

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 caracteri-
7 zar el comportamiento de un producto multifuente
8 con respecto a uno de referencia de manera de ob-
9 tener una predicción confiable de sus efectos y
10 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 formula-
20 ciones inyectables de compuestos solubles en agua,
21 la seguridad y eficacia es adecuadamente garantiza-
22 da por la implementación de las Buenas Prácticas
23 de Fabricación, por el cumplimiento de los estándar-
24 res de calidad y por las especificaciones de la Far-
25 macopea.

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

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

DEFINICIONES**Alto riesgo sanitario**

38 Es la probabilidad de aparición de complicacio-
39 nes amenazantes para la vida o para la integridad
40 psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas
41 graves (muerte, hospitalización del paciente, pro-
42 longación de la hospitalización, discapacidad signi-
43 ficativa o persistente, incapacidad o amenaza de
44 muerte), cuando la concentración sanguínea del
45 Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) se encuen-
46 tra fuera del rango terapéutico.

Biodisponibilidad

48 Es la velocidad y cantidad con la cual el IFA es
49 absorbido desde la forma farmacéutica y se encuen-
50 tra disponible en forma inalterada en la circulación
51 sistémica.

Alternativas farmacéuticas

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

Equivalentes farmacéuticos

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

Productos bioequivalentes

76 Dos productos farmacéuticos son bioequivalen-
77 tes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas
78 farmacéuticas y sus biodisponibilidades (velocidad
79 y magnitud de absorción), cuando se administran en
80 la misma dosis molar, bajo condiciones experimen-
81 tales similares, se encuentran dentro de límites
82 predefinidos aceptables. Dichos límites se estable-
83 cen para asegurar comportamientos comparables *in*
84 *vivo* en términos de seguridad y eficacia.

Equivalentes terapéuticos

85 Dos productos son terapéuticamente equivalentes
86 si ellos son equivalentes farmacéuticos o alter-
87 nativas farmacéuticas y después de la administra-
88 ción en la misma dosis molar, sus efectos, con res-
89 pecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los
90 mismos cuando se administran a pacientes por la
91 misma vía de administración, bajo las condiciones
92 especificadas en el prospecto.

Principios activos de estrecho rango terapéutico

93 Son aquellos que presentan alguna de las si-
94 guientes características:

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

97 b) La relación entre la mínima concentración
98 tóxica y la mínima concentración efectiva es menor
99 de 2.

100
101
102
103
104

105 c) Requieren una cuidadosa dosificación y mo-
106 nitoreo del paciente.

107 Estudios de equivalencia

108 Son estudios que permiten inferir la equivalen-
109 cia terapéutica entre el producto multifuente y el
110 producto de referencia, empleando metodologías *in*
111 *vivo* (bioequivalencia) o *in vitro* (bioexención).

112 Producto innovador

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

116 Producto de referencia

117 Es el producto innovador para el cual la seguri-
118 dad, eficacia y calidad han sido establecidas.
119 Cuando el producto innovador no se encuentre
120 disponible localmente, el líder del mercado puede
121 ser utilizado como producto de referencia cuando su
122 eficacia, seguridad y calidad hayan sido estableci-
123 das y documentadas.

124 La autoridad sanitaria nacional determinará cual
125 es el producto de referencia para cada caso.

126 Productos multifuente

127 Productos farmacéuticos de diferentes produc-
128 tores, que son equivalentes farmacéuticos o alterna-
129 tivas farmacéuticas que pueden o no haber demos-
130 trado equivalencia terapéutica. Los productos far-
131 macéuticos de fuentes múltiples, que hayan demos-
132 trado equivalencia *in vivo* o *in vitro* según corres-
133 ponda, se consideran terapéuticamente equivalentes
134 al producto de referencia.

135 Producto comparador

136 Producto farmacéutico que ha demostrado equi-
137 valencia *in vivo* o *in vitro* con el producto de refe-
138 rencia y el cual puede utilizarse para la solicitud de
139 bioexenciones basadas en formulaciones proporcio-
140 nalmente similares para las diferentes dosis de di-
141 cho producto multifuente.

142 Profármaco

143 Compuesto inactivo o poco activo, que luego de
144 su administración es metabolizado para ser trans-
145 formado en un compuesto farmacológicamente
146 activo.

147 Sistema de clasificación biofarmacéutica 148 (SCB)

149 Es un marco científico para clasificar los IFA
150 sobre la base de su solubilidad en medio acuoso y
151 su permeabilidad intestinal. Cuando se cumplen
152 determinados criterios de solubilidad, permeabili-
153 dad y velocidad de disolución del medicamento, el
154 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (aplicable

155 sólo a la forma farmacéutica sólida oral de libera-
156 ción inmediata), puede ser usado como una herra-
157 mienta para justificar la demostración de equivalen-
158 cia mediante estudios *in vitro* (bioexenciones).

159 Los estudios de equivalencia *in vitro* son estu-
160 dios de disolución para verificar la similaridad de
161 los perfiles de disolución entre el producto multi-
162 fuente y el producto de referencia en diferentes
163 medios.

