

1

1035. EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS

2 La seguridad, eficacia y calidad de los productos
3 multifuente se sustenta fundamentalmente sobre dos
4 pilares: las Buenas Prácticas de Fabricación y los
5 estudios de equivalencia *in vivo* y/o *in vitro*.

6 Los estudios de equivalencia permiten
7 caracterizar el comportamiento de un producto
8 multifuente con respecto a uno de referencia de
9 manera de obtener una predicción confiable de sus
10 efectos y garantizar su equivalencia terapéutica.

11 Los estudios de equivalencia *in vivo* involucran
12 estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos o
13 ensayos clínicos comparativos, mientras que los
14 estudios de equivalencia *in vitro* se llevan a cabo
15 en función de la forma farmacéutica mediante la
16 comparación de los perfiles de disolución entre el
17 producto multifuente y el producto de referencia,
18 para formas farmacéuticas sólidas orales.

19 Para otros productos, por ejemplo las
20 formulaciones parenterales de compuestos solubles
21 en agua, la seguridad y eficacia es adecuadamente
22 garantizada por la implementación de las Buenas
23 Prácticas de Fabricación, por el cumplimiento de
24 los estándares de calidad y por las especificaciones
25 de la Farmacopea.

26 Para los productos de origen biológico, tales
27 como vacunas, sueros animales, productos
28 derivados de sangre y plasma humano y
29 biotecnológicos, se plantean otras consideraciones
30 que no están incluidas en este capítulo.

31 Por último, resulta de fundamental importancia
32 considerar que los productos de referencia
33 empleados en los estudios comparativos (*in vivo* e
34 *in vitro*) sean válidos y confiables, sustentando
35 dichas cualidades con el aporte de datos que
36 garanticen la calidad, seguridad y eficacia del
37 producto seleccionado.

38 DEFINICIONES**39 Alto riesgo sanitario**

40 Es la probabilidad de aparición de
41 complicaciones amenazantes para la vida o para la
42 integridad psicofísica de la persona y/o de
43 reacciones adversas graves (muerte, hospitalización
44 del paciente, prolongación de la hospitalización,
45 discapacidad significativa o persistente, incapacidad
46 o amenaza de muerte), cuando la concentración
47 sanguínea del Ingrediente Farmacéutico Activo
48 (IFA) se encuentra fuera del rango terapéutico.

49 Biodisponibilidad

50 Es la velocidad y cantidad con la cual el IFA es
51 absorbido desde la forma farmacéutica y se
52 encuentra disponible en forma inalterada en la
53 circulación sistémica.

54 Alternativas farmacéuticas

55 Dos productos farmacéuticos son alternativas
56 farmacéuticas si contienen la misma cantidad molar
57 de IFA, pero difieren en la forma farmacéutica (por
58 ejemplo comprimidos, cápsulas) o en la forma
59 química (por ejemplo sal, éster). Las alternativas
60 farmacéuticas proveen la misma cantidad de
61 porción activa por la misma vía de administración,
62 pero no son equivalentes farmacéuticos, aunque
63 pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

64 Equivalentes farmacéuticos

65 Dos productos farmacéuticos son equivalentes
66 farmacéuticos si contienen la misma cantidad de
67 IFA en la misma forma farmacéutica, están
68 destinados a ser administrados por la misma vía y
69 cumplen con los requisitos establecidos en las
70 Farmacopeas en cuanto a identidad, potencia,
71 calidad y pureza y, si es aplicable, uniformidad de
72 contenido y tiempo de desintegración y/o
73 disolución. Sin embargo, la equivalencia
74 farmacéutica no necesariamente implica
75 equivalencia terapéutica ya que diferencias en los
76 excipientes, en el proceso de elaboración, u otras
77 pueden determinar disparidades en el
78 comportamiento de los productos.

79 Productos bioequivalentes

80 Dos productos farmacéuticos son
81 bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o
82 alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades
83 (velocidad y magnitud de absorción), cuando se
84 administran en la misma dosis molar, bajo
85 condiciones experimentales similares, se encuentran
86 dentro de límites predefinidos aceptables. Dichos
87 límites se establecen para asegurar
88 comportamientos comparables *in vivo* en términos
89 de seguridad y eficacia.

