



**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPTO DE CONTROL NACIONAL/SUBDEPTO. DE SEGURIDAD/
SECCION DE BIOFARMACIA**

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02:

**Bioexención de los estudios de
Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer
Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas
Orales**

***Sección de Biofarmacia.
Subdepartamento de Seguridad
Departamento de Control Nacional
Instituto de Salud Pública de Chile
Año 2007***

TABLA DE CONTENIDOS

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02:	1
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 CONTEXTO NACIONAL E INTERNACIONAL:	4
1.2 CONTENIDO DE LA GUÍA:	10
2. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO	11
2.1 DESCRIPCIÓN Y FUNDAMENTO CIENTÍFICO:.....	11
a) <i>Solubilidad</i>	12
b) <i>Permeabilidad</i>	12
c) <i>Cinética de Liberación-disolución de las FFSO</i>	13
2.2. AVANCES CIENTÍFICOS Y NORMATIVO-REGULADORES RELACIONADOS CON LAS BIOEXENCIONES: ...	14
a) <i>Organización Mundial de la Salud:</i>	14
b) <i>Organizaciones y Asociaciones científicas y profesionales:</i>	15
2.3 ÁMBITO DE APLICACIÓN DEL SCB EN CHILE:	15
3. METODOLOGÍA PARA CLASIFICAR LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN BASE A SU SOLUBILIDAD, PERMEABILIDAD Y DETERMINACION DE LAS CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS DE LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN	16
3.1. CLASIFICACIÓN EN BASE A LA SOLUBILIDAD DE LOS FÁRMACOS	16
3.2 CLASIFICACIÓN EN BASE A LA PERMEABILIDAD DE LOS FÁRMACOS	20
a) <i>Estudios farmacocinéticos en el hombre</i>	21
b) <i>Métodos de permeabilidad intestinal</i>	22
c) <i>Inestabilidad en el sistema gastrointestinal</i>	26
3.3 DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS "SIMILARES" PARA CONSIDERAR SU BIOEXENCIÓN, BASADA EN EL SCB.	27
3.3.1 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE MUY RÁPIDA LIBERACIÓN- DISOLUCIÓN.	27
3.3.2 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE RÁPIDA LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN	28
3.3.3 CONDICIONES EXPERIMENTALES DE LOS ESTUDIOS CINÉTICOS DE LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN PARA OPTAR A UNA BIOEXENCIÓN.	28
3.3.4. RESPALDO PARA UNA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN	36
a) <i>Protocolo del estudio in vitro:</i>	36
b) <i>Resultado del estudio in vitro. Factor de similitud f_2:</i>	36
4. CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA SOLICITAR UNA BIOEXENCIÓN AL ISP	39
4.1 EXCIPIENTES.....	39
4.2 PROFÁRMACOS.....	40
4.3 SITUACIONES EN LAS QUE NO APLICAN LAS BIOEXENCIONES	40
4.3.1 PRODUCTOS DE VENTANAS TERAPÉUTICAS ESTRECHAS.....	40
4.3.2. PRODUCTOS DISEÑADOS PARA SER ABSORBIDOS EN LA CAVIDAD ORAL.....	41

5. INSTALACIONES	41
6. ANTECEDENTES NECESARIOS PARA RESPALDAR UNA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN	42
6.1. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y CALIDAD:	42
6.2 SOLICITUD DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DEL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS <i>IN VITRO</i>	43
6.3 ANTECEDENTES QUE RESPALDAN LA ALTA SOLUBILIDAD DEL FÁRMACO	44
6.4 ANTECEDENTES QUE RESPALDAN LA ALTA PERMEABILIDAD DEL FÁRMACO	45
6.5 ANTECEDENTES QUE RESPALDAN LA CINÉTICA DE LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN RÁPIDA Y ESTADÍSTICAMENTE SIMILAR ENTRE LOS PRODUCTOS	46
6.6 RETENCIÓN DE CONTRAMUESTRAS	48
7. APLICACIONES REGLAMENTARIAS DEL SCB	48
7.1 PARA PRODUCTOS FFSO-LI REGISTRADOS COMO "SIMILARES" EN EL ISP, QUE CONTIENEN PRINCIPIOS ACTIVOS DEL LISTADO CONTENIDO EN LA RES. EX. Nº726 DEL 14 DE NOV DE 2005.....	48
7.2 CAMBIOS POSTERIORES A LA APROBACIÓN DE UN REGISTRO DE UN MEDICAMENTO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO CON SU RESPECTIVO PRODUCTO DE REFERENCIA	49
7.3 PRODUCTOS NUEVOS EN ETAPA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA /PRODUCTOS NUEVOS	49
7.4. PRODUCTOS CUYAS FORMULACIONES SON PROPORCIONALMENTE SIMILARES A OTRO PRODUCTO CUYA EQT HAYA SIDO DEMOSTRADA MEDIANTE UN ESTUDIO IN VIVO	50
7.4.1 REQUISITOS PARA OPTAR A BIOEXENCIONES BASADAS EN LA PROPORCIONALIDAD DE LA DOSIS .	51
7.4.2. COMPARACIÓN DE LOS PERFILES CINÉTICOS DE LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN PARA BIOEXENCIONES QUE SE SUSTENTEN EN LA PROPORCIONALIDAD DE LA DOSIS	52
8. CÓMO TRAMITAR UNA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN EN EL ISP	53
8.1 PROTOCOLO DEL ESTUDIO	53
8.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	53
8.3 CERTIFICACIÓN DE UN PRODUCTO COMO GENÉRICO INTERCAMBIABLE.....	53
9. REFERENCIAS CONSULTADAS:	54

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto Nacional e Internacional:

De acuerdo a la OMS, los “medicamentos genéricos” son elaborados por industrias que basan su quehacer en la elaboración de formas farmacéuticas en base a moléculas de principios activos desarrolladas por la industria de investigación, después que ha vencido la patente. Sin embargo, para que estos productos sean considerados intercambiables con el producto de referencia deben demostrar que son equivalentes terapéuticos. Los productos de referencia o comparadores son definidos y certificados por la autoridad sanitaria del país respectivo (**WHO, 2006**).

El tema de la equivalencia terapéutica ha estimulado la discusión científica durante los últimos 25 años, lo que ha derivado en la introducción de cambios significativos en los lineamientos normativo-reguladores (**Pidgen, 1996; WHO 1996; NIHS 1997; Blume y col 1999; Loberberg y Amidon, 2000; Red PARF 2005; Gupta y col 2006**). A nivel internacional, los países que históricamente han reconocido la protección patentaria, autorizan el registro y comercialización de productos genéricos al momento que caduca la patente del producto innovador (**Giarovich, 2001**).

En Chile, la Política Nacional de Medicamentos vigente señala que los medicamentos deben cumplir con requisitos de calidad, eficacia, seguridad y equivalencia terapéutica, cuando corresponda, para asegurar la intercambiabilidad, con el fin de que el Estado pueda garantizar el acceso y disponibilidad a medicamentos eficaces y seguros a la población (**Res. Ex. N° 515, 2004**).

En consecuencia con la política de medicamentos, el Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Pública, en un trabajo conjunto, introdujeron modificaciones al Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos (**D. S. 1876, 1995**), tendientes a avanzar en el tema de equivalencia terapéutica (EQT), las que fueron publicadas en el Diario Oficial en febrero de 2005. Paralelamente, la Sección de Biofarmacia del Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública de Chile, elaboró la: "*Norma que Define Criterios para Establecer Equivalencia Terapéutica (EQT) a Productos Farmacéuticos en Chile*", la cual fue editada por el Ministerio de Salud y publicada en el diario oficial junto con las "*Listas de principios activos contenidos en productos farmacéuticos, a los cuales se les deberá exigir estudios de BE in vivo o estudios in vitro (bioexención)*". (**Res. Ex. 727 y 726; 14 nov 2005**).

El Departamento de Control Nacional del ISP elaboró la "*Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile*" (**Res Ex 1773; marzo 2005**) y está avanzando sistemáticamente en la exigencia de las Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP) y Validaciones de Procesos en la Industria Farmacéutica. Como es sabido, el objetivo principal de las cGMP es asegurar que el producto no solamente cumple con las especificaciones de calidad finales, sino que se ha elaborado mediante los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se fabrica un nuevo lote de producción (**WHO 1994**). Una forma de conseguir el objetivo señalado es mediante la validación, con lo que se logra que los sistemas, equipos, procesos y procedimientos otorguen un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados, y por lo tanto se producirá uniformemente un producto de calidad (**WHO 1998; GHTF 2004**).

Las actividades desarrolladas por el Departamento de Control Nacional señaladas, representan avances importantes porque permiten cumplir con

requisitos técnicos previos a la exigencia reguladora de estudios de BE *in vivo* o de estudios *in vitro* para optar a las bioexenciones, según lo señala la normativa nacional e internacional vigente, la cual establece que no tienen validez los estudios de bioequivalencia de productos farmacéuticos fabricados sin cumplimiento de cGMP, empleando procesos de fabricación no validados adecuadamente (**WHO 2006; EMEA 2001; FDA 2003; Res. Ex. N° 727, 2005**). Es decir, no tiene sentido demostrar la BE de un lote de fabricación de un producto (E) respecto del producto de Referencia (R), si previamente no se asegura la reproducibilidad lote a lote. Una exigencia reguladora en BE que no considere este aspecto, no contribuye al logro del objetivo final, que es asegurar la equivalencia terapéutica entre los productos, independientemente del lote que se trate.

Paralelamente con la elaboración de la Norma de EQT, la Unidad de Biofarmacia del Departamento de Control Nacional del ISP, organizó un Programa Internacional de Biofarmacia, conformado por cuatro cursos teórico-prácticos (BP1, BP2, BP3, BP4), con el apoyo científico y administrativo de instituciones y organizaciones del país y del extranjero: La Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, la Universidad de Valparaíso, la Universidad Arturo Prat de Iquique, la Universidad Andrés Bello, la Universidad de Valencia, la Sociedad de Químicos Farmacéuticos de la Industria Farmacéutica de Chile (SOQUIFICH) y el *Drug Delivery Foundation (DDF)* de la Universidad de Michigan, EE.UU. La DDF entregó el aporte científico fundamental para la organización y desarrollo del programa, que contó entre sus disertantes con destacados científicos y profesionales del área. Dicho programa permitió una puesta al día en la materia a alrededor de 100 profesionales de Chile y de varios países de Latinoamérica, provenientes del ambiente industrial, clínico, académico y regulador. Específicamente para Chile, el desarrollo del programa de Biofarmacia tuvo como objetivo central, disponer de un número crítico de profesionales –tanto en el intra como en el extra sistema- con conocimientos

actualizados indispensables para abordar con propiedad los desafíos que surgen de las exigencias reguladoras en estas materias.

Durante el año 2007, en el ISP se creó la Sección de Biofarmacia, dependiente del Subdepartamento de Seguridad del Departamento de Control Nacional (**ISP Res.Ex.1575, sep 2007**), la cual a partir del 1º de Octubre de 2007, cuenta con dos profesionales completamente dedicados al área y un profesional con dedicación parcial.

Internacionalmente se reconocen diferentes métodos para establecer la Equivalencia Terapéutica (EQT) entre productos farmacéuticos: Estudios Farmacodinámicos; Estudios Clínicos; Estudios de Biodisponibilidad Comparativa (Bioequivalencia) y Estudios de Liberación-Disolución *in vitro* siendo actualmente los estudios de BE y los estudios *in vitro* para optar a bioexenciones de estudios *in vivo*, los más ampliamente utilizados (**FDA 1992; FDA 2000; FDA 2003; EMEA 2001; Bolaños y col, 2007**).

