

“Protocolo de estudio in vitro con fines de bioexención: diseño y elementos claves de su evaluación”



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Alexis Aceituno Álvarez, PhD
Jefe

Subdepto. Biofarmacia y Bioequivalencia
ANAMED

28 DE MARZO DE 2011

Protocolo de estudios de bioexención

- **Análisis de los errores sistemáticos observados en:**
 - **Diseño estudio cinéticas liberación disolución**
 - QF Miguel Montenegro
 - **Diseño estudio de solubilidad del API**
 - QF Patricia Menares
 - **Sustento clasificación permeabilidad APIs**
 - QF Patricia Carmona

Protocolo de estudio de bioexención

- Sección o parte informativa
 - menos relevante en términos de solicitud de enmiendas
 - Documentación general
 - imprescindible
 - Información sobre productos en estudio y de referencia
 - Eventualmente podría incluirse solo en los reportes de resultados

Protocolo de estudios de bioexención

- El diseño del estudio propiamente tal
 - “corazón” del protocolo
 - Mayoría observaciones oficiadas referente a la metodología operativa
 - Expuestas durante desarrollo del seminario
 - Información sobre proceso fabricación, excipientes, etc.
 - Eventualmente podría solicitarse como INFORMACION en el reporte de resultados

Protocolo de estudio de bioexención

CONCLUSIONES Y PROPUESTA DEL TALLER

- Traspasar antecedentes informativos a los reportes de resultados
- Especialmente lo relacionado con el producto en estudio o de referencia
- Los protocolos y estudios deberán venir respaldados en discos (protocolos aprobados y reportes serán devueltos al laboratorio)

REFLEXIONES FINALES

- **Buscar la forma de estandarizar los aspectos más importantes respecto de la estructura, contenido y extensión de los protocolos.**
- Mejorar la retroalimentación respecto de la dificultad en la elaboración de protocolos de estudios.
- Se ha estado abierto a la comunidad y dictar cursos de capacitación en bioequivalencia para profesionales de la industria.
- Fast track para revisión de los protocolos de estudios de productos afectos a la resolución 244
- Elaboración de protocolos se facilita y agiliza realizando revisiones exhaustivas de la literatura científica disponible
- Se ha permitido que las bioexenciones califiquen sin presentación de resultados de permeabilidad del activo (clasificación BCS)

Cinéticas de liberación disolución: Elementos claves para una evaluación exitosa de los protocolos



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Miguel Montenegro Nicolini

Observaciones al diseño de estudio cinético de liberación disolución

1. Condiciones de los equipos de disolución distintas a las definidas:

- ✓ Aparato 1 USP 100 rpm
- ✓ Aparato 2 USP 75 rpm
- ✓ Medios de disolución: Fluido gástrico simulado sin enzimas o Buffer HCl pH 1,2 / Buffer acetato pH 4,5 / Fluido intestinal simulado USP sin enzimas o Buffer fosfato pH 6,8
- ✓ Volumen de medio (900 o 500 mL???) solubilidad del PA???

2. Método de calibración química no actualizado

- ✓ Considerar las recomendaciones de la USP, uso de comprimidos calibradores de prednisona

Observaciones al diseño de estudio cinético de liberación disolución

3. Ausencia de método de desaireación

- ✓ Método USP capítulo {711}
- ✓ Métodos alternativos (equipos automáticos)

4. No se define el esquema de muestreo

- ✓ Rápida disolución $\geq 85\%$ a los 30 min (cálculo de f_2)
- ✓ Muy rápida disolución $\geq 85\%$ a los 15 min (un solo punto)
- ✓ Conocer la formulación indicará el comportamiento

5. No se menciona el manejo de contramuestras

Observaciones al diseño de estudio cinético de liberación disolución

6. Validación metodología analítica

- ✓ Selectividad
- ✓ Linealidad
- ✓ Precisión
- ✓ Robustez

7. Consideraciones del ensayo

- Tratamiento cinético de los datos de concentración disuelta en función del tiempo
- Testear 12 unidades por lote de producto y por medio de disolución
- Presentar datos promedio, considerar las CV de los puntos de muestreo

Preguntas frecuentes

- **¿Qué ocurre si el comparador no se comporta como una forma farmacéutica de rápida o muy rápida disolución?**
Se descalifica al principio activo para optar a bioexención
- **¿Puedo ocupar los valores promedios?**
Debe evaluar el coeficiente de variación, el cual no deberá ser mayor al 20% en los puntos tempranos del perfil y no más de un 10% en los demás puntos.
- **¿Es suficiente tener un principio activo que sea de alta permeabilidad y solubilidad?**
No, es necesario también que cumpla los requisitos de disolución

