y con las recomendaciones de la OMS.
- Investigar** los últimos avances y **evaluar** sus posibles aplicaciones.

Metodología

Revisión bibliográfica de los procedimientos, legislación y últimos avances en el campo de las bioexenciones. Se ha procedido al estudio de artículos y publicaciones, revistas científicas y las bases de datos recogidas en la página web de la EMA.

Resultados y Discusión

La EMA evalúa las solicitudes para autorizar medicamentos en la U.E. La exención de los ensayos "in vivo" está reservada a los medicamentos que cumplan unas condiciones determinadas:

- BCS I y BCS III
- FF de liberación inmediata
- Excluidos fármacos de estrecho margen terapéutico
- Ausencia de materiales surfactantes en la formulación^{2,9}

Condiciones ensayo:

- 12 unidades/ensayo
- Vol. ≤ 900 mL
- Tª 37 ± 1°C
- Sist. Agitación: Paleta o Cestillo
- pHs: 1-1,2, 4,5 y 6,8

El factor de similitud f_2 se usa para el análisis de los perfiles de disolución:
 $f_2 = 50 - 100 \rightarrow$ similares.²

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

La bioexención solo es posible en Europa, EE. UU., Canadá y Japón. Actualmente existe una destacable armonía entre las respectivas agencias reguladoras, tal que sugiere la posibilidad de conseguir una autorización con los mismos ensayos. Aún quedan algunas diferencias:^{6,7}

| | FDA | EMA | OMS |
|---------------|----------|------------------|------------------|
| Dosis | Más alta | Máx. terapéutica | Máx. terapéutica |
| Permeabilidad | Aceptan | Solo apoyo | Solo apoyo |
| pH solución | Estricto | Rango pH | Rango pH |
| Disolución | ≤ 500 mL | ≤ 900 mL | ≤ 900 mL |

Iniciativas para mejorar la armonía:

Federación farmacéutica internacional, 2005.

Recopila la información de las diferentes agencias, la analiza y la publica en forma de monografías en su página web.^{5,10,11}



EUFEPS, 2015

Existe una conferencia internacional llamada "Iniciativa para una armonización Global de Bioequivalencia (GBHI), que aporta un marco global donde académicos, industria y representantes de las agencias pueden discutir los problemas y soluciones de actualidad.¹²

EMA^{5,13}

- Publicó un artículo sobre el desarrollo de la calidad y la equivalencia en los productos tópicos. El próximo paso es la extensión del concepto de bioequivalencia, en el que la clasificación tópica farmacéutica (TCS) puede ser la base para el nuevo proceso de bioexención. Puede aplicarse para reducir la carga legal sobre la autorización de nuevos medicamentos genéricos.

Asami Ono et al.¹

- Estudian los medicamentos bucodispersables que, según Ono et al., podrían autorizarse por bioexención, al enmarcarse en la clase III del BCS. García-Arieta (AEMPS) y Gordon (CHC)¹⁴, en un segundo artículo muestran su preocupación:
 - Falta de ensayos negativos para contrastar
 - Dosis más común
 - Vaciamiento gástrico

Zhongqiang Ling et al.⁸

- Exponen que las formulaciones de liberación prolongada no pueden asegurar bioequivalencia solamente mediante ensayos "in vitro" y, por tanto, no se pueden autorizar por bioexención. Sin una relación bien establecida "in vitro" – "in vivo", esta comercialización supone un riesgo inaceptable para el paciente.

Conclusiones

- ❑ El proceso de bioexención está altamente regulado y tiene unos exigentes requisitos. El objetivo es que se mantengan las garantías de **calidad**, **seguridad** y **eficacia**, exigibles a cualquier producto farmacéutico.
- ❑ Existe una gran **consonancia** entre las agencias reguladoras, con unas diferencias tan mínimas que permiten desarrollar unos ensayos para la **autorización internacional**. Además, existen iniciativas para mejorar esta armonía, como la creación de una conferencia internacional de bioequivalencia.
- ❑ La bioexención tiene muchas **ventajas**, como la reducción de costes, el aumento de disponibilidad de medicamentos o la disminución de ensayos en seres humanos; y probablemente se incorporarán nuevas técnicas en el desarrollo farmacéutico de los próximos años.

Bibliografía

1. Ono A, Sugano K. *Eur J Pharm Sci.* 2014;64:37-43.
2. Emea. www.ema.europa.eu
3. Zur M, Hanson AS, Dahan A. *Eur J Pharm Sci.* 2014;61:11-17.
4. Doménech J, Martínez J, Peraire C. *Tratado General de Biofarmacia Y Farmacocinética Vol. I.* Ed. Síntesis, Madrid (Spain), 2013.
5. Shah VP, Rădulescu FŞ, 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. *Eur J Pharm Sci.* 2006;29:315-324.
8. Lin Z, Zhou D, Hoag S, Qiu Y. *AAPS J.* 2016;18:1-13.
9. CDER/FDA. *Cent Drug Eval Res.* 2015;(May):1-2.
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. *Eur J Pharm Sci.* 2018;111:153-157.
13. EMA. London, UK; Dec 2014. 2014.
14. García-Arieta A, Gordon J. *Eur J Pharm Sci.* 2015;66:107-108.