El empleo de estudios de Liberación-Disolución *in vitro*, se sustenta en el hecho de que después de la administración de un medicamento por vía oral, desde una forma farmacéutica sólida, la absorción del principio activo depende de los procesos de liberación, de disolución y de la permeabilidad a través de la barrera gastrointestinal (**FDA 2000; Bermejo, 2007**). Debido a la naturaleza crítica de los dos primeros procesos, y a que normalmente transcurren en forma paralela en el organismo, algunos autores los engloban en un solo concepto que denominan liberación-disolución (**Aiache, 2007**).

La clásica prueba de disolución *in vitro* que aparece en Farmacopeas, se ha utilizado para evaluar la calidad lote a lote de un producto farmacéutico, para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y para asegurar la calidad y el rendimiento continuo del producto después de ciertas modificaciones, tales

como cambios en la formulación, cambios en el proceso de fabricación, cambios en el sitio de fabricación y aumento de escala del proceso de fabricación (**Amidon y col 1995; FDA,1997; Siewert y col 2003**). No se debe confundir esta prueba con los estudios cinéticos de liberación-disolución de los principios activos desde las formas farmacéuticas, cuya finalidad, en casos muy específicos, es establecer la condición de "Equivalentes Terapéuticos" entre un producto en estudio (E) y uno de Referencia (R), sin tener que realizar estudios de bioequivalencia *in vivo*. Es decir, para optar a una bioexención (**Amidon, 2006**).

En Chile, el Reglamento (DS 1876) establece los requisitos de los datos de BD y BE para la aprobación de solicitudes de registro de productos farmacéuticos y solicitudes complementarias. En la "*Norma que Define Criterios para Establecer Equivalencia Terapéutica a Productos Farmacéuticos en Chile*" (**Resolución N° 727, 2005**), se contempla la exención de los estudios de BD/BE *in vivo* (bioexenciones) bajo ciertas condiciones. La Norma establece que dos productos son equivalentes terapéuticos si son equivalentes farmacéuticos rotulados y manufacturados bajo normas actualizadas de buenas prácticas de manufactura (cGMP) y si han demostrado, a través de estudios apropiados, que sus efectos, respecto a eficacia y seguridad, son los mismos, luego de ser administrados en la misma dosis molar. Se entiende por equivalentes farmacéuticos a los productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades de los mismos principios activos, o sus mismas sales o ésteres, en idéntica forma farmacéutica y destinados para la misma vía de administración, pero no necesariamente contienen los mismos excipientes, y que cumplen con las mismas o comparables especificaciones de calidad (**EMA, 1998; Res. Ex. N° 727, 2005**). Sin embargo, recientemente la Organización Mundial de la Salud, ha ampliado la posibilidad de establecer equivalencia terapéutica entre productos que son **alternativas farmacéuticas**. Éstas corresponden a productos farmacéuticos que contienen la misma dosis molar del principio

activo, pero en diferente forma farmacéutica y/o diferente forma química, que liberan el mismo principio activo por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos y pueden o no ser equivalentes terapéuticos con el producto de referencia (**WHO, 2006, Guía N° 40**).

Con el propósito de implementar la exigencia reguladora de la Equivalencia Terapéutica en Chile, durante el año 2007 la Sección de Biofarmacia elaboró toda la documentación técnica indispensable lo cual, entre varios otros documentos, incluye las siguientes guías técnicas:

- **GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01**: “Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto de Referencia (R) para establecer Equivalencia Terapéutica”
- **GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02**: “Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales”, que corresponde al presente documento.

Actualmente en el Instituto de Salud Pública de Chile (www.ispch.cl) los productos farmacéuticos se pueden registrar como:

a) Productos Farmacéuticos Nuevos: que generalmente corresponden a medicamentos innovadores (fabricados en el país o importados), desarrollados por la industria de investigación (Artículo 30º, DS 1876).

b) Productos Farmacéuticos Similares: que corresponden a medicamentos producidos por la industria nacional o extranjera, de los cuales ya existen otro(s) productos con Registro ISP vigente(s), que contienen el (los) mismo(s) principio(s) activo(s), misma sal(es) o éster (res), en la misma dosis, forma farmacéutica y tipo de liberación. Estos productos pueden registrarse ya sea

con un nombre de fantasía o genérico. Para efectos de este documento, estos productos se denominan como "**Similares**".

1.2 Contenido de la Guía:

Esta guía entrega recomendaciones para las solicitudes de exención de los estudios de biodisponibilidad (BD) y/o bioequivalencia (BE) *in vivo* para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (FFSO-LI)¹ en base al *Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)* y para formulaciones sólidas orales proporcionalmente similares a otro producto cuya *Equivalencia Terapéutica (EQT)* haya sido demostrada mediante un estudio *in vivo*.

La aplicación de estas exenciones se ha considerado para:

- a) Estudios posteriores de BD o BE *in vivo* de formulaciones, después del establecimiento inicial de la BD *in vivo* de las FFSO-LI durante el período de registro de un Producto Farmacéutico Nuevo.
- b) Estudios de BE *in vivo* de FFSO-LI en Productos Farmacéuticos registrados como "*Similares*" en el ISP.
- c) Cambios posteriores a la aprobación de un Registro de un Medicamento Equivalente Terapéutico (*Certificado como Genérico Intercambiable*).
- d) Formulaciones proporcionalmente similares a otro producto cuya EQT haya sido demostrada mediante un estudio *in vivo*

¹ *Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata. Los Productos de Liberación inmediata son aquellos que presentan patrones de rápida y muy rápida liberación-disolución*

La presente guía describe:

- a) cuándo y cómo se puede solicitar bioexenciones para FFSO-LI en base al SCB y para formulaciones proporcionalmente similares a otro producto cuya EQT haya sido demostrada mediante un estudio *in vivo*.
- b) los métodos recomendados para determinar la solubilidad y la permeabilidad de los principios activos y las características cinéticas de liberación-disolución *in vitro* de los productos farmacéuticos de liberación inmediata.
- c) la manera de tramitar una solicitud de bioexención y los antecedentes que deben presentarse al ISP.

2. EL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO

2.1 Descripción y Fundamento Científico:

El SCB es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal (***Amidon y col, 1995; FDA 1997; Fan de Waterbeend y col 1998; Cheng y col 2004; Lindenberg y col 2004; Polli y col 2004***). Cuando se combina con la cinética de disolución del producto farmacéutico, el SCB considera tres factores principales que gobiernan la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco a partir de FFSO-LI: **solubilidad, permeabilidad y liberación-disolución intestinal (FDA, 2000; Yu y col 2002)**. Según el SCB, los principios activos se clasifican de la siguiente manera:

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
1	Alta	Alta
2	Baja	Alta
3	Alta	Baja
4	Baja	Baja

a) Solubilidad

El establecimiento de la Clase a la que pertenece un principio activo en relación con su solubilidad (de acuerdo al SCB) considera la mayor concentración posológica del producto de liberación inmediata objeto de una solicitud de bioexención. Por ejemplo, si un principio activo se encuentra en forma de comprimidos de 500 mg, 850 mg y 1000 mg, en una FFSO-LI, ese principio activo se considera *altamente soluble* cuando la mayor concentración posológica (1000 mg) es soluble en 250 mL o menos, en un medio acuoso con valores de pH comprendidos entre 1-6,8 (**Bermejo y Amidon, 2005; Yasnadian y cols, 2005**).

b) Permeabilidad

La Clasificación de los principios activos en base a las características de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de la dosis absorbida, no en la biodisponibilidad sistémica) de un principio activo en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. Como alternativa, se pueden utilizar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de absorción del fármaco en el hombre (p. ej., métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*) (**Pade y Stavchansky 1998; Lentz y col 2002**). Ante la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el sistema gastrointestinal,

se considera que el principio activo es *altamente permeable* cuando se establece que la fracción absorbida de la dosis administrada en seres humanos es del 90% o más, basándose en una determinación de balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia intravenosa (**LeCluyse y Sutton, 1997**)

c) Cinética de Liberación-disolución de las FFSO

Las FFSO se clasifican por su liberación-disolución rápida o lenta. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el SCB como una herramienta de desarrollo del medicamento con el propósito de ayudar a la industria farmacéutica a justificar sus solicitudes de bioexenciones.

Hay evidencia que indica que las diferencias observadas *in vivo* entre la velocidad y la cuantía de la absorción de un principio activo en dos productos farmacéuticos orales sólidos (equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas) pueden ser atribuibles a diferencias en la cinética de liberación-disolución del fármaco *in vivo* (**Yu y col 2001; Bermejo y Amidon, 2005**). Sin embargo, cuando la liberación-disolución *in vivo* de una FFSO-LI es rápida en relación con el vaciamiento gástrico y el principio activo tiene alta permeabilidad, es poco probable que la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco dependan de la liberación-disolución y/o el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco. Bajo tales circunstancias, es posible que no sea necesaria la demostración de BD comparativa o BE *in vivo* para los productos farmacéuticos que contienen principios activos que pertenecen a la **Clase 1**, siempre que los excipientes usados en la forma farmacéutica y el proceso de fabricación no afecten significativamente la absorción de los principios activos (**Amidon y col, 1995**).

Este método representa una herramienta muy útil para que los países en vías de desarrollo puedan avanzar en relación con los estudios para establecer

Equivalencia Terapéutica entre Productos Farmacéuticos Similares (**Shah, 2004; Yu y col, 2002**).

Actualmente hay evidencia que demuestra que productos de disolución muy rápida elaborados con fármacos de la **Clase 3**, pueden comportarse *in vivo* como una solución oral, por lo que se espera que la permeabilidad a través de las membranas biológicas sea el paso limitante en la absorción del fármaco. También hay evidencia que algunos medicamentos elaborados con fármacos **Clase 2** también podrían ser candidatos a una **bioexención** (**Blume y Schug, 1999; Chang y col 2004; Polli y col 2004; Yasdanian y col 2004**). Sin embargo, ha habido bastante discusión científica respecto de qué clase de requisitos de disolución *in vitro* debieran establecerse para asegurar que la liberación-disolución del fármaco no ejerce un impacto significativo sobre la biodisponibilidad *in vivo* (**Cheng y cols, 2004**).