90 Equivalentes terapéuticos

91 Dos productos son terapéuticamente
92 equivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos
93 o alternativas farmacéuticas y después de la
94 administración en la misma dosis molar, sus
95 efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son
96 esencialmente los mismos cuando se administran a
97 pacientes por la misma vía de administración, bajo
98 las condiciones especificadas en el prospecto.

**99 Principios activos de estrecho rango
100 terapéutico**

101 Son aquellos que presentan alguna de las
102 siguientes características:

103 a) La relación entre la dosis letal media DL_{50} y
104 la dosis efectiva media DE_{50} es menor de 2.

105 b) La relación entre la mínima concentración
106 tóxica y la mínima concentración efectiva es menor
107 de 2.

108 c) Requieren una cuidadosa dosificación y
109 monitoreo del paciente.

110 Estudios de equivalencia

111 Son estudios que permiten inferir la
112 equivalencia terapéutica entre el producto
113 multifuente y el producto de referencia, empleando
114 metodología *in vivo* o *in vitro*.

115 Producto innovador

116 Es aquel que fue autorizado por primera vez en
117 su país de origen, sobre la base de documentación
118 acerca de calidad, seguridad y eficacia.

119 Producto de referencia

120 Es el producto innovador para el cual la
121 seguridad, eficacia y calidad han sido establecidas.
122 Cuando el producto innovador no se encuentre
123 disponible localmente, el líder del mercado puede
124 ser utilizado como producto de referencia cuando su
125 eficacia, seguridad y calidad hayan sido
126 establecidas y documentadas.

127 La autoridad sanitaria nacional determinará cual
128 es el producto de referencia para cada caso.

129 Productos multifuente

130 Productos farmacéuticos de diferentes
131 productores, que son equivalentes farmacéuticos o
132 alternativas farmacéuticas que pueden o no haber
133 demostrado equivalencia terapéutica. Los
134 productos farmacéuticos de fuentes múltiples, que
135 hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*
136 según corresponda, se consideran terapéuticamente
137 equivalentes al producto de referencia.

138 Producto comparador

139 Producto farmacéutico que ha demostrado
140 equivalencia *in vivo* o *in vitro* con el producto de
141 referencia y el cual puede utilizarse para la solicitud
142 de bioexenciones basadas en formulaciones
143 proporcionalmente similares para las diferentes
144 dosis de dicho producto multifuente.

145 Profármaco

146 Compuesto inactivo o poco activo, que luego de
147 su administración es metabolizado para ser
148 transformado en un compuesto farmacológicamente
149 activo.

150 Sistema de clasificación biofarmacéutica
151 (SCB)

152 Es un marco científico para clasificar los IFA
153 sobre la base de su solubilidad en medio acuoso y
154 su permeabilidad intestinal. Cuando se cumplen
155 determinados criterios de solubilidad,

156 permeabilidad y velocidad de disolución del
157 medicamento, el Sistema de Clasificación
158 Biofarmacéutica (aplicable sólo a la forma
159 farmacéutica sólida oral de liberación inmediata),
160 puede ser usado como una herramienta para
161 justificar la demostración de equivalencia mediante
162 estudios *in vitro* (bioexenciones).

163 Los estudios de equivalencia *in vitro* son
164 estudios de disolución para verificar la similaridad
165 de los perfiles de disolución entre el producto
166 multifuente y el producto de referencia en
167 diferentes medios.