164 BIOEXENCIONES

165 BIOEXENCIONES BASADAS EN EL 166 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN 167 BIOFARMACÉUTICA

168 1. Introducción

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

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

196 De acuerdo al SCB, los IFA se clasifican de la
197 siguiente manera:

198 **Tabla 1.** Clasificación de los IFA de acuerdo al
199 SCB.

Clase	Solubi- lidad	Permea- bilidad	Paso limitante de la absorción intestinal humana
1	Alta	Alta	Velocidad de va- ciamiento gástrico

2	Baja	Alta	Disolución <i>in vivo</i>
3	Alta	Baja	Permeabilidad
4	Baja	Baja	Disolución <i>in vivo</i> /Permeabilidad

200

201

202

IFA Clase 1 del SCB: Alta Permeabilidad – Alta Solubilidad

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

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

214

215

IFA Clase 2 del SCB: Alta Permeabilidad – Baja Solubilidad

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

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

226

227

IFA Clase 3 del SCB: Alta Solubilidad - Baja Permeabilidad

228

229

230

231

232

233

234

235

236

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

237

238

IFA Clase 4 del SCB: Baja Solubilidad - Baja Permeabilidad

239

240

241

242

243

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

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

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

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

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

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

El SCB se basa en el siguiente razonamiento: si la mayor dosis de un IFA, contenido en una FFSO-LI, es soluble en un volumen igual o menor a 250 mL de un medio acuoso en un intervalo de pH comprendido entre 1,2 y 6,8 a 37 ± 1 °C y su permeabilidad fluctúa en el rango de moderada (50 a 85 %) a alta (> 85 %) entonces la comparación de los perfiles de disolución *in vitro* de los productos farmacéuticos que contengan el mismo IFA permitirá establecer la equivalencia entre las de diferentes formulaciones. Sobre esta base, los datos de disolución *in vitro* se podrán utilizar como una alternativa a los datos farmacocinéticos para demostrar la bioequivalencia de dos productos farmacéuticos.

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

2.1 Alta Solubilidad

297 Un IFA se considera altamente soluble cuando
 298 la dosis más elevada en el producto farmacéutico
 299 para la vía oral es soluble en un volumen de 250
 300 mL o menos (dosis / solubilidad \leq 250 mL) en un
 301 medio acuoso y en un intervalo de pH comprendido
 302 entre 1,2 y 6,8 a 37 ± 1 °C. El volumen de 250 mL
 303 deriva de los protocolos típicos de los estudios de
 304 bioequivalencia *in vivo* que prescriben la adminis-
 305 tración del producto farmacéutico a sujetos huma-
 306 nos en ayunas con un vaso de agua de aproximada-
 307 mente 250 mL.

308 2.2 Alta Permeabilidad

309 En ausencia de evidencias que sugieran inestabi-
 310 lidad en el TGI, un IFA se considera altamente
 311 permeable cuando la fracción absorbida de la dosis
 312 administrada en sujetos humanos es del 85 % o
 313 más, basándose en una determinación de balance de
 314 masa o en la comparación con una dosis de referen-
 315 cia intravenosa.

316 2.3 Disolución muy rápida y rápida

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

325 3. Metodología para clasificar un IFA de 326 acuerdo a su solubilidad, permeabilidad y caracte- 327 rísticas de disolución de una FFSO-LI

328 3.1 Determinación de la solubilidad

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

347 El pH de la solución se debe verificar antes y
 348 después del agregado del IFA a la solución regula-

349 dora. La concentración del IFA disuelto, en las
 350 diferentes condiciones de pH, se determinará me-
 351 diante un método de análisis cuantitativo validado
 352 que indique la estabilidad y que pueda diferenciar al
 353 IFA de sus productos de degradación.

354 3.2 Determinación de la permeabilidad

355 La determinación de permeabilidad se basa indi-
 356 rectamente en la medición de la magnitud de la
 357 absorción intestinal (fracción de la dosis absorbida)
 358 de un IFA en sujetos humanos, o directamente, en
 359 mediciones de la velocidad de transferencia de
 360 masa a través de la membrana intestinal humana.

361 La permeabilidad de un IFA puede determinarse
 362 en sujetos humanos o en animales de experimenta-
 363 ción (por ejemplo: ratas) o bien, mediante ensayos
 364 *in vitro* en cultivo de líneas celulares del epitelio
 365 intestinal. Cuando la utilización de un único método
 366 resulta insuficiente para la clasificación de la per-
 367 meabilidad, deberán utilizarse dos métodos diferen-
 368 tes.

369 Estudios para determinación de permeabili- 370 dad

371 a) *Estudios farmacocinéticos en sujetos huma-
 372 nos*

- 373 • Estudios de balance de masas utili-
 374 zando IFA marcado con isótopos estables.
- 375 • Estudios de biodisponibilidad absolu-
 376 ta utilizando una administración intravenosa
 377 como referencia. Para clasificar a un IFA
 378 como de alta permeabilidad, resulta demos-
 379 trativo y suficiente que la biodisponibilidad
 380 absoluta sea \geq 85%, o que la recuperación en
 381 orina sea \geq 85 % de la dosis administrada.