Algunos de los autores que han sugerido extender la bioexención a los principios activos de la clase 3, estiman necesario considerar como un valor crítico el 40% de la dosis de fármaco absorbida, una rápida disolución del principio activo desde la formulación y que los excipientes de las formas farmacéuticas no modifiquen el tránsito intestinal y que no interfieran con la absorción del principio activo (**Blume y Schug, 1999; Polli y cols., 2004, Cheng y col, 2004**)

2.2. Avances científicos y normativo-reguladores relacionados con las bioexenciones:

a) Organización Mundial de la Salud:

Recientemente, la OMS extendió la bioexención a los productos formulados con principios activos de la Clase 3 que tengan una muy rápida disolución (\geq

85 % disuelto en 15 min.) en los 3 medios de disolución establecidos y a los productos de la Clase 2 que sean ácidos débiles con alta solubilidad a pH 6,8 y rápida disolución en los 3 medios, siempre que el principio activo tenga una razón Dosis/Solubilidad de 250 mL o menor, a pH 6,8 (pero no necesariamente a pH 1,2 y pH 4,5) y el producto "*Similar*" se disuelva rápidamente (≥ 85 % disuelto en 30 min. a pH 6,8) y su perfil de disolución sea similar al del producto de Referencia a pH 1,2; 4,5 y 6,8 bajo las condiciones del estudio cinético que se señalan en el punto 3.3.3 de esta guía . En estos casos, los excipientes debieran ser críticamente evaluados en términos del tipo y cantidad, por ejemplo los surfactantes en la formulación (**WHO 2006**).

b) Organizaciones y Asociaciones científicas y profesionales:

La Federación Farmacéutica Internacional (FIP) y la *American Association of Pharmaceutical Scientists* han hecho esfuerzos tendientes a establecer una metodología apropiada e internacionalmente reconocida para caracterizar los principios activos dentro del marco del SCB, los cuales han conducido a la elaboración de monografías específicas para varios principios activos, que representan importantes contribuciones para avanzar en el tema de las bioexenciones (**Lentz y cols, 2002; Siewert y cols, 2003; Vogelpoel y col 2004; Kortejärvi y cols 2005; Potthast y col 2005; Jantratid y cols, 2006; Kalantzi y cols, 2006; Vogelpoel 2004**)

2.3 Ámbito de aplicación del SCB en Chile:

El método del SCB descrito en esta guía puede emplearse para justificar las *bioexenciones* de los Productos Farmacéuticos fabricados conforme a las *Buenas Prácticas de Manufactura*, adecuadamente rotulados y que reúnan las características que se describen en el punto 4.3.2. de la "*Norma que Define*

Criterios para Establecer Equivalencia Terapéutica a Productos Farmacéuticos en Chile”.

En esta guía técnica, se considera que una FFSO-LI es de *rápida liberación-disolución*, cuando no menos del 85% de la dosis del principio activo se disuelve dentro de 30 minutos, empleando el Aparato I de la *Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica* (USP) a 100 rpm (o el Aparato II de la USP a 75 rpm) en un volumen de 900 mL o menos, en cada uno de los siguientes medios: (1) HCl pH 1,2 o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) tampón pH 4,5 (Acetato) ; y (3) tampón pH 6,8 (Fosfato) o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

3. METODOLOGÍA PARA CLASIFICAR LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN BASE A SU SOLUBILIDAD, PERMEABILIDAD Y DETERMINACION DE LAS CARACTERÍSTICAS CINÉTICAS DE LIBERACIÓN-DISOLUCIÓN

Se recomiendan los siguientes métodos para clasificar los principios activos en base a su solubilidad y permeabilidad y para determinar las características de liberación-disolución de las FFSO-LI según el SCB:

3.1. Clasificación en base a la solubilidad de los fármacos

Uno de los objetivos del método del SCB es determinar la solubilidad en equilibrio de un principio activo bajo condiciones de pH fisiológicas. Se deberá determinar el perfil de solubilidad versus el pH del principio activo en estudio, en un medio acuoso a $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ con pH comprendido entre 1-6,8. Además, se deberá evaluar un número suficiente de condiciones de pH para definir con precisión el perfil de solubilidad versus pH.

Para una determinación de solubilidad, se recomienda basar la selección de las condiciones de pH en las características de ionización del principio activo en estudio. Por ejemplo, cuando el pKa de un fármaco está entre 3-5, se deberá determinar la solubilidad a $\text{pH} = \text{pKa}$; $\text{pH} = \text{pKa} + 1$; $\text{pH} = \text{pKa} - 1$, y a $\text{pH} = 1$ y 6,8. Se recomienda un mínimo de tres mediciones de solubilidad en cada condición de pH. Según la variabilidad del estudio, es posible que sea necesario un mayor número de determinaciones para proveer un cálculo de solubilidad confiable.

Para ser utilizadas en los estudios de solubilidad, se consideran apropiadas las soluciones amortiguadoras estándares descritas en el capítulo *Reactivos, Indicadores y Soluciones de la Farmacopea de Estados Unidos (USP, 2007)*. Si estos tampones no resultaran apropiados por razones físicas o químicas, se tendría que utilizar otras soluciones tampones. Se deberá verificar el pH de la solución después de agregar el principio activo al tampón. También se pueden utilizar métodos distintos al método tradicional de agitación en matraz, como los métodos de análisis volumétrico ácidos-bases, con justificación que apoye la habilidad de tales métodos para predecir la solubilidad de equilibrio del principio activo en estudio.

Se deberá determinar la concentración del principio activo en los tampones seleccionados, en las condiciones de pH señaladas, empleando un ensayo validado que indique la estabilidad y que pueda diferenciar el principio activo de sus productos de degradación, si los hubiere (por ejemplo ensayo HPLC) (*FDA, 1987*). Si se observa la degradación del principio activo en función de la composición del tampón y/o del pH, se deberá comunicar el hecho junto con los demás datos de estabilidad recomendados en el punto 3.2.c) de esta Guía.

Además, se deberá establecer la clasificación de solubilidad, calculando el volumen de un medio acuoso suficiente para disolver la mayor potencia de la forma farmacéutica (dosis) en la gama de pH de 1,2-6,8. De esta forma, se clasificará un principio activo como altamente soluble cuando la mayor dosis sea soluble en un volumen ≤ 250 mL de medio acuoso en toda la gama de pH comprendida entre 1,2 - 6,8 (**WHO, 2006**)

Un tema relevante del estado sólido de los fármacos, es que pueden existir en varias formas cristalinas denominadas polimorfos y pseudos-polimorfos, los que presentan diferentes propiedades físicas y químicas y, como consecuencia, diferencias en sus propiedades biofarmacéuticas (**Brittain, 1999; Bernstein 2002; Chawla y Bansal 2004**). La Administración Federal de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA), define el **polimorfismo de un sólido cristalino** como las diferentes estructuras cristalinas que una misma molécula puede presentar. Por otro lado, **pseudo-polimorfismo** es el término con el que se denomina a las formas cristalinas de una molécula dada que presentan en su estructura cristalina otro tipo de moléculas, por ejemplo la presencia de agua (hidratos) y moléculas de solventes (solvatos). Para propósitos de esta guía, el **polimorfismo** incluye polimorfos, solvatos y formas amorfas, tal como lo define la Guía Q6A de la *International Conference on Harmonization* (**ICH, 2000**).

La base de datos japonesa SSCI indica que el 87% de los principios activos utilizados en la elaboración de los medicamentos presenta más de un polimorfo, el 51% de ellos presenta múltiples polimorfos, el 37% de ellos son hidratos, el 39% de ellos son amorfos y el 31% de ellos corresponde a solvatos.

La **solubilidad**, es una de las propiedades más importantes que distingue a un polimorfo de otro, lo que se traduce en que un polimorfo pueda ser tan soluble que termine siendo tóxico a una dosis determinada, o tan insoluble que no tenga ningún efecto terapéutico sobre el organismo, administrado en la misma dosis. Por ello, para definir la dosis adecuada de un principio activo determinado, incorporado en un medicamento en estado sólido, es necesario conocer de qué polimorfo o mezcla de polimorfos se trata (**Snider y cols, 2004; Yu y cols 2003**)

La solubilidad también se modifica con el **hábito cristalino** o morfología de las partículas y con el tamaño de partículas del polimorfo. Ambas características deben establecerse y controlarse en las formulaciones farmacéuticas que contengan principios activos en estado sólido.

Para caracterizar tanto los polimorfos como los pseudos-polimorfos, la técnica universalmente reconocida y de referencia es la difracción de Rayos X, tanto de mono cristal como de poli-cristal. Generalmente esta técnica es complementada con estudios de espectroscopia RMN en sólido, IR, microscopía electrónica, análisis térmico diferencial (DSC) y estudios de disolución (**Liebenberg y cols 1998; H.Y. Aboul-Enein y cols 2002; Swanepoel y cols. 2003**).

Un polimorfo, incorporado en una forma farmacéutica dada, eventualmente puede ser inestable en el tiempo, convirtiéndose en otro de menor solubilidad y, en consecuencia, de menor biodisponibilidad y eficacia terapéutica. Esto podría obligar al retiro del medicamento del mercado con las pérdidas económicas consecuentes para la industria (**Chemburkar y cols 2000; Bauer y cols 2001; Chawla y Bansal 2004**). Por ello, es muy importante controlar y mantener la calidad de las materias primas empleadas en la elaboración de los medicamentos, lote a lote, lo que, en el caso de los medicamentos sólidos, implica (entre otros aspectos) conocer y determinar el tamaño de partículas,

el hábito cristalino, y los posibles polimorfos en los que puedan cristalizar (**ICH, 2000**). Este aspecto es fundamental para que la biodisponibilidad sea la misma en los diferentes lotes de fabricación.

Por lo señalado, además de la solubilidad de un principio activo utilizado en la elaboración de un medicamento candidato a una bioexención, se deben realizar los controles adecuados que permitan caracterizar completamente la materia prima empleada en su fabricación. Lo que, en algunos casos, además de la caracterización del hábito cristalino y el tamaño de partículas, puede implicar la determinación y cuantificación de polimorfos y pseudopolimorfos, solo si dicha condición es pertinente al fármaco en estudio y condiciona sus características de solubilidad lo suficiente para conducir a riesgo de inequivalencia terapéutica, según datos de literatura.

3.2 Clasificación en base a la permeabilidad de los fármacos

La clasificación de permeabilidad de un principio activo en sujetos humanos se puede establecer empleando los métodos de balance de masa, de BD absoluta o de perfusión intestinal.

Los **métodos recomendados** que no involucran a sujetos humanos, incluyen la perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en un modelo animal apropiado (p.ej., ratas) y/o métodos de permeabilidad *in vitro*, empleando tejidos intestinales escindidos o monocapas de células epiteliales apropiadas (**Dolouisio y cols 1969; Pade y Stwachansky 1998; Stephens y col 2004; Balimane y Chong 2005**).

En muchos casos, es posible que sea suficiente un solo método, por ejemplo cuando la BD absoluta es del 90% o más, o cuando se recupera en la orina el 90% o más del fármaco administrado.

Si un solo método no demuestra en forma concluyente la clasificación de permeabilidad, es aconsejable emplear dos métodos diferentes. La estructura química y/o ciertos atributos fisicoquímicos de un principio activo (p.ej., el coeficiente de partición en sistemas apropiados) pueden proveer información preliminar útil acerca de sus características de permeabilidad (método *in sílico*) (*Fan de Waterbeend y col, 1999*) En ciertos casos, los laboratorios pueden considerar el uso de tal información como antecedente adicional de una clasificación determinada.

a) Estudios farmacocinéticos en el hombre

➤ Estudios de balance de masa

Para documentar la medida de absorción de un fármaco, es posible usar estudios farmacocinéticos de balance de masa que utilizan isótopos estables o un principio activo marcado radioactivamente.

Sin embargo, debido a que este método puede proveer cálculos altamente variables de la absorción para muchos fármacos, no representa un método de elección, recomendándose emplear otros métodos, que se describen a continuación.

➤ Estudios de biodisponibilidad absoluta

Se puede utilizar la determinación de la Biodisponibilidad (BD) oral usando la administración intravenosa como referencia. Según la variabilidad de los estudios, se deberá inscribir un número suficiente de sujetos para proveer un cálculo confiable de la medida de absorción. Cuando se muestra que la BD absoluta de un principio activo es del 90% o más, no hacen falta datos

adicionales para documentar la estabilidad del fármaco en el fluido gastrointestinal.

b) Métodos de permeabilidad intestinal

Se pueden utilizar los siguientes métodos para determinar la permeabilidad de una sustancia medicamentosa desde el sistema gastrointestinal: (1) estudios de perfusión intestinal *in vivo* en seres humanos; (2) estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* (**Dolouiso y cols 1969**) usando modelos animales apropiados; (3) estudios de permeabilidad *in vitro* usando tejidos intestinales humanos o animales extirpados; o (4) estudios de permeabilidad *in vitro* por empleo de una monocapa de células epiteliales cultivadas (**FDA, 2000**).