BIOEXENCIONES

**BIOEXENCIONES BASADAS EN EL
SISTEMA DE CLASIFICACIÓN
BIOFARMACÉUTICA**

1. Introducción

172 El surgimiento en el año 1995 del Sistema de
173 Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que clasifica
174 a los fármacos o ingredientes farmacéuticos activos
175 (IFA) sobre la base de su solubilidad en medio
176 acuoso y permeabilidad a través de la membrana
177 gastrointestinal, estableció un modelo matemático
178 que interpreta la cinética y la dinámica de la
179 evolución temporal del IFA en el tracto
180 gastrointestinal (TGI). Desde que se introdujo el
181 SCB, las agencias regulatorias de medicamentos y
182 organizaciones de salud lo han utilizado como una
183 herramienta regulatoria para el reemplazo de ciertos
184 estudios de bioequivalencia *in vivo* por pruebas de
185 disolución *in vitro* de formas farmacéuticas sólidas
186 de administración oral y liberación inmediata
187 (FFSO-LI). Ello ha contribuido a la reducción del
188 tiempo de desarrollo de un producto farmacéutico
189 en forma directa o indirecta, y la disminución de
190 estudios en sujetos sanos, población comúnmente
191 utilizada en los estudios de bioequivalencia *in vivo*.

192 Cuando la clasificación del IFA de acuerdo al
193 SCB se combina con la disolución del producto
194 farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores
195 principales que gobiernan la velocidad y la
196 cantidad de absorción del IFA liberado desde una
197 FFSO-LI: la disolución, la solubilidad, y la
198 permeabilidad intestinal.

199 De acuerdo al SCB, los IFA se clasifican de la
200 siguiente manera:

202 Tabla 1. Clasificación de los IFA de acuerdo al
203 SCB.

Clase	Solubili dad	Permeab ilidad	Paso limitante de la absorción intestinal humana
-------	-----------------	-------------------	--

1	Alta	Alta	Velocidad de vaciamiento gástrico
2	Baja	Alta	Disolución <i>in vivo</i>
3	Alta	Baja	Permeabilidad
4	Baja	Baja	Disolución <i>in vivo</i> /Permeabilidad

204

205 *IFA Clase 1 del SCB: Alta Permeabilidad – Alta*
206 *Solubilidad*

207 Para productos farmacéuticos de administración
208 oral que contengan IFA de la clase 1 del SCB, el
209 factor clave que determinará el perfil plasmático del
210 IFA será la velocidad de vaciamiento gástrico; por
211 lo tanto, dicho perfil estará controlado por variables
212 fisiológicas y no determinado por la forma
213 farmacéutica. No se espera que sea posible una
214 correlación *in vivo - in vitro* para los IFA de clase 1
215 del SCB, ya que la liberación del IFA desde su
216 forma farmacéutica es más rápida que el
217 vaciamiento gástrico.

218 *IFA Clase 2 del SCB: Alta Permeabilidad – Baja*
219 *Solubilidad*

220 La disolución *in vivo* de los IFA pertenecientes
221 a la clase 2 del SCB es el paso limitante de la
222 absorción, la que será más lenta que para los IFA de
223 la clase 1 del SCB. El perfil de disolución
224 determinará el perfil de concentración a lo largo del
225 lumen intestinal, por lo que la absorción se
226 producirá durante un período prolongado de tiempo.
227 Para esta clase de IFA será posible hallar una
228 correlación *in vivo - in vitro* mediante la utilización
229 de un ensayo de disolución adecuado.

230 *IFA Clase 3 del SCB: Alta Solubilidad - Baja*
231 *Permeabilidad*

232 Para esta clase de IFA, la permeabilidad a través
233 de la membrana intestinal es el paso limitante que
234 controla la absorción del IFA. Para las FFSO-LI
235 que se disuelven muy rápidamente, la llegada del
236 IFA al intestino estará controlada por la velocidad
237 de vaciamiento gástrico. Para estos IFA, la
238 velocidad de absorción es el factor que en general
239 limita la posibilidad de obtener correlaciones *in*
240 *vivo - in vitro*.

241 *IFA Clase 4 del SCB: Baja Solubilidad - Baja*
242 *Permeabilidad*

243 Estos IFA, que tienen propiedades de disolución
244 y de permeabilidad desfavorables, presentarán *in*
245 *vivo* una biodisponibilidad variable y errática por lo
246 que resultará difícil obtener correlaciones *in vivo-in*
247 *vitro*.

248

249 Por otra parte, las FFSO-LI pueden clasificarse
250 de acuerdo a que presenten velocidad de disolución
251 muy rápida o rápida. Cuando se cumplen
252 determinados criterios de solubilidad y
253 permeabilidad junto con estudios de disolución *in*
254 *vitro*, el SCB puede ser utilizado como una
255 herramienta para justificar la exención de los
256 estudios de bioequivalencia *in vivo*
(bioexenciones).

