

4. Sección generalidades: Fundamentos científicos del BCS y de la Bioequivalencia *in vitro*. Ejemplos de clasificación según el BCS

Gladys E. Granero

Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

4.1. Introducción

Una gran preocupación mundial es la garantía al acceso de los medicamentos a la mayoría de la población y en este contexto, los medicamentos “genéricos” cobran gran importancia. Los medicamentos genéricos deben demostrar que son “bioequivalentes” con un comparador para poder asegurar su intercambio, y requieren para ello la realización de estudios en voluntarios sanos, lo que involucra un problema de tipo ético y un alto costo financiero asociado a ello. Estos costos se reflejan en el precio del medicamento, pues el paciente es quien finalmente los cubre. En este marco de referencia se iniciaron numerosas investigaciones con la finalidad de encontrar alternativas efectivas a los estudios *in vivo*.¹

Amidon y col. propusieron un sistema de clasificación biofarmacéutico en 1995, que clasificó a las sustancias medicamentosas en base a sus propiedades de solubilidad y permeabilidad.²

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) propuesto por Amidon y col. constituye un sólido fundamento científico, que establece la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reúna ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata (IR). Las agencias regulatorias y las organizaciones de salud han utilizado este sistema de clasificación para permitir utilizar los datos de disolución *in vitro* para establecer bioequivalencia (BE) para fármacos muy solubles y permeables.³

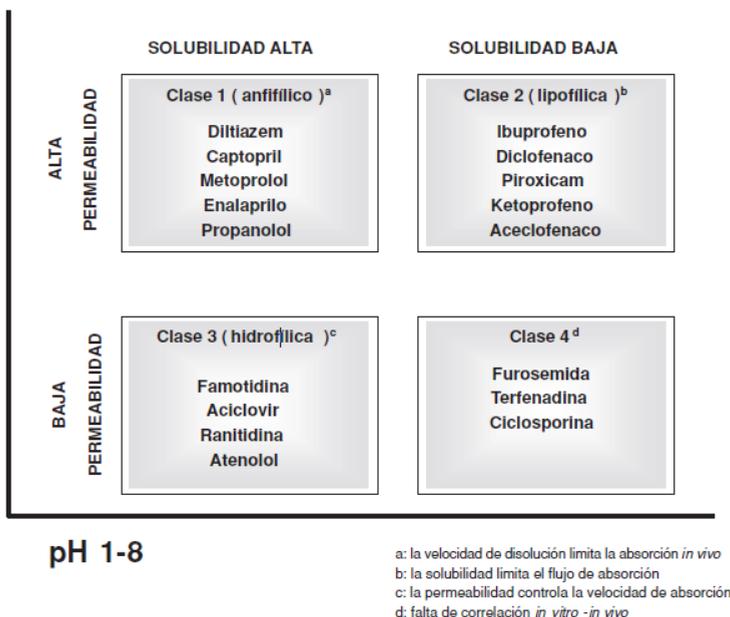
4.2. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto medicamentoso, el SCB toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de IR: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

Tabla 1. Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
1	ALTA	ALTA
2	ALTA	BAJA
3	BAJA	ALTA
4	BAJA	BAJA

Además, se clasifican las formas posológicas orales sólidas de IR por su disolución rápida o lenta. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el SCB como herramienta de desarrollo del fármaco para ayudar a los patrocinadores a justificar sus solicitudes de bioexenciones.



4.2 Bioexenciones

Es posible que las diferencias observadas *in vivo* entre la velocidad y el alcance de la absorción de un fármaco entre dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes se deban a diferencias en la disolución del fármaco *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma posológica oral sólida de IR es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el fármaco tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución y/o tiempo de tránsito gastrointestinal del mismo. Bajo tales circunstancias, es posible que no haga falta la demostración de biodisponibilidad (BA) o bioequivalencia (BE) *in vivo* para los productos medicamentosos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase I según el SCB, siempre que los excipientes usados en la forma posológica no afecten significativamente la absorción de los ingredientes activos. En estos casos, el SCB se puede usar para justificar bioexenciones para sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (Clase 1) en formas posológicas orales sólidas de IR que exhiben una disolución *in vitro* rápida usando el métodos de prueba recomendado.⁴⁵

4.2.1 Solubilidad

El límite de la clase de solubilidad se basa en la mayor concentración posológica del producto de IR objeto de una solicitud de bioexención.

Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la mayor concentración posológica es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en el rango de pH 1 – 7,5 (FDA) o 1 – 6,8 (EMA) a 37°C, en este último caso se requiere la investigación de al menos tres soluciones tamponadas en este rango (preferiblemente a pH 1,2, 4,5 y 6,8).

El cálculo del volumen de 250 ml se deriva de protocolos de estudios de BE típicos que prescriben la administración de un producto medicamentoso a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua.

4.2.1 Permeabilidad

El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de dosis absorbida, no BA sistémica) de una sustancia medicamentosa en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa por la membrana intestinal humana, BA absoluta o perfusión intestinal.

Como alternativa, se puede usar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en el hombre como:

Perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en un modelo animal apropiado (por ejemplo, ratas)

Métodos de permeabilidad *in vitro* usando tejidos intestinales extirpados.

Capas simples de células epiteliales apropiadas.

Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que la sustancia medicamentosa es altamente permeable cuando se determina que la medida de absorción en el hombre es del 90% (FDA) o 85% (EMA) o más de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

4.2.3 Disolución

Las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (IR) pueden clasificarse de acuerdo a que presenten rápida, muy rápida o lenta velocidad de disolución. Cuando se cumplen determinados criterios, el SCB puede ser usado como una herramienta para rusticar la demostración de equivalencia mediante estudios *in vitro* (bioexenciones).

Se considera que un producto medicamentoso de IR es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos (FDA) o 15 minutos (EMA), usando el aparato I (aparato concanastilla) de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm (o el Aparato II, aparato con paleta, a 50 rpm) en un volumen de 900 ml (FDA) o 500 ml (EMA) o menos en cada uno de los siguientes medios:

0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas

Tampón de pH 4,5

Tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado sin enzimas.

4.2.3.1 Metodología para determinar las características de disolución de los productos medicamentosos

Además de la prueba de control de calidad rutinaria, se han utilizado las pruebas de disolución comparativa para la exención de los requisitos de bioequivalencia (bioexenciones) para concentraciones menores de una forma de dosificación. Para las bioexenciones, se deberá generar y evaluar un perfil de disolución utilizando comparaciones de perfiles de disolución. Por lo general se proveen bioexenciones para concentraciones múltiples tras la aprobación de un estudio de BE realizado en una concentración, utilizando los siguientes criterios:

Para concentraciones múltiples de productos de IR de cinética lineal, se puede realizar el estudio de BE en la concentración más alta y se puede otorgar exenciones de estudios *in vivo* para concentraciones menores, en base a una prueba de disolución adecuada, siempre que las concentraciones menores sean proporcionalmente similares en comparación.

Similar también puede interpretarse para entender que las diversas concentraciones de los productos están dentro del alcance de los cambios permitidos bajo la categoría de “Componentes y composición” tratada en la guía de SUPaC-IR.

En todos los casos, la aprobación de las concentraciones adicionales se basa en comparaciones de perfiles de disolución entre estas concentraciones adicionales y la concentración de la tanda utilizada en el estudio de BE fundamental.

CRITERIOS DEL SISTEMA DE CLASIFICACION BIOFARMACEUTICA		
DISOLUCION	Disolución rápida: cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 min (FDA) o 15 min (EMA) usando el aparato I de la USP a 100 rpm o aparato tipo II a 50 rpm (FDA).	Disolución rápida: asegura que la disolución in vivo no sea la etapa determinante del proceso de absorción
SOLUBILIDAD	Solubilidad alta: cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1 - 7,5 (FDA) o 1 - 6,8 (EMA)	Solubilidad alta: asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por lo tanto el paso determinante de la absorción.
PERMEABILIDAD	Permeabilidad alta: cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90 % (FDA) o 85% (EMA) de la dosis administrada determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal (TGI)	Permeabilidad alta: asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del TGI

Figura 2. Resumen criterios de Bioexenciones.