Para fármacos transportados pasivamente, se considera que son apropiados los modelos animales *in vivo* o *in situ* y los métodos *in vitro*, como los que usan monocapas de células epiteliales animales o células humanas cultivadas. La baja permeabilidad de algunos principios activos observada en el hombre podría ser resultado de la absorción de los fármacos por transportadores de membranas como la glicoproteína-P (P-gp) (**Stephens y cols, 2001; Balimane y cols 2006**).

Cuando los transportadores están ausentes en los modelos, o su grado de expresión es bajo en comparación con el del hombre, puede haber una mayor probabilidad de error en la clasificación de permeabilidad para un fármaco sustrato de la P-gp, en comparación con un fármaco transportado en forma pasiva. Por lo tanto, deberá caracterizarse la expresión de transportadores conocidos en los sistemas de estudio seleccionados.

Se puede demostrar la expresión funcional de los sistemas de transporte (p.ej., P-gp), empleando fármacos modelos seleccionados o sustancias químicas en concentraciones que no saturan el sistema de transporte (p. ej.,

ciclosporina A, vinblastina, rodamina 123), mediante técnicas como estudios de transporte bidireccional, que muestran una mayor velocidad de transporte en el sentido basolateral-apical en comparación con el sentido apical-basolateral. Bajo estas condiciones no se puede establecer un criterio de aceptación para el transporte intestinal que debería encontrarse en un sistema de prueba. En lugar de ello, esta guía recomienda limitar el uso de métodos de prueba de permeabilidad no humanos para las sustancias medicamentosas transportadas por mecanismos pasivos. Es posible que los estudios farmacocinéticos referentes a la proporcionalidad o linealidad posológica aporten información útil para evaluar la relevancia del transporte *in vitro* observada de un fármaco. Por ejemplo, es posible que haya menos inquietudes asociadas con el uso de métodos *in vitro* para un fármaco que tiene una velocidad de transporte más alta en el sentido basolateral-apical en bajas concentraciones del fármaco, pero que presenta farmacocinética lineal en el hombre (**FDA, 2000**).

Para aplicar el SCB, se puede suponer un **transporte pasivo aparente**, cuando se satisface una de las siguientes condiciones:

- En el hombre se demuestra una relación lineal (farmacocinética) entre la dosis (p.ej., en una variedad posológica clínica relevante) y mediciones de ABC (área debajo de la curva de concentración *versus* tiempo).
- En un modelo animal se demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad respecto de la concentración inicial del fármaco (p.ej.: 0,01, 0,1 y 1, una vez disuelta la mayor concentración posológica en 250 mL), medida en el fluido de perfusión *in vivo* o *in situ*.
- Utilizando un método de cultivo de células *in vitro* apropiado, cuya expresión de transportadores de circulación es conocido (p. e. P-gp), se

demuestra la falta de dependencia de la permeabilidad medida *in vitro*, respecto de la concentración inicial del fármaco (p. ej. 0,01, 0,1 y 1, una vez disuelta la mayor concentración posológica en 250 mL) en el fluido donante y respecto del sentido de transporte (p. ej., no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la velocidad de transporte cuando se mide en el sentido apical-basolateral y cuando se mide en el sentido basolateral-apical, para las concentraciones del fármaco estudiadas).

Para demostrar la aptitud de un método de permeabilidad determinado previsto para la aplicación del SCB, se deberá establecer una relación categoría-orden entre los valores de permeabilidad y el alcance de los datos de absorción del fármaco en sujetos humanos, empleando un número suficiente de fármacos-modelo. Se recomiendan 3 fármacos-modelo para los estudios de perfusión intestinal *in vivo* en el hombre y 6 fármacos modelos, para los estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en animales y para métodos de cultivo de células *in vitro*. Según la variabilidad del estudio, se deberá usar un número estadísticamente apropiado de sujetos, animales, muestras de tejidos extirpados o capas simples de células utilizadas, para proporcionar un cálculo confiable de la permeabilidad del fármaco. Esta relación debe permitir la diferenciación entre los principios activos con atributos de permeabilidad intestinal Baja y Alta (**FDA, 2000**).

Para demostrar la aptitud de un método, los fármacos-modelo deberán pertenecer a un tipo de baja absorción (p.ej. < 50%), de moderada absorción (p.ej., 50 - 89%) y de alta absorción ($\geq 90\%$). Los patrocinadores podrán seleccionar compuestos de la lista de fármacos y/o sustancias químicas para los cuales exista información disponible respecto del mecanismo de absorción, así como también cálculos confiables de la cuantía de la absorción del fármaco en el hombre.

Después de demostrar la aptitud de un método y mantener el mismo protocolo de estudio, no hace falta volver a probar todos los fármacos-modelo seleccionados para los estudios posteriores que tengan como propósito clasificar un principio activo. En lugar de ello, se deberá emplear un fármaco-modelo de baja permeabilidad y un fármaco-modelo de alta permeabilidad como patrones internos (incluidos en el fluido de perfusión o en el fluido donante, junto con el principio activo que se está estudiando). Estos dos patrones internos se suman al marcador de volumen de fluido o de un compuesto de permeabilidad cero como PEG 4000, el cuál se incluye en ciertos tipos de técnicas de perfusión (p. ej., técnicas de lazo cerrado).

La selección de patrones internos deberá basarse en la compatibilidad con el principio activo en estudio (esto significa que no deberán presentar ninguna interacción física, química o de permeabilidad significativa). Cuando no sea factible cumplir este protocolo, se deberá determinar la permeabilidad de los patrones internos en los mismos sujetos, animales, tejidos o capas simples de células, del mismo modo como se realiza la evaluación de permeabilidad del principio activo en estudio. Los valores de permeabilidad de los dos patrones internos no deberán diferir significativamente en las distintas pruebas, incluyendo las que se realizan para demostrar la aptitud del método. Al final de una prueba *in situ* o *in vitro*, se deberá determinar la cantidad de fármaco en la membrana.

Para un método de prueba determinado, en condiciones experimentales fijas, es posible que el empleo de un patrón interno de alta permeabilidad o cercana al límite del tipo de **permeabilidad Baja/Alta**, facilite la clasificación del principio activo en estudio. Por ejemplo, se podrá determinar que el fármaco en estudio es altamente permeable cuando su valor de permeabilidad sea igual o mayor que la del patrón interno de alta permeabilidad seleccionado.

c) Inestabilidad en el sistema gastrointestinal

La determinación de la cuantía de la absorción en el hombre, en base a estudios de balance de masa que emplean radioactividad total en la orina, no toman en cuenta el alcance de la degradación del fármaco en estudio en el fluido gastrointestinal antes de impregnar la membrana intestinal. Además, algunos métodos para determinar la permeabilidad podrían basarse en la pérdida o la depuración (clearance) del fármaco desde los fluidos introducidos por perfusión en el sistema gastrointestinal humano y/o animal ya sea *in vivo* o *in situ*.

La documentación del hecho de que la pérdida del fármaco desde el sistema gastrointestinal se produce por la impregnación de la membrana intestinal, en lugar de producirse por un proceso de degradación, ayudará a establecer la permeabilidad de éste.

Se podrá documentar la estabilidad en el sistema gastrointestinal usando fluidos gástricos e intestinales obtenidos de sujetos humanos. Se deberá incubar las soluciones medicamentosas en estos fluidos a 37°C durante un período que sea representativo del contacto del medicamento *in vivo* con estos fluidos; por ejemplo, 1 hora en fluido gástrico y 3 horas en fluido intestinal. Luego se deberá determinar las concentraciones del fármaco usando un método analítico validado que indique la estabilidad. Una degradación significativa (>5%) del fármaco en este estudio podría sugerir una posible inestabilidad.

La obtención de fluidos gastrointestinales de sujetos humanos requiere intubación y en algunos casos puede ser difícil su obtención. Se puede sustituir el uso de fluidos gastrointestinales de modelos animales apropiados

y/o fluidos simulados como los Fluidos Gástrico e Intestinal USP debidamente justificados.

3.3 Determinación de las características de liberación-disolución de productos "similares" para considerar su bioexención, basada en el SCB.

Para la bioexención de un estudio de BE, un producto "*similar*" debería exhibir características de liberación-disolución *in vitro* muy rápidas o rápidas, dependiendo de las propiedades SCB del principio activo.

La aprobación de productos similares empleando estudios comparativos de liberación-disolución *in vitro*, deberían basarse en la generación de perfiles cinéticos de disolución, en lugar del clásico Test de Disolución de Farmacopea (generalmente de uno o dos puntos), salvo excepciones bien establecidas y apropiadamente documentadas (**WHO 2006**).

3.3.1 Productos Farmacéuticos de Muy Rápida Liberación- Disolución.

Son aquellos que presentan una cantidad ≥ 85 % de principio activo respecto de lo declarado, disuelto a los 15 minutos, empleando el aparato de la paleta (aparato II USP), a 75 rpm o el aparato del canastillo (aparato I USP) a 100 rpm, en un volumen de 900 mL o menos, en cada uno de los siguientes medios:

(1) Una solución de pH 1,2: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; **(2) Una solución amortiguadora de pH 4,5:** *Buffer Acetato* y **(3) Una solución amortiguadora de pH 6,8:** Buffer Fosfato o Fluido Intestinal

Simulado USP sin enzimas. También son aceptables soluciones amortiguadoras alternativas con el mismo pH y capacidad *Buffer*, siempre y cuando se demuestre que éstos no afectan algunas propiedades fisicoquímicas del medio (por ej. fuerza iónica), que puedan alterar la cinética de liberación-disolución del principio activo desde el producto (**WHO, 2006**).

3.3.2 Productos Farmacéuticos de Rápida Liberación-Disolución

Son aquellos que presentan una cantidad ≥ 85 % de principio activo respecto de lo declarado, disuelto a los 30 minutos, empleando el aparato de la paleta (aparato II USP), a 75 rpm o el aparato del canastillo (aparato I USP) a 100 rpm, en un volumen de 900 mL o menos, en cada uno de los siguientes medios:

(1) Una solución de pH 1,2: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; **(2) Una solución amortiguadora de pH 4,5:** Buffer Acetato y **(3) Una solución amortiguadora de pH 6,8:** Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. (**WHO, 2006**).

3.3.3 Condiciones experimentales de los estudios cinéticos de liberación-disolución para optar a una bioexención.

a) Aparatos y Procedimientos:

Los estudios de disolución deberán realizarse en el Aparato USP I a 100 rpm o el Aparato USP II a 75 rpm (**WHO, 2006**), empleando 900 mL de los siguientes medios de disolución:

(1) Una solución de pH 1,2: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; **(2) Una solución amortiguadora de pH 4,5:** Buffer Acetato y **(3) Una solución amortiguadora de pH 6,8:** Buffer Fosfato o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas (*Guía N° 40 OMS, 2007*).