257 El SCB, que es aplicable sólo a las FFSO-LI,
258 parte de la siguiente premisa: si dos productos
259 farmacéuticos tienen el mismo perfil de disolución
260 *in vivo* a lo largo de su tránsito gastrointestinal,
261 tendrán el mismo perfil de concentración/tiempo en
262 la superficie de la membrana intestinal, lo que
263 implica que ambos productos tendrán similar
264 cantidad y velocidad de absorción del IFA, o lo que
265 es lo mismo similar biodisponibilidad.

266 Se supone que cuando la disolución *in vivo* de
267 una FFSO-LI es rápida en relación a su vaciamiento
268 gástrico y el IFA tiene alta permeabilidad, es poco
269 probable que la velocidad y la magnitud de
270 absorción intestinal del IFA dependan de su
271 disolución y/o de su tiempo de tránsito
272 gastrointestinal.

273 Bajo ciertas condiciones, la demostración de
274 bioequivalencia *in vivo* puede no ser necesaria para
275 productos farmacéuticos que contengan IFA de la
276 clase 1 del SCB y los mismos no presenten estrecho
277 rango terapéutico, en tanto que los ingredientes
278 inactivos utilizados no afecten significativamente la
279 absorción del IFA. En estos casos, la demostración
280 de equivalencia entre el producto multifuente y el
281 producto de referencia, que demostraron ser
282 equivalentes farmacéuticos, se basa solamente en
283 un estudio de disolución *in vitro*.

284 El SCB se basa en el siguiente razonamiento: si
285 la mayor dosis de un IFA, contenido en una FFSO-
286 LI, es soluble en un volumen igual o menor a 250
287 ml de un medio acuoso en un intervalo de pH
288 comprendido entre 1,2 y 6,8 a 37 ± 1 °C y la
289 fracción de la dosis absorbida es mayor o igual al
290 85 %, entonces la comparación de los perfiles de
291 disolución *in vitro* de los productos farmacéuticos
292 que contengan el mismo IFA permitirá establecer la
293 equivalencia entre las de diferentes formulaciones.
294 Sobre esta base, los datos de disolución *in vitro* se
295 podrán utilizar como una alternativa a los datos
296 farmacocinéticos para demostrar la bioequivalencia
297 de dos productos farmacéuticos.

298

2. Definición de IFA de alta solubilidad, alta permeabilidad y FFSO-LI de rápida y muy rápida disolución

300

2.1 Alta Solubilidad

302 Un IFA se considera altamente soluble cuando
303 la dosis más elevada en el producto farmacéutico
304 para la vía oral es soluble en un volumen de 250 ml
305 o menos (dosis / solubilidad \leq 250 ml) en un medio
306 acuoso y en un intervalo de pH comprendido entre
307 1,2 y 6,8 a 37 ± 1 °C. El volumen de 250 ml deriva
308 de los protocolos típicos de los estudios de
309 bioequivalencia *in vivo* que prescriben la
310 administración del producto farmacéutico a sujetos
311 humanos en ayunas con un vaso de agua de
312 aproximadamente 250 ml.

313 **2.2 Alta Permeabilidad**

314 En ausencia de evidencias que sugieran
315 inestabilidad en el TGI, un IFA se considera
316 altamente permeable cuando la fracción absorbida
317 de la dosis administrada en sujetos humanos es del
318 85 % o más, basándose en una determinación de
319 balance de masa o en la comparación con una dosis
320 de referencia intravenosa.