4.3. Ejemplos de clasificación de fármacos según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

4.3.1 Clase 1 del SCB: Verapamilo hidrocloreuro.

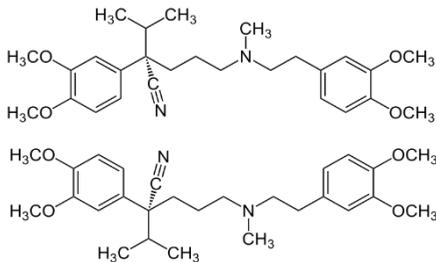
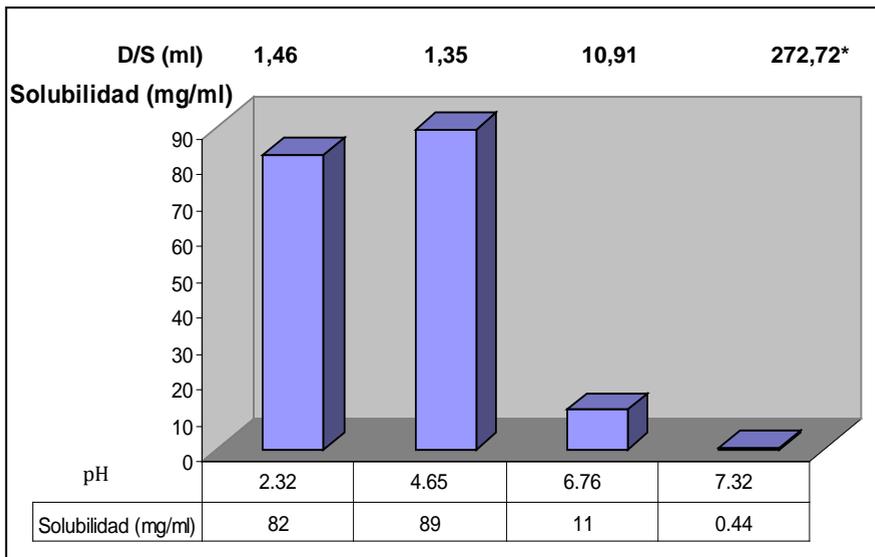


Figura 3: (RS)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil-(metil)amino)]-2-prop-2-ilpentanitrilo

Indicación:

El verapamilo es un medicamento bloqueador de canales de calcio tipo L, indicado para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, trastornos del ritmo cardíaco y, recientemente, para los dolores de cabeza.

Dosis disponibles: 40, 80 y 120 mg.



ALTAMENTE SOLUBLE

Figure 4. Datos de solubilidad de verapamilo obtenidos en agua a diferentes valores de pH a temperatura ambiente, Datos considerando la dosis de 120 mg. D/S = relación dosis/solubilidad. *A pH 7,32 la relación D/S es superior a la mínima requerida (250 ml), sin embargo, la mayor fracción de este fármaco se absorbe en la parte superior del TGI donde el valor de pH es neutro a 7,32, en consecuencia este límite en la solubilidad de verapamilo no es un problema para la absorción de este compuesto.

PERMEABILIDAD

- Fracción de dosis absorbida ~ 90%
- Transportado en forma pasiva
- Sustrato de la *Pgp*
- Permeabilidad efectiva (P_{eff}) determinada *in situ* con el método de perfusión intestinal e *in vitro* con la línea celular Caco-2 $> 2 \times 10^{-4}$ cm/s

ALTAMENTE PERMEABLE

Figura 5. Datos de absorción y permeabilidad de verapamilo.