SOLUBILIDAD:

Problemas encontrados en los protocolos presentados al ISP



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Patricia Menares Reyes

PROBLEMAS ENCONTRADOS

1. Número de soluciones tampón de diferentes pH para determinar el perfil de solubilidad v/s pH. Se recomienda un mínimo de 5 buffers

- Depende del o los pKa de la molécula.
- Generalmente se utilizan los buffers de pH 1,2 , 4,5 y 6,8 (utilizados en la determinación del perfil de disolución)

2. Medición del pH durante el estudio

- La adición de principio activo puede afectar el pH del tampón
- La gráfica del perfil debe reflejar el pH real

PROBLEMAS ENCONTRADOS Cont.

3. Cronograma del estudio no incluye la determinación de solubilidad ni el tiempo a emplear en la validación de la metodología

4. Validación de la metodología analítica debe considerar todos los pH y debe evaluarse:

Linealidad y rango

Exactitud

Precisión

Selectividad

Robustez

Estabilidad

Influencia del filtro

PROBLEMAS ENCONTRADOS Cont.

6. Perfil de solubilidad presentado en el protocolo con rango superior de pH > 7,5 hasta 9

Los valores de pH dentro del rango fisiológico se consideran de pH = 1 a 6,8

7. Los datos bibliográficos de solubilidad generalmente corresponden a solubilidad en agua u otros solventes y a 25° C, éstos son referenciales solamente para poder calcular un Do aproximado. Datos muy heterogéneos según la fuente

PROBLEMAS ENCONTRADOS Cont.

DrugBank

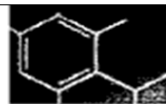


Ibuprofen (DB01050) Experimental Water Solubility	0.049 mg/ml	Source: PhysProp
---	-------------	----------------------------------

TSRL inc
THERAPEUTIC SYSTEMS RESEARCH LABORATORIES



Compound: Ibuprofen Lowest Solubility (mg/ml):	0.00999999977648
--	------------------



Clarke's Analysis of Drugs and Poisons

Ibuprofen

Synonyms. Ibuprofenum; RD-13621; U-18573

Practically insoluble in water; soluble 1 in 1.5 of ethanol, 1 in 1 of chloroform and 1 in 2 of ether.

Dissociation Constant. pK_a 4.4, 5.2.

OBSERVACIONES Y CONSULTAS FRECUENTES

- ✓ **La determinación de la solubilidad del principio activo puede iniciarse antes de la autorización del protocolo y la validación del proceso productivo.**
- ✓ **Los resultados de un estudio de solubilidad y perfil correspondiente a una materia prima de un producto X es válido para la presentación de resultados de otra dosis del mismo producto X**
- ✓ **Se considera un margen de $\pm 0,1$ unidades de pH para la variación del pH del buffer una vez agregada la muestra**

OBSERVACIONES Y CONSULTAS FRECUENTES

- ✓ **Para principios activos “neutros” se recomienda determinar la solubilidad a un pH (6,8) y no realizar el perfil (Prednisona)**
- ✓ **La literatura recomienda un mínimo de 12 horas de agitación para alcanzar el equilibrio. Se debe considerar un tiempo adecuado para asegurar la disolución completa del API**

“Protocolo de estudio *in vitro* con fines de bioexención: diseño y elementos claves de su evaluación”

Aspectos relativos a la información de permeabilidad



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Patricia Carmona Sepúlveda

- <http://www.fip.org/bcs>

Acetaminophen = Paracetamol
Acetazolamide
Aciclovir
Amitriptyline Hydrochloride
Atenolol
Chloroquine Phosphate
Chloroquine Sulfate
Chloroquine Hydrochloride
Cimetidine
Ciprofloxacin hydrochloride
Diclofenac potassium
Diclofenac sodium
Doxycycline Hyclate

Ethambutol Dihydrochloride
Furosemide
Ibuprofen
Isoniazid
Lamivudine (accepted for publication)
Levofloxacin
Mefloquine HCl
Metronidazole
Metoclopramide Hydrochloride
Prednisolone
Prednisone
Propranolol Hydrochloride
Pyrazinamide
Quinidine sulphate
Ranitidine Hydrochloride
Rifampicin
Stavudine (submitted for publication)
Verapamil Hydrochloride

COMMENTARY

Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen

General Characteristics

Therapeutic Indication and Therapeutic Index
Dose Strength of Marketed Drug Products