321 **2.3 Disolución muy rápida y rápida**

322 Un producto farmacéutico en su FFSO-LI es
323 considerado de muy rápida o rápida disolución
324 cuando 85 % o más de la cantidad declarada del
325 IFA se disuelve dentro de los 15 ó 30 min,
326 respectivamente, en medios acuosos de pH 1,2; 4,5
327 y 6,8 a $37 \pm 0,5$ °C, en un volumen de 900 ml o
328 menos, utilizando el *Aparato 2* a 75 rpm, o
329 alternativamente el *Aparato 1* a 100 rpm. (Ver 3.3)

330 **3. Metodología para clasificar un IFA de** 331 **acuerdo a su solubilidad, permeabilidad y** 332 **características de disolución de una FFSO-LI**

333 **3.1 Determinación de la solubilidad**

334 El perfil de solubilidad del IFA en función del
335 pH se determina a 37 ± 1 °C en medios acuosos en
336 un intervalo de pH entre 1,2 y 6,8. La
337 determinación del equilibrio de solubilidad debe
338 realizarse utilizando el método de agitación en
339 matraz u otros tales como la titulación ácido-base
340 cuando su capacidad de predecir el equilibrio de
341 solubilidad está justificada. Debe evaluarse un
342 número suficiente de condiciones de pH para
343 definir con exactitud el perfil pH-solubilidad del
344 IFA. La demostración de alta solubilidad requiere la
345 investigación en al menos tres soluciones
346 reguladoras dentro del intervalo mencionado
347 (preferiblemente a pH 1,2, 4,5 y 6,8) y además, si
348 corresponde, al pH igual al del pKa, si éste está
349 dentro del intervalo de pH especificado. Es
350 necesario realizar al menos tres replicados en cada
351 condición de pH para que la clasificación de
352 solubilidad tenga validez estadística.

353 El pH de la solución se debe verificar antes y
354 después del agregado del IFA a la solución

355 reguladora. La concentración del IFA disuelto, en
356 las diferentes condiciones de pH, se determinará
357 mediante un método de análisis cuantitativo
358 validado que indique la estabilidad y que pueda
359 diferenciar al IFA de sus productos de degradación.

360 **3.2 Determinación de la permeabilidad**

361 La determinación de permeabilidad se basa
362 indirectamente en la medición de la magnitud de la
363 absorción intestinal (fracción de la dosis absorbida)
364 de un IFA en sujetos humanos, o directamente, en
365 mediciones de la velocidad de transferencia de
366 masa a través de la membrana intestinal humana.

367 La permeabilidad de un IFA puede determinarse
368 en sujetos humanos o en animales de
369 experimentación (por ejemplo: ratas) o bien,
370 mediante ensayos *in vitro* en cultivo de líneas
371 celulares del epitelio intestinal. Cuando la
372 utilización de un único método resulta insuficiente
373 para la clasificación de la permeabilidad, deberán
374 utilizarse dos métodos diferentes.

375 **Estudios para determinación de** 376 **permeabilidad**

377 a) *Estudios farmacocinéticos en sujetos*
378 *humanos*

- Estudios de balance de masas utilizando IFA marcado con isótopos estables.

- Estudios de biodisponibilidad absoluta utilizando una administración intravenosa como referencia. Para clasificar a un IFA como de alta permeabilidad, resulta demostrativo y suficiente que la biodisponibilidad absoluta sea \geq 85%, o que la recuperación en orina sea \geq 85 % de la dosis administrada.

379 b) *Estudios de permeabilidad in vivo/in vitro*

- Estudios de perfusión intestinal *in vivo* en sujetos humanos.

- Estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en modelos animales apropiados.

- Estudios de permeabilidad *in vitro* en tejidos intestinales extirpados de humanos o animales.

- Estudios de permeabilidad *in vitro* en monocapas de células epiteliales.

390 Los modelos animales *in vivo* o *in situ*, o los *in vitro*
391 (cultivo de líneas celulares) son considerados
392 apropiados para IFA que tienen un transporte
393 pasivo a través de la membrana intestinal.