4.3.2 Clase 2 del SCB: Ketoprofeno,

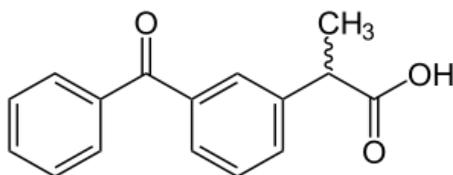
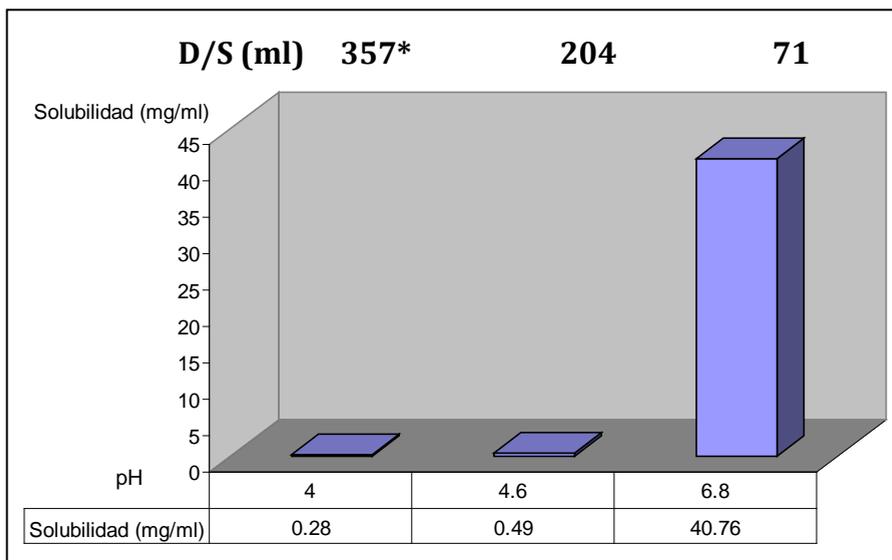


Figura 6: Ácido fenil-propanoico

Indicación:

El ketoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

Dosis disponibles: 25, 50, 75 y 100 mg.



POCO SOLUBLE

Figura 7. Datos de solubilidad de ketoprofeno determinados a 37 °C. D/S = dosis/solubilidad.
 *Ketoprofeno debe clasificarse como un compuesto de baja solubilidad ya que no cumple con los criterios de alta solubilidad a los valores de pH menos a 4.

PERMEABILIDAD

- Fracción de dosis absorbida > 90%
- Transportado en forma pasiva
- Permeabilidad efectiva (P_{eff}) determinada *in situ* con el método de perfusión intestinal e *in vitro* con la línea celular Caco-2 > 2×10^{-4} cm/s

ALTAMENTE PERMEABLE

Figura 8. Datos de absorción y permeabilidad de ketoprofeno.

4.3.3 Clase 3 del SCB: Pirazinamida

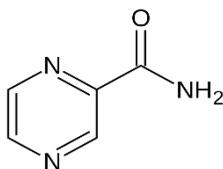
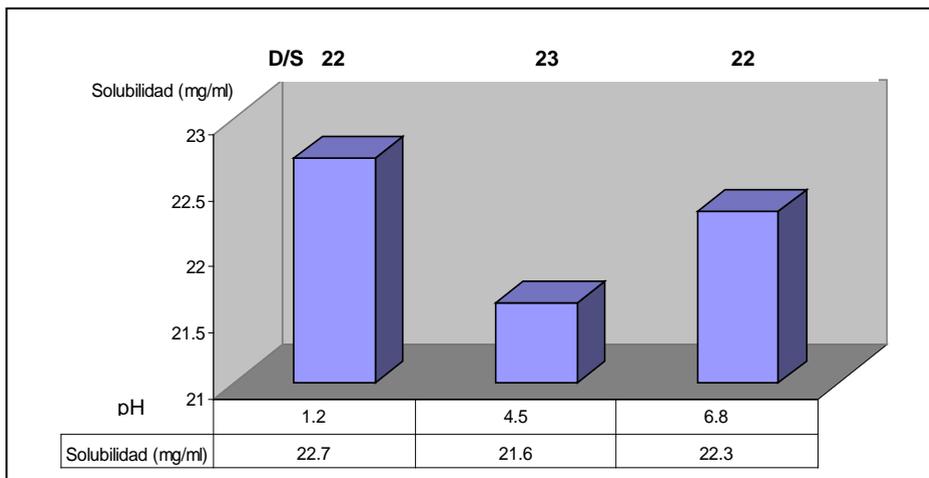


Figura 9: Piridina-4-carbohidrazida

Indicación:

Es un antibiótico usado en el tratamiento de la tuberculosis.

Dosis disponibles: 500 mg



ALTAMENTE SOLUBLE

Figura 10. Datos de solubilidad de pirazinamida determinados a 37 °C.

PERMEABILIDAD

- ~ 40% dosis recuperada en orina luego de su administración oral a las 48 horas
- No se disponen de datos de BA

POCO PERMEABLE

Figura 11. Datos de absorción y permeabilidad de pirazinamida.