Los aparatos y procedimientos generales para demostrar la cinética de liberación disolución del principio activo desde su forma farmacéutica, así como también la forma como deben validarse los procedimientos utilizados en esta evaluación deberán estar de acuerdo con los requisitos establecidos en farmacopeas oficiales como la USP. (*Capítulos <711> y <1092>de USP 30, 2007*).

b) Validación del método de liberación-disolución:

Para que los resultados experimentales sean confiables, los métodos utilizados deberán ser apropiadamente validados Se entiende por validación al proceso mediante el cual se demuestra la aplicabilidad de un método analítico y consiste en el establecimiento de una evidencia documentada que demuestre con alto grado de probabilidad que el método es confiable para producir el resultado previsto dentro de los intervalos definidos (*GHTF, 2004; ICH 2005*).

En este caso específico se recomienda:

➤ Prueba de aptitud del sistema.

-Calibración mecánica: Antes de realizar las mediciones, se recomienda verificar los siguientes parámetros críticos del procedimiento de disolución: horizontalidad, centrado y vaivén de los ejes, vaivén del canastillo, fluctuaciones de temperatura, velocidad de rotación de los ejes y altura del canastillo.

-Calibración Química: se recomienda emplear los 2 calibradores estándares de la USP, Comprimidos de Prednisona y Comprimidos de Ácido Salicílico, y verificar las especificaciones señaladas para los aparatos de disolución 1 o 2, según corresponda.

➤ **Medio de disolución.**

Los medios de disolución deben desairearse, filtrando al vacío cada medio de disolución calentado a 41 ° C, utilizando un filtro adecuado con agitación vigorosa, generalmente se recomienda un filtro de membrana de 0,45 µm. Uno de los métodos más utilizados y recomendado es el de la USP.

c) Validación de la Metodología Analítica:

Generalmente se emplea la espectrofotometría UV para el análisis de las muestras extraídas en los estudios de liberación-disolución porque es una técnica sencilla, que implica un gasto mínimo en disolventes. La otra técnica de elección es la cromatografía líquida de alta resolución, que como principales ventajas permite detectar más fácilmente la interferencia de algunos excipientes y optimizar la sensibilidad del análisis.

Los parámetros recomendados para la validación del método analítico utilizado son: linealidad, exactitud, precisión y robustez (**FDA, 1997; ICH 2005; WHO 2006; USP 2007**). Además se recomienda documentar la especificidad del método, la influencia del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución, la estabilidad del analito en las soluciones y la precisión intermedia y los límites de cuantificación y detección del analito

➤ **Especificidad.**

Es la habilidad de un método de cuantificar el analito en presencia de otros componentes que puedan estar presentes (impurezas, productos de degradación, aditivos). Para ello se recomienda:

- Pesar por triplicado muestras placebo (colorantes, excipientes, cápsulas vacías etc.), a concentración equivalente a la que contendría la dosis mayor y menor
- Transferir la mezcla a vasos conteniendo medio de disolución a 37°C. Agitar durante 1 hora a 150 rpm
- Analizar las muestras. Calcular el porcentaje de interferencia a cada una de las concentraciones (n = 3), comparando con una solución al 100% (analito)

Se puede emplear la fórmula siguiente:

$$100 * C * \frac{A_P}{A_S} * \frac{V}{L}$$

En que:

C = Concentración (mg/mL)

Ap y As = Absorbancia del placebo y del estándar

V = Volumen (mL)

L = dosis muestra (mg)

- Calcular la media.

- Especificación: La interferencia no debe exceder el 2%

Si no se conoce la composición del placebo, se recomienda realizar la liberación-disolución de la formulación y analizarla. Y luego comparar la respuesta del compuesto a analizar contra una solución patrón o de referencia. Si el método es cromatográfico, se recomienda evaluar la interferencia de los *peaks* en el tiempo de retención del analito (**Jung, 2006**).

➤ **Rango**

Intervalo entre la concentración superior e inferior de concentración del analito en la muestra que ha demostrado que el método presenta un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad (**ICH, 2005**). El rango de concentraciones se deriva de los estudios de linealidad (**WHO, 2006**).

➤ **Para Linealidad y Rango (Intervalo de Concentración)**

- Si el método es espectrofotometría UV: determinar la longitud de onda máxima de absorción
- Preparar una solución al 100% y determinar su respuesta (Absorbancia)
- Verificar si hay necesidad de diluir
- Verificar que el medio no absorba a la misma longitud de onda
- Si el método es por HPLC, se debe verificar que el medio no interfiera en el tiempo de retención del analito
- Considerando que se disuelve el 100%:
 - ♣ Preparar una curva equivalente al 10- 120% de fármaco disuelto (o de 5- 120% disuelto)
 - ♣ Leer directamente o hacer diluciones adecuadas

➤ **Linealidad**

Es la capacidad de un método analítico de asegurar que los resultados obtenidos son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra (**WHO, 2006**). Para ello:

- Se prepara la curva de calibración
- Se calculan el coeficiente de correlación, el intercepto, la pendiente y la suma de cuadrados residuales.
- El coeficiente de determinación no deberá ser menor a 0,98, el intercepto en "y" no debe ser diferente de 0, empleando un intervalo de confianza de 95%.
- El coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor del 2%

➤ **Exactitud**

Expresa la cercanía entre el valor verdadero y el valor que es aceptado –sea como un valor convencional verdadero o un valor de referencia aceptado– (**ICH, 2005**). La definición práctica indica que corresponde a la relación estrecha que existe entre la media aritmética obtenida de varios resultados analíticos en el procedimiento en estudio y el valor real o de referencia, lo cual está influenciado por errores sistemáticos como por ejemplo equipos de medición inadecuados, calidad incorrecta de los reactivos y método analítico inapropiado (**Jung, 2006**). Para ello se recomienda:

- Pesar el fármaco para obtener 3 concentraciones conocidas (incluyendo concentraciones mínima y máxima del intervalo) (por triplicado)

- Añadir el fármaco a vasos de disolución conteniendo el placebo
- Analizar las muestras
- Criterio: Una recuperación del 95 – 105% es aceptable; La desviación estándar relativa deberá ser $\leq 2\%$

➤ **Precisión del método**

Expresa la cercanía de coincidencia (grado de dispersión) entre una serie de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea, bajo condiciones establecidas (*ICH, 2005*). Corresponde al grado de concordancia de los datos obtenidos para una muestra procesada varias veces, lo que está limitado por errores aleatorios como los errores instrumentales e individuales, entre otros (**Jung 2006**). Para ello se recomienda:

- Analizar réplicas de una solución estándar ($n = 6$)
- Calcular la desviación estándar relativa
- Criterio: La desviación estándar relativa no deberá ser mayor al 2%

➤ **Precisión Intermedia**

Dos analistas diferentes realizan dos estudios cinéticos de disolución ($n=12$) y enseguida se comparan los resultados promedio y los coeficientes de variación (%). La diferencia en los valores promedio, no debe exceder un 10% en aquellos tiempos en los que se ha disuelto $\leq 85\%$ y un 5% en los que se ha disuelto más del 85% del fármaco en estudio (**Jung 2006**)

➤ **Robustez**

Se debe determinar durante la fase de desarrollo del método. Corresponde a una medida de la capacidad de un procedimiento analítico de entregar resultados analíticos con exactitud y precisión aceptables, frente a cambios pequeños, pero deliberados, en los parámetros del método. (por ej., en un método espectrofotométrico, frente a pequeños cambios en la longitud de onda,) (**ICH, 2005**). Para ello, se recomienda realizar cambios pequeños, pero deliberados a las condiciones de disolución ($n = 3$). Dependiendo del método, los cambios pueden ser los siguientes:

- Soluciones amortiguadores, modificar pH en 0,5 unidades arriba o abajo
- HPLC: cambios de columna, flujo de la fase móvil, pH de la fase móvil, etc.
- Espectrofotometría UV: cambios en la longitud de onda ± 2 nm

➤ **Estabilidad**

Se debe asegurar la estabilidad de la solución estándar y de las muestras hasta el momento de su análisis. Para determinar la estabilidad de la solución estándar se recomienda almacenarla en condiciones que aseguren su estabilidad (por ej. en refrigeración), en seguida analizarla en el período de tiempo especificado y comparar el resultado con el obtenido con una solución estándar recientemente preparada. El rango de recuperación deberá estar entre 98 y 102% del valor promedio. Para el caso de las muestras se debe proceder de la misma forma. Vale decir, almacenar la solución en condiciones que aseguren su estabilidad, analizarla en el tiempo establecido y comparar el resultado con el obtenido inmediatamente de extraída la muestra desde el

vaso de disolución. El porcentaje de recuperación deberá encontrarse entre 98 y 102% del valor promedio (**Jung 2006**).

➤ **Influencia del Filtro**

Se analiza una solución de concentración conocida, luego se filtra y se mide nuevamente. Enseguida se comparan ambos resultados, siendo aceptable un rango de recuperación entre 98 y 102%.

3.3.4. Respaldo para una solicitud de bioexención

a) Protocolo del estudio *in vitro*:

De acuerdo a recomendaciones y normas de buenas prácticas de laboratorio, previo a la realización de un estudio, es fundamental que éstos estén debidamente protocolizados. Vale decir, se debe elaborar un documento con el diseño detallado del estudio a realizar, el cual debe ser presentado al Instituto de Salud Pública, para obtener la autorización respectiva.

b) Resultado del estudio *in vitro*. Factor de similitud f2:

Para respaldar una solicitud de bioexención, se deberá evaluar un mínimo de 12 unidades posológicas de un producto farmacéutico de tres lotes diferentes. Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar completamente el perfil de liberación-disolución del producto farmacéutico (p.ej., 10, 15, 20 y 30, 45 y 60 minutos). En general, los datos crudos de los estudios cinéticos deberán adaptarse al ordenamiento que se muestra en las tablas del **Anexo II F-BIOF 06** del **FORMULARIO F-BIOF**

06: "Presentación de Resultados de Estudios *In Vitro* para optar a Bioexención de Estudios de BE *In Vivo* para demostrar Equivalencia Terapéutica (EQT)"

Cuando se comparen los productos en estudio (E) y de referencia (R), se deberá confrontar los perfiles cinéticos de liberación-disolución usando el factor de similitud (f_2), que es una medida sencilla para comparar los perfiles de disolución (**Shah y cols 1998; Costa y cols 2001**). Este método se ha validado científicamente y ha sido adoptado internacionalmente por las agencias reguladoras en Europa y en Estados Unidos - el *Human Medicines Evaluation Unit* (MEU de la EMEA, *European Medicines Agency*) y el Center of Drug Evaluation and Research (CDER de la FDA, *Food and Drug Administration*)- como un criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro* (**Graffner y cols, 2006**). Del mismo modo, la norma de EQT de Chile reconoce al f_2 como el método estadístico apropiado para la comparación de perfiles cinéticos de liberación-disolución *in vitro*

El factor de similitud corresponde a la transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 * \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} * 100 \right\}$$

Los dos perfiles se consideran SIMILARES o EQUIVALENTES cuando el valor de f_2 es ≥ 50 . Para permitir el uso de datos promedio, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más

tempranos del perfil de liberación-disolución (p.ej., 10 minutos), y no más del 10% en los demás puntos temporales del perfil.

Para el cálculo de f_2 se requiere un mínimo de tres puntos temporales (excluyendo el cero). Un valor de f_2 de 50 o mayor (50-100) refleja la equivalencia de las dos curvas y por lo tanto, **la bioequivalencia entre los productos** pudiendo establecerse la equivalencia terapéutica entre el producto (E) y su respectivo Producto (R), de acuerdo a lo señalado por la OMS (**WHO 2006**).