Physicochemical Properties

Solubility

Polymorphism

pKa

Partition Coefficient

Pharmacokinetic Properties

Absorption and Permeability

Dissolution

Pharmacokinetics

Dosage Form Performance

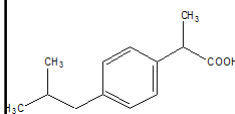
DISCUSSION

Solubility

Absorption and Permeability

BCS Classification

Risk on Bioequivalence and the Performance of
Surrogate Techniques for *In Vivo* BE



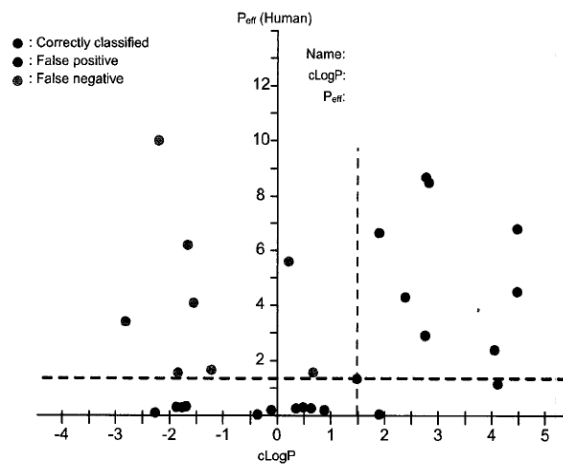
Compound: Ibuprofen							
CAS:		15687-27-1					
Category:		Central Nervous System Agents					
Subcategory:		Analgesics (NSAIDS)					
Formula:		C13 H18 O2					
Molecular Weight:		206.279998779					
pKa:		4.91					
Lowest Solubility (mg/ml):		0.00999999977648					
Human Permeability (x 10 ⁴ cm/s):		N/A					
cLogP:	3.68000 006676	HIGH Permeability					
logP:	3.75	HIGH Permeability					
Country List:	Minimum Dose (mg)	Maximum Dose (mg)	Do (min)	Do (max)	Solubility	BCS Class (cLogP)	BCS Class (logP)
KOR	200	600	80	240	LOW	Class II	Class II
WHO	200	400	80	160	LOW	Class II	Class II

Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification

Nehal A. Kasim,^{†‡} Marc Whitehouse,[†] Chandrasekharan Ramachandran,[†]
Marival Bermejo,[§] Hans Lennernäs,^{||} Ajaz S. Hussain,^{⊥@} Hans E. Junginger,[#]
Salomon A. Stavchansky,[∇] Kamal K. Midha,⁺ Vinod P. Shah,^{⊥@} and
Gordon L. Amidon^{*,†}

- Lista de medicamentos esenciales WHO: 123 p.a.: clasificadas en base a número de dosis y logP o ClogP (104 y 116)

Correlación permeabilidad yeyunal humana vs log P



Correlación permeabilidad yeyunal humana vs log P

Falsos negativos

- D-glucosa
- L-leucina
- L-dopa
- L-fenilalanina
- cefalexina
- valaciclovir

- antipirina
- piroxicam

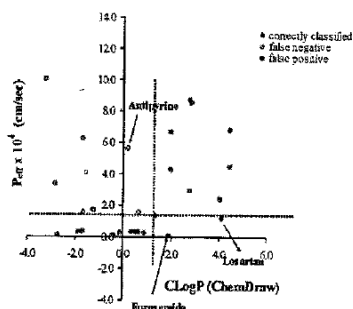
Moléculas polares transportadas por carriers

Correlación permeabilidad vs clogP

• Falsos negativos

- D-glucosa
- L-leucina
- L-dopa
- L-fenilalanina
- cefalexina
- valaciclovir

- antipirina
- enalapril



• Falsos positivos

- furosemida
- losartán

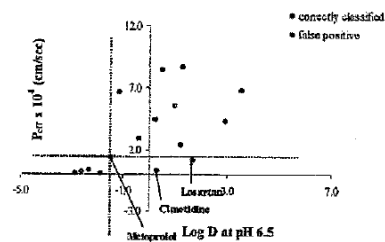
- $\log P$ no considera grado de ionización (ácido o base débil)

Correlación permeabilidad vs $\log D$ (pH 6,5)

- 13 de 16 p.a. (87%)

Falsos positivos:

- Cimetidina
- Losartán



Bases de datos

- <http://www.fip.org/bcs>
- www.sciencedirect.com
- <http://www.springerlink.com/home/main.mpx>
- <http://onlinelibrary.wiley.com/>