4.3.4 Clase 4 del SCB: Furosemida.

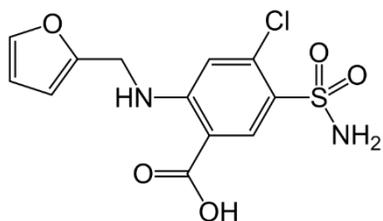
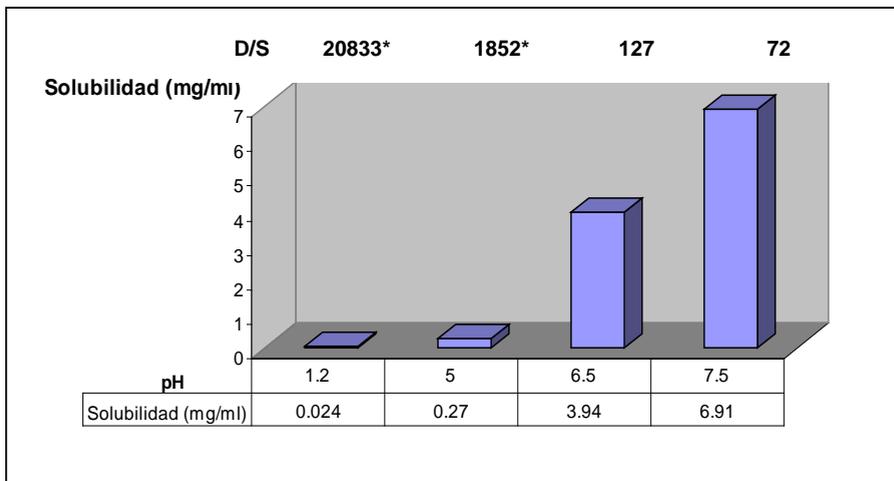


Figura 12: Ácido 5-(aminosulfonyl)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzoico

Indicación:

La furosemida es un diurético de asa utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y edema.

Dosis disponibles: 20, 40 y 500 mg



POCO SOLUBLE

*Figura 13. Datos de solubilidad de furosemida determinados a 37 °C. D/S = dosis/solubilidad. Considerando una dosis de 500 mg, *furosemida debe clasificarse como un compuesto de baja solubilidad ya que no cumple con los criterios de alta solubilidad a los valores de pH menos a 6.5.*

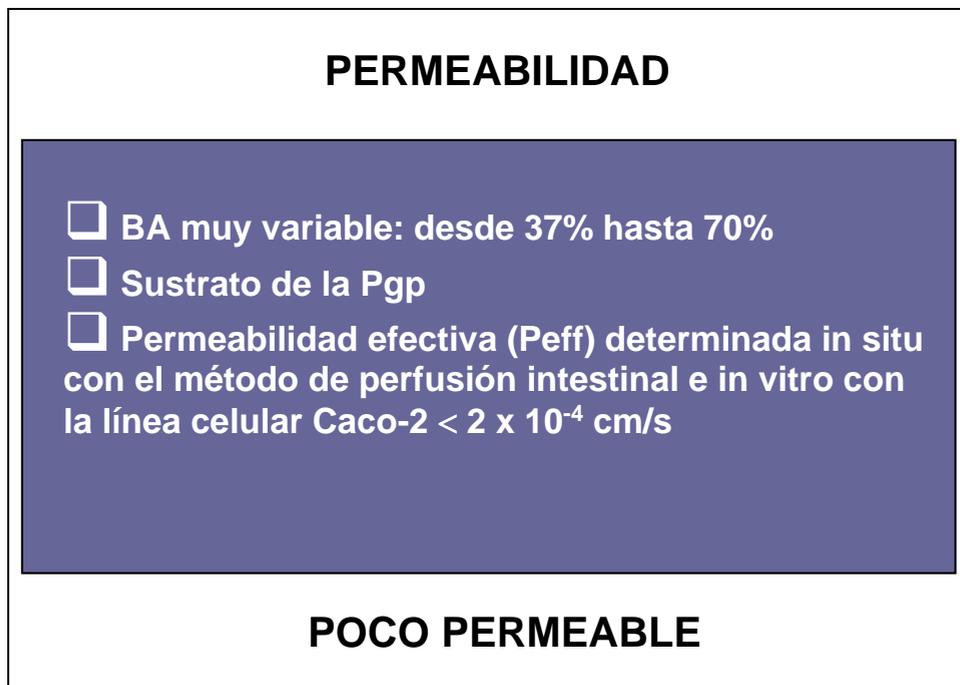


Figura 14. Datos de absorción y permeabilidad de furosemida.