394 Para la aplicación del SCB, se asume que un
395 IFA es absorbido mediante un mecanismo de

407 transporte pasivo aparente si alguna de las
408 siguientes condiciones se satisface:
409 • Farmacocinética lineal en sujetos
410 humanos en el rango de dosis terapéuticas.
411 • En un modelo animal, la
412 permeabilidad no depende de la
413 concentración inicial del IFA en el líquido
414 de perfusión.
415 • En un método de cultivo celular *in*
416 *vitro*, la permeabilidad no depende de la
417 concentración inicial del IFA en el fluido
418 donante ni de la dirección del transporte
419 cuando en el sistema se expresan
420 transportadores de eflujo (por ej.: la
421 glicoproteína P).
422
423

IFA en orden decreciente de permeabilidad

Alta

Antipirina
Cafeína
Carbamazepina
Fluvastatina
Ketoprofeno
Metoprolol
Naproxeno
Propranolol
Teofilina
Verapamilo*

Moderada

Amoxicilina
Atenolol
Ranitidina
Furosemida
Hidroclorotiazida

Baja

Manitol
 α -Metildopa
Polietilenglicol (400)
Polietilenglicol (1000)
Polietilenglicol (4000)**

424 * Sustrato del sistema de eflujo.

425 ** Marcador de permeabilidad cero

426 Con el objeto de demostrar que el método
427 utilizado para la determinación de la permeabilidad
428 es adecuado, es conveniente utilizar estándares
429 internos que cubran todo el rango de absorción
430 durante el desarrollo del estudio (ver *Tabla 2*), por

431 ejemplo: IFA en el rango de baja (< 50 %),
432 moderada (50 a 85 %) y alta (> 85 %) absorción.

433 Para los métodos que determinan la
434 permeabilidad basándose en la pérdida del IFA en
435 el líquido de perfusión es necesario documentar la
436 estabilidad del IFA en el sistema gastrointestinal
437 usando fluidos gastrointestinales de modelos
438 animales apropiados y/o fluidos simulados. Para
439 descartar que la pérdida del IFA en el líquido de
440 perfusión sea debido a la permeabilidad a través de
441 la membrana y no a su degradación en el fluido
442 intestinal, se debe incubar el IFA en estos fluidos a
443 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ durante un período que sea representativo
444 del contacto del IFA *in vivo* con estos fluidos; por
445 ejemplo, 1 hora en fluido gástrico y 3 horas en
446 fluido intestinal. Una degradación mayor al 5 %
447 sugiere potencial inestabilidad en el TGI.

448 En el caso de profármacos, la permeabilidad se
449 determina de acuerdo al lugar en que se produce la
450 conversión. Así, cuando la conversión del
451 profármaco a fármaco ocurre antes del pasaje a
452 través de la membrana intestinal, se determina la
453 permeabilidad del IFA, pero si la misma ocurre
454 después del pasaje de la membrana intestinal, se
455 determina la permeabilidad del profármaco.

456 **Tabla 2.** Compuestos recomendados como
457 estándares internos para la determinación de
458 permeabilidad.

459 **3.3 Determinación de las características de**
460 **disolución y de la similitud de los perfiles de**
461 **disolución de una FFSO-LI (factor de similitud**
462 **f_2)**

463 Los ensayos de disolución se realizan en el
464 *Aparato 1* a 100 rpm o en el *Aparato 2* a 75 rpm a
465 $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, usando 900 ml de las siguientes
466 soluciones reguladoras: ácido clorhídrico pH 1,2,
467 acetato pH 4,5 y fosfato pH 6,8 (o fluido intestinal
468 simulado sin enzimas). Para cápsulas de gelatina se
469 puede emplear fluido gástrico simulado con
470 enzimas. En general, se prefiere el *Aparato 1* para
471 cápsulas y productos que tienden a flotar o para
472 aquellos que dan lugar a la formación de cono, y el
473 *Aparato 2* para comprimidos.

474 Se debe evaluar un mínimo de 12 unidades del
475 producto farmacéutico en estudio y el de referencia.
476 Se deben tomar suficientes muestras durante un
477 intervalo de tiempo adecuado, de manera de
478 caracterizar completamente el perfil de disolución
479 (por ejemplo, se pueden tomar muestras a los 10,
480 15, 20, 30 y 45 min).

481 La comparación del perfil de disolución del
482 producto en estudio con el del comparador o
483 referencia se efectúa mediante el factor de similitud
484 (f_2). Este factor proporciona una estimación de la

485 similitud en las cinéticas de disolución entre ambos
486 productos y se calcula mediante la siguiente
487 fórmula:

$$488 \quad f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R - T)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

489 donde R y T corresponden al porcentaje
490 acumulado de IFA disuelto desde el producto de
491 referencia o comparador (R) y en estudio (T) a
492 cada tiempo n.