Es importante destacar que cuando el principio activo contenido tanto en el producto de referencia (comparador) como en el producto en estudio, se disuelve en un porcentaje de 85% o más de la cantidad declarada del fármaco a los 15 minutos o menos, utilizando los tres medios de disolución recomendados en esta guía, **no es necesaria la comparación de perfiles con una prueba de f_2** (*Norma de EQT de Chile, 2005; WHO 2006*).

Dado que destacados investigadores y recientemente la OMS han sugerido extender la bioexención a los principios activos de la clase 3 y algunos de la Clase 2 (*Blume y Schug, 1999; Polli y cols., 2004; WHO 2006*), siempre que algunos de los excipientes no tengan efectos relevantes en el tránsito gastrointestinal y la permeabilidad de los fármacos (**Cheng y col , 2004**), el ISP podrá incorporar a la lista de bioexenciones a algunos productos farmacéuticos formulados con principios activos de las clases 2 y 3, estudiando caso a caso y siempre y cuando satisfagan todos los requisitos que se estimen necesarios.

En general, los riesgos de otorgar erróneamente la posibilidad de una bioexención, necesitan ser cuidadosamente evaluados cuando el grado de absorción de un principio activo es relativamente bajo (especialmente si la fracción de fármaco absorbido es menor de un 50%), si los sitios de absorción

se encuentran localizados en forma restringida en las zonas proximales del tracto gastro-intestinal y/o si el mecanismo de absorción está sujeto a mecanismos de inducción-competición. En cualquiera de estos casos, los excipientes empleados en los productos "*similares*" candidatos a la bioexención, también deben ser evaluados cuidadosamente, en relación con los del producto de Referencia (Comparador), tanto en términos de la composición cualitativa como cuantitativa. **(WHO 2006)**

4. CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA SOLICITAR UNA BIOEXENCIÓN AL ISP

Cuando se solicita una bioexención basándose en el SCB para los estudios de BD/BE *in vivo* de FFSO-LI, los solicitantes deberán tener en consideración las siguientes situaciones particulares que pueden afectar su solicitud o la documentación que deberán adjuntar a ésta:

4.1 Excipientes

Como algunos excipientes pueden afectar la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco, para respaldar una solicitud de bioexención, la cantidad de excipientes en el producto farmacéutico de liberación inmediata deberá corresponder a la función prevista (p.ej., lubricantes). Cuando se incluyen excipientes nuevos o cantidades atípicamente grandes de excipientes de uso común en una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata (por ejemplo agentes tensoactivos), el ISP podrá pedir información adicional que documente la ausencia de un impacto de éste, sobre la BD del fármaco. Tal información puede proporcionarse con un estudio de BD relativa usando una solución acuosa simple como producto de referencia. Grandes cantidades de ciertos excipientes, como surfactantes (p.ej., polisorbato 80) y edulcorantes

(p.ej., manitol o sorbitol) podrían ser cuestionables. En tal situación se recomienda a los patrocinadores contactarse con la Sección de Biofarmacia del Subdepartamento de Seguridad del ISP, en el caso de que se estime que este aspecto pudiera tener relevancia para la solicitud.

4.2 Profármacos

La permeabilidad de los pro-fármacos dependerá del mecanismo y del sitio (anatómico) de su conversión en el fármaco propiamente tal. Cuando se muestra que la conversión de pro-fármaco en fármaco ocurre predominantemente después de la impregnación de la membrana intestinal, se deberá medir la permeabilidad del pro-fármaco. Cuando esta conversión ocurre antes de la impregnación intestinal, se deberá determinar la permeabilidad del fármaco. Los datos sobre la disolución, así como también de solubilidad en función del pH, tanto para el pro-fármaco como para el fármaco pueden ser relevantes. Para optar a una bioexención, los patrocinadores podrían considerar conveniente consultar con el personal de la Sección de Biofarmacia del ISP, antes de solicitar el empleo del método del SCB para productos de LI que contienen pro-fármacos.

4.3 Situaciones en las que no aplican las bioexenciones

Las bioexenciones en base al SCB no son aplicables para los siguientes productos farmacéuticos:

4.3.1 Productos de ventanas terapéuticas estrechas

Esta guía define a los productos de ventanas terapéuticas estrechas como aquellos que contienen ciertos principios activos que están sujetos a control de la concentración de fármaco (monitoreo terapéutico) o a monitoreo

farmacodinámico, y/o donde la información científica farmacológica disponible del principio activo indica que presenta una ventana terapéutica estrecha. Los ejemplos incluyen digoxina, litio, fenitoína, teofilina y warfarina.

Ya que no siempre todos los fármacos que están sujetos a monitoreo terapéutico o a monitoreo farmacodinámico son fármacos de ventanas terapéuticas estrechas, en algunas situaciones los patrocinadores deberán contactarse con la Sección de Biofarmacia del Instituto de Salud Pública, para determinar si se debe considerar que un determinado fármaco corresponde efectivamente a uno de ventana terapéutica estrecha.

4.3.2. Productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral

Para formas farmacéuticas diseñadas para absorción en la cavidad oral (p.ej., comprimidos sublinguales o bucales), no es apropiada una solicitud de bioexención de estudios de BD/BE *in vivo* en base al SCB.

5. INSTALACIONES

Para realizar los estudios cinéticos de liberación-disolución de las formas farmacéuticas así como también la determinación de la solubilidad y la permeabilidad de los principios activos, se deberá disponer de un espacio físico e instalaciones especialmente dedicados para tal fin y trabajar dentro del marco de las buenas prácticas de laboratorio, lo que facilitará obtener la certificación por parte del ISP. Por lo mismo, no corresponde que estos estudios se realicen en dependencias de laboratorios de control de calidad a menos que parte de éste se acondicione para tales fines como una unidad separada o que los estudios se realicen en la sección de Investigación & Desarrollo del laboratorio representado por el patrocinador.

Todos los equipos que se utilicen (balanzas, espectrofotómetros, equipos de Cromatografía líquida, etc) deben tener sus Certificaciones de Instalación y Funcionamiento al día, y podrán ser compartidos con otros destinos de uso de los mismos.

Los equipos de Disolución utilizados para obtener los Perfiles Cinéticos de Liberación-Disolución deben cumplir con todos los requisitos establecidos en el **Formulario F-BIOF 04**: "Solicitud de Autorización de Centros Biofarmacéuticos que realizan Estudios *In Vitro* para optar a una Bioexención"

6. ANTECEDENTES NECESARIOS PARA RESPALDAR UNA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN

6.1. Buenas Prácticas de Manufactura y Calidad:

Es un **pre-requisito imprescindible** para el producto en estudio, candidato a la bioexención, presentar la documentación pertinente que avale:

- a) Que la fabricación del producto se ha realizado siguiendo en forma estricta las cGMP actualizadas (proceso adecuadamente validado).
- b) El cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto en estudio (E) en los **tres lotes** estudiados.

Se deberá describir brevemente el proceso de manufactura utilizado para fabricar el Producto en Estudio (E), con el fin de proveer información relevante acerca del método de manufactura (por ej., granulación por vía húmeda; compresión directa, etc). Se deberá proporcionar una lista de los excipientes utilizados, la cantidad empleada de cada uno y sus funciones previstas, dado que existe evidencia científica de que algunos excipientes pueden modificar la

motilidad y/o permeabilidad del tracto gastrointestinal (**WHO 2006, Guía N° 40, Anexo 8**)

6.2 Solicitud de aprobación de Protocolo del Diseño de los estudios *in vitro*

Previo a la realización de los estudios *in vitro* (solubilidad, permeabilidad y cinética de liberación-disolución), los interesados deberán presentar una solicitud de aprobación del protocolo correspondiente, para lo cual deberán completar la información solicitada en el **FORMULARIO F-BIOF 05: "Solicitud de Autorización de Protocolo de Estudios *In Vitro* para optar a Bioexención de Estudio de BE *In Vivo* para demostrar Equivalencia Terapéutica (EQT)".** Se debe señalar claramente la metodología a utilizar en cada caso (incluyendo la validación de las técnicas) y el laboratorio biofarmacéutico que realizará los estudios.

En aquellas situaciones en que los estudios sean enviados a un tercero, igualmente se deberá entregar al ISP toda la documentación referente a la metodología y su validación, empleada por el tercero contratado, quien además deberá estar certificado o autorizado por el ISP.

La *Sección de Biofarmacia del Subdepartamento de Seguridad del Departamento de Control Nacional*, es la unidad técnica responsable de otorgar la conformidad o de señalar los cambios que estime pertinentes en los protocolos de los estudios. En consecuencia, éstos podrán realizarse una vez extendida la aprobación oficial del protocolo por parte del ISP, mediante la resolución respectiva.

De acuerdo a la Norma de Equivalencia Terapéutica vigente en Chile, el principio activo de un producto farmacéutico para el cual se solicita una exención de un estudio de biodisponibilidad *in vivo*, basándose en el SCB, deberá ser altamente soluble y altamente permeable. Vale decir, pertenecer a la **Clase 1**. Eventualmente se podrá aceptar bioexenciones para medicamentos elaborados con fármacos Clase 2 y 3, en cuyo caso se tomarán las consideraciones caso a caso que sean pertinentes.

Los patrocinadores que soliciten las bioexenciones en base al SCB o a la proporcionalidad de dosis, junto con el Formulario F-BIOF 06 deberán presentar la siguiente información para su revisión por parte de profesionales de la Sección de Biofarmacia del Subdepartamento de Seguridad del Departamento de Control Nacional:

6.3 Antecedentes que respaldan la alta solubilidad del fármaco

Se deberán presentar resultados que respalden la alta solubilidad del principio activo (véase punto 3.1 de la sección 3 de este documento).

En la solicitud se deberá incluir la siguiente información:

- Descripción de los métodos de prueba, incluyendo información acerca del método analítico, el proceso de validación del mismo y la composición de las soluciones tampones.
- Información acerca del principio activo tal como la estructura química, el peso molecular, su naturaleza química (ácido, base, anfótero o neutro), las constantes de disociación (pKa) y valores provisionales de los coeficientes de partición y distribución del fármaco.

- Resultados de prueba (resultados “crudos”, promedio, desviación estándar y coeficiente de variación) resumidos en una tabla, indicando el pH de la solución empleada, la solubilidad del fármaco expresada en unidades de concentración (mg/mL) y volumen del medio requerido para disolver la mayor concentración posológica.
- Una representación gráfica de los resultados de solubilidad en la forma de un perfil de solubilidad versus pH.

6.4 Antecedentes que respaldan la alta permeabilidad del fármaco

Se deberá presentar resultados propios (véase punto 3.2 de este documento) o antecedentes científicos válidos que respalden la alta permeabilidad del principio activo utilizado en la elaboración del producto farmacéutico en estudio (E). En la solicitud, se deberá incluir la siguiente información:

- **En el caso de utilizar estudios farmacocinéticos en seres humanos**, se debe entregar información acerca del diseño del estudio y de los métodos farmacocinéticos, analíticos y bioestadísticos utilizados, junto con los datos farmacocinéticos “crudos” del estudio.
- **En el caso de utilizar métodos de permeabilidad directos**, se debe entregar información que respalde la aptitud del método seleccionado, el cual debe incluir una descripción del método de estudio, los criterios de selección de los sujetos humanos, de los animales o de la línea celular epitelial, las concentraciones del fármaco en el fluido donante, la descripción del método analítico, la descripción del método utilizado para calcular la cuantía de la absorción o de la permeabilidad y, donde sea

pertinente, la información acerca del potencial de transporte (p.ej., datos del transporte bidireccional).