4.4. Clasificación provisional fármacos esenciales de la OMS₁₀

La disponibilidad de los medicamentos se ve comprometida en los países en desarrollo por varios factores, tales como los deficientes sistemas de suministro y distribución, las escasas inversiones en salud y el elevado costo de los medicamentos. El establecimiento de una lista de medicamentos esenciales para las necesidades de atención sanitaria de la población puede ayudar a los países a establecer prioridades con respecto a la compra y distribución de los medicamentos, reduciendo así los costos para el sistema de salud.

Se consideran esenciales los medicamentos que cubren las necesidades de atención de salud prioritarias de la población. Su elección se hace atendiendo a la prevalencia de las enfermedades y a su seguridad, eficacia y costo-eficacia comparativa.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica un listado de Medicamentos Esenciales que consta de más de 350 medicamentos para atender afecciones prioritarias. Este listado se actualiza cada dos años mediante un proceso transparente basado en datos probatorios.

Los países pueden utilizar la Lista Modelo de la OMS como guía para elaborar sus propias listas nacionales de medicamentos esenciales.

Las listas nacionales de medicamentos esenciales pueden servir de base para la adquisición y suministro de medicamentos en los sectores público y privado, para los planes de reembolso del costo de los medicamentos, para las donaciones de medicamentos y para la producción local de medicamentos.

El objetivo de este listado de Medicamentos Esenciales es que, en el contexto de los sistemas de salud existentes, los Medicamentos Esenciales estén disponibles en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con una calidad garantizada, y a un precio asequible para las personas y para la comunidad.

El listado de Medicamentos Esenciales lista más de 350 medicamentos que ofrece opciones terapéuticas basadas en las mejores pruebas disponibles para afecciones prioritarias tales como el paludismo, el VOH/sida, la tuberculosis, los problemas relacionados con la reproducción o enfermedades crónicas como el cáncer y la diabetes.

¹ IV conferencia panamericana sobre armonización de la reglamentación farmacéutica. República Dominicana. 2-4 marzo, 2005. Conclusiones y recomendaciones

² Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., Crison, J. R. "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability". *Pharmaceutical Research*, 12 (3), 1995, 413-419

³ Basanta Kumar Reddy, B. and Karunakar A. "Biopharmaceutics classification system: a regulatory approach." *Dissolution Technologies*, 2011, 31-37

⁴ Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, August 2000. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>.

⁵ European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. 2010. "Guideline on the investigation of bioequivalence". Accessed August 20, 2010, at: http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document_library/Scientificguideline/2010/01/WC500070039.pdf.

⁶ Vogelpoel, H., Welink, J., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Möller, H., Olling, M., Shah, V.P., Barends, D.M. "Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) literature data: Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol". *Journal of Pharmaceutical Science*, 93, 2004, 1945–1956

⁷ Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J.E., Shah, V.P., Groot, D.W., Barends, D.M., Dressman, J.B. "Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen". *Journal of Pharmaceutical Science*, 101, 2012, 3593–3603

⁸ Becker, C., Dressman, J.B., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Kopp, S., Midha, K.K., Shah, Stavchansky, S.V.P., Barends, D.M. "Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Pyrazinamide". *Journal of Pharmaceutical Science*, 97, 2008, 3709–3720

⁹ Granero, G.E., Longhi, M.R., Mora, M.J., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, S., Stavchansky, V.P., Dressman, J.B., Barends, D.M. "Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide". *Journal of Pharmaceutical Science*, 99, 2010, 2544–2556

¹⁰ World Health Organization (WHO). "Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms". Technical Report Series, No. 937, 40th Report, Annex 8 of WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Accessed August 20, 2010, at: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO TRS 937 eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf), 2006