493 Un valor de f_2 igual a 50 o mayor indica la
494 similitud entre los perfiles de disolución
495 comparados.

496 Para su cálculo deben cumplirse las siguientes
497 condiciones:

498 a) Los tiempos de toma de muestra deben ser los
499 mismos para las dos formulaciones. Se deben
500 analizar 12 unidades de cada producto y tener 12
501 valores de cantidad disuelta o porcentaje disuelto de
502 IFA para cada tiempo de muestreo.

503 b) El coeficiente de variación de cada
504 determinación debe ser inferior al 20 % en los
505 puntos de muestreo temporales más tempranos de la
506 curva (por ejemplo: 10 min) e inferior al 10 % en
507 los restantes.

508 c) Solo se deberá considerar un tiempo de
509 muestreo luego de que ambos productos alcanzan el
510 85% de disolución. Como mínimo disponer de tres
511 tiempos de muestreo, excluido el tiempo cero.

512 Cuando el 85% o más de la cantidad declarada
513 del producto se disuelva en 15 min usando los tres
514 medios recomendados, no es necesario realizar la
515 comparación de los perfiles.

517 4. Bioexenciones para las FFSO-LI

518 4.1 Bioexenciones basada en el SCB

519 Una bioexención basada en el SCB considera la
520 solubilidad, la permeabilidad y la similitud de los
521 perfiles de disolución en diferentes medios.

522 Los productos farmacéuticos que contienen IFA
523 clase I del SCB están exceptuados de la
524 demostración de estudios de bioequivalencia *in vivo*
525 si aseguran alguna de las siguientes condiciones:

526 i) Presentan rápida disolución (85 % o más
527 de la cantidad declarada de IFA se disuelve
528 en 30 min o menos) y el perfil de
529 disolución del producto multifuente es
530 similar al del producto de referencia ($f_2 \geq$
531 50) en los tres medios de disolución (pH

532
533

534
535
536
537

538
539
540

541
542
543

544
545
546

547
548
549
550

551
552

553
554
555

556
557
558

559
560
561

562
563
564

565
566
567

568
569
570

571
572
573

574
575
576

577
578
579

1,2; 4,5 y 6,8), utilizando el *Aparato 1* a
100 rpm o el *Aparato 2* a 75 rpm.

ii) Tanto el producto multifuente como el
de referencia presentan muy rápida
disolución (85 % o más de la cantidad
declarada de IFA se disuelve en 15 min o
menos) en los tres medios antes
mencionados. En este caso, no es necesaria
la comparación f_2 .

Los excipientes incluidos en la composición de
las FFSO-LI no deben afectar la motilidad
gastrointestinal u otros procesos que alteren la
absorción del IFA y no deben interactuar con éste
de manera que modifiquen su farmacocinética.

Aquellos productos que contengan IFA de
estrecho rango terapéutico o que se absorban a
través de la mucosa en la cavidad bucal, no aplican
para la bioexención y deben demostrar
bioequivalencia *in vivo*.

4.2 Bioexenciones basadas en formulaciones proporcionalmente similares

Cuando la dosis más alta de un producto
multifuente hubiera demostrado equivalencia *in vivo*
o *in vitro* con el producto de referencia, los
productos de menor dosis no requerirán estudios
comparativos con el producto de referencia si
cumplen con las siguientes condiciones:

a) La composición de las distintas dosis
es proporcionalmente similar al producto
que hubiera demostrado equivalencia *in vivo*
o *in vitro* con el producto de
referencia (producto comparador).

b) Los perfiles de disolución
demuestren ser similares entre las distintas
dosis.

Dos formulaciones se consideran
proporcionalmente similares si se cumple una de las
siguientes condiciones:

a) Todos los ingredientes activos e
inactivos de dos dosis distintas, están en la
misma proporción.

b) Todos los ingredientes inactivos de
dos dosis distintas son los mismos y se
encuentran en la misma cantidad y el peso
de la forma farmacéutica total es casi el
mismo.

580

581

582