- Se debe entregar una lista de los **fármacos-modelo** seleccionados junto con los resultados experimentales respecto de la cuantía de absorción en el hombre (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación) utilizados para establecer la aptitud de un método particular, así como también los valores de permeabilidad para cada fármaco modelo (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación), la clase de permeabilidad de cada fármaco modelo y un trazado de la cuantía de la absorción como función de la permeabilidad (promedio \pm desviación estándar o un intervalo de confianza del 95%) , identificando el límite de la clase de permeabilidad baja/alta y el patrón interno seleccionado.
- La información para respaldar la alta permeabilidad de un principio activo en estudio deberá incluir datos de permeabilidad acerca del principio activo específico (materia prima) empleado en la fabricación del producto farmacéutico para el cual se está solicitando la bioexención, de los patrones internos utilizados (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación), información sobre la estabilidad del fármaco en el fluido de perfusión, resultados experimentales que respalden el mecanismo de transporte pasivo donde sea pertinente y los métodos utilizados para establecer la permeabilidad del principio activo en estudio.

6.5 Antecedentes que respaldan la cinética de liberación-disolución rápida y estadísticamente similar entre los productos

Para presentar una solicitud de bioexención en base al SCB, el producto de liberación inmediata deberá ser de rápida liberación-disolución. Se deberán

desarrollar y presentar resultados que respalden los atributos de rápida liberación-disolución del principio activo desde los Productos en Estudio y del Producto de Referencia (véase punto 3.3 de este documento), organizados en concordancia con los requerimientos del **Formulario F-BIOF 06**: "Presentación de Resultados de Estudios *In Vitro* para optar a Bioexención de Estudios de BE *In Vivo* para demostrar Equivalencia Terapéutica (EQT)".

En la solicitud de aprobación de resultados se deberá incluir la siguiente información:

- Una breve descripción de los productos de liberación inmediata utilizados para los estudios cinéticos de liberación-disolución, incluyendo la siguiente información: número de lote, fecha de vencimiento, potencia (dosis), peso, dimensiones y descripción de la forma farmacéutica.
- Los resultados de los estudios de liberación-disolución deben ser obtenidos a partir de 12 unidades individuales del Producto en Estudio (E) y del Producto de Referencia (R), de tres lotes de fabricación diferentes.
- Se deberá comunicar el porcentaje de fármaco disuelto en cada intervalo de prueba, especificado para cada unidad posológica individual. Se deberá tabular el porcentaje promedio de fármaco disuelto, el rango (mayor y menor) de disolución y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).
- También se deberá incluir una representación gráfica de los perfiles de liberación-disolución promedios para el (los) Producto(s) en Estudio y el Producto de Referencia en los tres medios.

- Los resultados que respalden la similitud de los perfiles de disolución entre los Productos de Prueba y de Referencia en cada uno de los tres medios, usando el factor de similitud (f_2).
- La presentación de los resultados de los estudios cinéticos de liberación-disolución *in vitro*, se deberá ajustar al formato del **ANEXO II F-BIOF 06** contenido en el **FORMULARIO F-BIOF 06**.

6.6 Retención de Contramuestras

Se deberán mantener contramuestras de los productos en estudio (E) y de referencia (R), durante 2,5 años desde el momento de la aprobación del estudio, respetando las condiciones de almacenamiento indicadas en el rotulado. Cada contramuestra deberá contener 60 unidades de cada producto. Para información específica respecto de este punto, se recomienda revisar el Code of Federal Regulations (CFR) 21 320.63.

7. APLICACIONES REGLAMENTARIAS DEL SCB

7.1 Para Productos FFSO-LI registrados como "Similares" en el ISP, que contienen principios activos del listado contenido en la Res. Ex. N°726 del 14 de nov de 2005.

Se puede solicitar bioexenciones en base al SCB para **Productos FFSO-LI** con registro sanitario vigente, que contengan principios activos altamente solubles y altamente permeables, siempre que el producto farmacéutico que figura como Producto de Referencia (Comparador), sea de muy rápida o rápida liberación-disolución y que el Producto en Estudio presente características de liberación-disolución similares a las del producto

farmacéutico que figura como Producto de Referencia. Este método es útil cuando el Producto en Estudio y el Producto de Referencia son Equivalentes Farmacéuticos. El aparato de disolución elegido (aparato I o II de la Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica) debería ser el mismo que el establecido oficialmente para el producto farmacéutico que figura como Producto de Referencia.

7.2 Cambios posteriores a la aprobación de un Registro de un Medicamento Equivalente Terapéutico con su respectivo Producto de Referencia

Se puede solicitar bioexenciones para cambios significativos posteriores a la aprobación del registro de un **Producto FFSO-LI** (por ej., cambios de Nivel 3 en componentes y composición) de liberación-disolución rápida que contiene un principio activo altamente soluble y altamente permeable, siempre que la cinética de disolución siga siendo rápida para el producto farmacéutico después del(de los) cambio(s) y que tanto el producto anterior al cambio como el producto posterior al(a los) cambio(s) exhiban perfiles de liberación-disolución similares. Este método es útil sólo cuando el producto anterior al(los) cambio(s) y el producto posterior al(a los) cambio(s) son equivalentes farmacéuticos.

7.3 Productos Nuevos en etapa de Investigación Clínica /Productos Nuevos

Para el Registro de los Productos Nuevos, se debe incluir evidencia científica concreta que demuestre la biodisponibilidad *in vivo* o la información apropiada para que el ISP exima a la industria de tener que presentar esta evidencia.

Una vez establecida la BD *in vivo* de una formulación durante el período de desarrollo de un Fármaco Nuevo en investigación, es posible que se puedan otorgar bioexenciones de los estudios de BE *in vivo* posteriores empleando el SCB, después de introducir cambios importantes en los componentes, en la composición y/o en el método de manufactura (p.ej., cambios similares a los considerados en **SUPAC-IR Nivel 3**).

Se pueden otorgar bioexenciones en base al SCB a las formulaciones de productos farmacéuticos que van a ser comercializados, a los que se ha introducido cambios en los componentes, en la composición y/o en el método de manufactura de la formulación que se utilizó en el ensayo clínico, siempre que las formas farmacéuticas presenten perfiles de disolución *in vitro* rápidos y similares. Este método es útil sólo cuando el principio activo es **altamente soluble y altamente permeable** (Clase 1 del SCB) y las formulaciones anteriores y posteriores a los cambios son *equivalentes farmacéuticos* (de acuerdo a la definición de la Norma de EQT Chilena).

Las bioexenciones en base al SCB están previstas sólo para los estudios de biodisponibilidad comparativa (Bioequivalencia). No se aplican a los estudios de biodisponibilidad que tienen como propósito investigar el efecto de los alimentos u otros estudios farmacocinéticos.

7.4. Productos cuyas formulaciones son proporcionalmente similares a otro producto cuya EQT haya sido demostrada mediante un estudio in vivo

Para el propósito de esta guía, se definen como **formulaciones proporcionalmente similares**, en base a la potencia de la forma farmacéutica, a aquellas en que:

- a) El principio activo y los excipientes se encuentran exactamente en las mismas proporciones, en las diferentes potencias (ej. un comprimido de potencia de 50 mg, contiene todos los ingredientes activos e inactivos exactamente en un 50% con respecto a un comprimido de 100 mg de potencia y el doble de un comprimido de 25 mg de potencia).
- b) Para fármacos muy activos farmacológicamente, cuya cantidad en la forma farmacéutica es relativamente baja (hasta 10 mg por unidad de dosificación), el peso total de la forma farmacéutica permanece prácticamente inalterado para todas las potencias (dentro de $\pm 10\%$ del peso total), los mismos excipientes se emplean para todas las potencias y el cambio en la potencia se obtiene esencialmente modificando la cantidad del principio activo.

7.4.1 Requisitos para optar a bioexenciones basadas en la proporcionalidad de la dosis

- a) El primer requisito para optar a una bioexención basada en la proporcionalidad de la dosis es que el producto "Similar" a una determinada potencia haya demostrado ser bioequivalente a través de estudios in vivo, a la correspondiente potencia del producto de Referencia.
- b) El segundo requisito es que las otras potencias del producto "Similar" sean proporcionalmente similares a la de la formulación que demostró ser BE con el respectivo Producto de Referencia.

Cuando se cumplen los requisitos señalados y los perfiles cinéticos de liberación-disolución de las potencias adicionales demuestren ser similares

(empleando factor de similitud) a la de la potencia que demostró su BE mediante un estudio *in vivo*, entonces se puede considerar este procedimiento como adecuado para la bioexención de las potencias adicionales.

Al igual que en el caso de las bioexenciones que se basen en el SCB, una bioexención que se sustente en la proporcionalidad de la dosis, solamente debiera ser considerada cuando existe un balance aceptable riesgo-beneficio, en términos de la salud pública y del riesgo para el paciente individual.

7.4.2. Comparación de los Perfiles cinéticos de liberación-disolución para bioexenciones que se sustenten en la proporcionalidad de la dosis

De la misma forma que se establecen las bioexenciones que se sustentan en el SCB, la comparación de los perfiles de liberación-disolución puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento matemático modelo independiente (f2).

En el caso de los Productos FFSO-LI, el perfil de disolución de los dos productos ("Similar" y de "Referencia") debieran obtenerse de acuerdo a las mismas condiciones establecidas en el Punto 3.3 de esta Guía. Sin embargo, para los productos de liberación prolongada, los tiempos de muestreo tanto para el Producto Similar como para el de Referencia debieran ser acordes con esta condición. Por ejemplo para un producto de liberación prolongada de 12 horas, se recomiendan los siguientes tiempos de muestreo: 1, 2, 4, 6 y 8 horas.

8. CÓMO TRAMITAR UNA SOLICITUD DE BIOEXENCIÓN EN EL ISP

8.1 Protocolo del estudio

Se debe retirar en el ISP el **Formulario F-BIOF 05**: "Solicitud de autorización de protocolo de estudios in vitro para optar a bioexención de estudios de BE in vivo para demostrar equivalencia terapéutica". Una vez incorporada toda la información solicitada, se presenta al ISP.

8.2 Resultados del estudio

Si el protocolo del estudio es aprobado, se debe completar el **Formulario F-BIOF 06**: "Presentación de resultados de estudios in vitro para optar a bioexención de estudios de BE in vivo para demostrar equivalencia terapéutica" y una vez terminado el estudio se debe presentar al ISP junto con la solicitud de revisión y todos los antecedentes anexos en los formatos del ISP (**ANEXO II F-BIOF 06**).

8.3 Certificación de un producto como Genérico Intercambiable

Si el ISP aprueba un estudio que demuestra que el producto en estudio (E) es equivalente terapéutico (EQT) con el producto de referencia (R), el patrocinador podrá solicitar al ISP la Certificación correspondiente a PRODUCTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE.

9. REFERENCIAS CONSULTADAS:

- ❖ Aboul-Enein, H.Y. Bunaciu A.A.; Fleschin S; Analysis of Mebendazole Polymorphism by Fourier Transform IR Spectrometry using Chemometric Methods. *Biopolymers* 67: 56-60, 2002
- ❖ Aiache. J.M. Aspectos Normativo Regulatorios. Equivalencia Terapéutica, bioequivalencia y Bioexenciones. Situación en Europa. Curso de Formulaciones Farmacéuticas. Instituto de Salud Pública de Chile-Universidad de Valparaíso, Mayo-Junio 2007
- ❖ Amidon, G. L., H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharm Res*, 12 (3): 413-420, 1995
- ❖ Amidon, G. L., BIOPHARMACEUTICAL Classification (BCS) of Drugs and in vitro BE Standards. Curso Biofarmacia 1 (BP1). Programa Internacional de Biofarmacia. Universidad de Costa Rica. Septiembre 2006
- ❖ Balimane P. y Chong S. Cell Culture-based models for intestinal permeability: a critique. *Drug Discovery Today*, Vol 10 (5): 335-342, 2005
- ❖ Bermejo M; Amidon G. "Bioequivalencia In Vitro. ¿Porqué, cuando y cómo? Aplicación del BCS (Sistema de Clasificación Biofarmacéutico). En: Primer Encuentro Iberolatinoamericano de Academias de Farmacia. Valparaíso Chile, Abril 2005
- ❖ Bermejo, M. Destino de los medicamentos en el organismo. Curso de Formulaciones Farmacéuticas. Instituto de Salud Pública de Chile-

Universidad de Valparaíso, Mayo-Junio 2007

- ❖ Bernstein, J. Polymorphism in molecular crystals, Vol 14. Charendon Press, Oxford, 2002
- ❖ Blume, H. H. Schug, B. S., The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs – better candidates for BA/BE waiver? Eur. J. Pharm. Sci., 9, 117 – 121, 1999
- ❖ Bolaños, R., Goncalves, I., Pezoa, R., Marco estratégico para la implementación de la BE. Grupo de trabajo bioequivalencia, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Documento de Trabajo. OPS, 2006
- ❖ Brittain, H.G. (Ed). Polymorphism in pharmaceutical solids. Drugs and the Pharmaceutical Science Vol 95, Marcel Dekker, 1999
- ❖ Chawla, G y Bansal, A. Challenges in Polymorphism of Pharmaceuticals. Review Article. CRIPS. Vol 5, 1, 2004
- ❖ Chemburkar S. y cols. Ritonavir: Dealing with the impact of Ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. Org Pro Res Dev 4, 413-417, 2000
- ❖ Cheng, C – L. Yu, L. X. Lee, H – L. Yang. C – Y. Lue, C – S. Chou, C – H. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility–low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate–release tablet. Eur. J. Pharm. Sci., 22, 297 – 304, 2004
- ❖ Costa, P. & Sousa, J. M.,. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur. J. Pharm. Sci., 13, 123 – 133, 2001
- ❖ Dolouisio J. Villups N. y Diter L. Drug Absorption. Part 1 : An in situ rat

guts technique yielding realistic absorption rate. J. Pharm. Sci., 58(10): 1196-1199, 1969

- ❖ EMEA,1998. (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP/EWP/QWP/1401/98)
- ❖ EMEA, 2001. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Committee for Proprietary Medicinal Products <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>
- ❖ Fan de Waterbeend H. Fundamental Variables of the Biopharmaceutics Classification System (BCS: A Commentary). European Journal of Pharmaceutical Sciences., Vol 7: 1-3, 1998
- ❖ Farmacopea de los Estados Unidos de América-Formulario Nacional. . Volumen 1, páginas 303; 586; 600; 638; 886; 1088. The United States Pharmacopeia Convention Inc, 2007
- ❖ FDA 1987. Guía para la Industria: Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics, USA
- ❖ FDA. 1987. Guideline on General Principles of Process Validation. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, USA
- ❖ FDA, 1992. Code of Federal Regulations. 21CFR320.1. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Drugs for Human Use Bioavailability and Bioequivalence Requirements
- ❖ FDA, 1993. Guía para inspecciones de laboratorios de Control de

Calidad Farmacéutica. Center for Drug Evaluation and Research, USA

- ❖ FDA, 1997. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, US Center for Drug Evaluation and Research , USA
- ❖ FDA, 2000. Guidance for industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, USA
- ❖ FDA, 2003. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products– General Considerations. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research
- ❖ Giarcovich, S.S., Genéricos, Similares y el problema de la intercambiabilidad. Rev. SAFYBI 40 (101): 3-20, 2001
- ❖ Global Harmonization Task Force (GHTF). Quality Management Systems- Process Validation Guidance N 99-10, 2004
- ❖ Graffner, C. Regulatory aspects of drugs dissolution from a European perspective. Eur. J. Pharm Sci., 29, 288 – 293, 2006
- ❖ Gupta E., Barends D., Yamashita E., Lentz K. Armes A., Shah V., Dressman J., Lipper R.. Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms. Eur. J.Pharm. Sci. 29: 315-324, 2006
- ❖ ISP, 2003. Resolución Exenta N° 1575 (05/09/2007): “Modifica Denominación y Estructura Interna de los Departamentos que indica del

Instituto de Salud Pública de Chile”

- ❖ ICH, 2000. International Conference on Harmonization; Guidance on Q 6A Specifications: Tests Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, Federal Register 65 (251)
- ❖ ICH, 2005. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1). International Conference on Harmonization of Technical Requirements
- ❖ Jantratid, E., Prakongpan, S., Dressman, J. B., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Cimetidine. J. Pharm. Sci. 95 (5), 974 – 948, 2006
- ❖ Jantratid, E., Prakongpan, S., Dressman, J. B., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Cimetidine. J. Pharm. Sci. 95 (5), 974 – 948, 2006
- ❖ Jung H., Validación de Métodos Analíticos para estudios de Perfiles de Liberación-Disolución. En: Curso Biofarmacia 1 (BP1). Universidad de Costa Rica, Septiembre, 2006
- ❖ Kalantzi, L., Reppas, C., Dressman, J. B., Dressman, J. B., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S. A., Barends, D. M., Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Acetaminophen (Paracetamol). J. Pharm. Sci. 95 (1), 4 – 14, 2006.

- ❖ Kortejärvi, M. Yliperttula, M., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Shah, V. P., Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ranitidine Hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* 94 (8), 1617 – 1625, 2005
- ❖ Le Cluyse E. and Sutton, S. In vitro models for selection of development candidates. Permeability Studies to defined mechanisms of absorption enhancement. *Adv. Drug Del. Rev.*, 23:163-183, 1997
- ❖ Lentz, K. A. Hayashi, J. Lucisano, L. J. Polli; J. E. Development of a more rapid, reduced serum culture system for caco-2 monolayers and application to the biopharmaceutics classification system. *Int. J. Pharm.* 200, 41 – 51, 2002.
- ❖ Liebenberg W. y cols. Identification of the Mebendazole Polymorphic Form present in Raw Materials and Tablets Available in South Africa. *Drug Dev Ind Pharm* 24 (5) 485-488, 1998
- ❖ Lindenberg, M. Koop, S. Dressman, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 58, 265 – 278, 2004
- ❖ Löbenberg, R. Amidon, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 3 – 12, 2000
- ❖ NIHS, 1997. Guideline for bioequivalence Studies of Generic Products. National Institute of Health Sciences, Japan, [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/generic/be97E.html](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/generic/be97E.html).

- ❖ Pade V. y Stavchansky S. Link Between Drug Absorption, Solubility and Permeability Measurements in Caco-2 Cells. *J. Pharm. Sci.*, Vol 87 (12): 1604-1607, 1998
- ❖ Pidgen A. Bioequivalence and Generic Prescribing. An Industrial View. *J. Pharm. Pharmacology* 57: 663-670, 1996
- ❖ Polli, J. E., Yu, L. X., Cook, J. A., Amidon, G. L., Borchardt, R. T., Burnside, B. A., Burton, P. S., Chen, M. L. Conner, D. P., Faustino, P. J., Hawi, A. A., Hussain, A. S. Joshi, H. N., Kwei, Lee, V. H. Lesko, L. J., Lipper, R. A., Loper, A. E., Nerurkar, S. Polli, J. W., Sanvordeker, D. R., Taneja, R. Uppoor, R. S., Vattikonda, C. S., Wilding, I., Zhang, G. Summary Workshop Report: Biopharmaceutic Classification System–Implementation Challenges and Extension Opportunities. *J. Pharm. Sci.*, 93 (6), 1375 – 1381, 2004
- ❖ Potthast, H., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Oeser, H., Shah, V. P., Vogelpoel, H., Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen. *J. Pharm. Sci.* 94 (10), 2121 – 2131, 2005
- ❖ Red Panamericana para la armonización de la regulación Farmacéutica (Red PARF). IV Conferencia: Criterios Científicos para los ensayos de BE (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación, 2005
- ❖ Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos. Decreto Supremo N° 1876, 1995
- ❖ Resolución Exenta N° 515: Política Nacional de Medicamentos en la

Reforma de la Salud. Ministerio de Salud de Chile. 2004

- ❖ Resolución Exenta N° 726: Listas de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios in vivo o in vitro (bioexenciones). Ministerio de Salud de Chile. 2005
- ❖ Resolución Exenta N° 727: Norma que define Criterios para establecer Equivalencia Terapéutica a productos farmacéuticos en Chile. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública de Chile, 2005
- ❖ Shah, V. P. Tsong, Y. Sathe, P. Liu, J - P., In vitro dissolution profile comparison–statistics and analysis of the similarity factor f_2 . Pharm. Res. 15, 889 – 896. 1998
- ❖ Shah VP, Tsong Y, Sathe P., Liu JP. In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor f_2 . Pharm. Res. 15: 889-896, 1998
- ❖ Shah Vinod P., Ph. D. Extending the Role of Dissolution in Regulatory Drug Product Bioequivalence. Curso Internacional: Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. En 8º Congreso Argentino del Medicamento. Mar del Plata - Argentina, 1-2 Octubre 2004
- ❖ Siewert, M. Dressman, J. Brown, C. Shah, V. P. Williams, R. FIP/AAPS Guidance for dissolution / in vitro release testing of novel / special dosage forms. Dissolution technol. 10 (15), 10 – 13, 2003
- ❖ Snider, D.; Addicks, W.; Owens, W. Polymorphism in Generic Drug Product Development. Adv Drug Del Rev 56, 391-395, 2004
- ❖ Stephens R.H.; O’Neill, C.A.; Warhurst A.; Carlson G.L.; Rowland M.;

Ungel A.L.. Caco -2 replace or refine. Drug Discovery Today, Vol 1 (4): 423-430, 2004

- ❖ Swanepoel, E.; Liebenberg W.; Davarakonda B.; Villiers M. Developing a discriminating dissolution test for three mebendazole polymorph based on solubility differences. Pharmazie 58 (2): 117-121, 2003
- ❖ 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: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol. J. Pharm. Sci. 93 (8), 1945 – 1956, 2004
- ❖ WHO, 1996. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. Technical Report Series N° 863, Anexo 9, 115–139. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_863_\(p99_p194\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_863_(p99_p194).pdf)
- ❖ WHO, 2006. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report, Geneva
- ❖ Yasdanian N.; Briggs K.; Jankosky C. and Hawi A. The “High Solubility” definition on the current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System may be too strict for acidic drugs. Pharml Res, 21(2): 293-299, 2004
- ❖ Yu, L. X. Ellison, C. D. Conner, D. P. Lesko, L.J. Hussain, A. S.. Influence of Drug Release Properties of Conventional Solid Dosage Forms on the Systemic Exposure of Highly Soluble Drugs. AAPS PharmSci. 3 (24), 1 – 7, 2001
- ❖ Yu L X., Amidon G. Polli J., Zhao H., Mehta M., Conner D., Shah V.,

Lesko L., Chen M, Lee V., Hussain A. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions, *Pharm Res.*, 19(7):921-5, 2002

- ❖ Yu L X. y cols. Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Applications, *Pharm Res* 20, 531-536, 2003