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

- 383 • Estudios de perfusión intestinal *in vi-
 384 vo* en sujetos humanos.
- 385 • Estudios de perfusión intestinal *in vi-
 386 vo* o *in situ* en modelos animales apropiados.
- 387 • Estudios de permeabilidad *in vitro* en
 388 tejidos intestinales extirpados de humanos o
 389 animales.
- 390 • Estudios de permeabilidad *in vitro* en
 391 monocapas de células epiteliales.

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

396 Para la aplicación del SCB, se asume que un
 397 IFA es absorbido mediante un mecanismo de trans-
 398 porte pasivo aparente si alguna de las siguientes
 399 condiciones se satisface:

- 400 • Farmacocinética lineal en sujetos
401 humanos en el rango de dosis terapéuticas.
402 • En un modelo animal, la permeabili-
403 dad no depende de la concentración inicial
404 del IFA en el líquido de perfusión.
405 • En un método de cultivo celular *in vi-*
406 *tro*, la permeabilidad no depende de la con-
407 centración inicial del IFA en el fluido donan-
408 te ni de la dirección del transporte cuando en
409 el sistema se expresan transportadores de
410 eflujo (por ej.: la glicoproteína P).

411
412 **Tabla 2.** Compuestos recomendados como estándar
413 res internos para la determinación de permeabili-
414 dad.

IFA en orden decreciente de permeabilidad
<i>Alta</i>
Antipirina
Cafeína
Carbamazepina
Fluvastatina
Ketoprofeno
Metoprolol
Naproxeno
Propranolol
Teofilina
Verapamilo*
<i>Moderada</i>
Amoxicilina
Atenolol
Ranitidina
Furosemida
Hidroclorotiazida
<i>Baja</i>
Manitol
α -Metildopa
Polietilenglicol (400)
Polietilenglicol (1000)
Polietilenglicol (4000)**

415 * Sustrato del sistema de eflujo.

416 ** Marcador de permeabilidad cero

417 Con el objeto de demostrar que el método utili-
418 zado para la determinación de la permeabilidad es
419 adecuado, es conveniente utilizar estándares inter-
420 nos que cubran todo el rango de absorción durante
421 el desarrollo del estudio (ver *Tabla 2*), por ejemplo:
422 IFA en el rango de baja (< 50 %), moderada (50 a
423 85 %) y alta (> 85 %) absorción.

424 Para los métodos que determinan la permeabili-
425 dad basándose en la pérdida del IFA en el líquido
426 de perfusión es necesario documentar la estabilidad
427 del IFA en el sistema gastrointestinal usando flui-
428 dos gastrointestinales de modelos animales apro-
429 piados y/o fluidos simulados. Para descartar que la
430 pérdida del IFA en el líquido de perfusión sea debi-
431 do a la permeabilidad a través de la membrana y no
432 a su degradación en el fluido intestinal, se debe
433 incubar el IFA en estos fluidos a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ durante
434 un período que sea representativo del contacto del
435 IFA *in vivo* con estos fluidos; por ejemplo, 1 hora
436 en fluido gástrico y 3 horas en fluido intestinal. Una
437 degradación mayor al 5 % sugiere potencial inestabi-
438 lidad en el TGI.

439 En el caso de profármacos, la permeabilidad se
440 determina de acuerdo al lugar en que se produce la
441 conversión. Así, cuando la conversión del profár-
442 maco a fármaco ocurre antes del pasaje a través de
443 la membrana intestinal, se determina la permeabili-
444 dad del IFA, pero si la misma ocurre después del
445 pasaje de la membrana intestinal, se determina la
446 permeabilidad del profármaco.

447 3.3 Determinación de las características de 448 disolución y de la similitud de los perfiles de 449 disolución de una FFSO-LI (factor de similitud 450 f_2)

451 Los ensayos de disolución se realizan en el *Apa-*
452 *rato 1* a 100 rpm o en el *Aparato 2* a 75 rpm a
453 $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, usando 900 mL de las siguientes
454 soluciones reguladoras: ácido clorhídrico pH 1,2,
455 acetato pH 4,5 y fosfato pH 6,8 (o fluido intestinal
456 simulado sin enzimas). Para cápsulas de gelatina se
457 puede emplear fluido gástrico simulado con enzi-
458 mas. En general, se prefiere el *Aparato 1* para
459 cápsulas y productos que tienden a flotar o para
460 aquellos que dan lugar a la formación de cono, y el
461 *Aparato 2* para comprimidos.

462 Se debe evaluar un mínimo de 12 unidades del
463 producto farmacéutico en estudio y del de referen-
464 cia. Se deben tomar suficientes muestras durante
465 un intervalo de tiempo adecuado, de manera de
466 caracterizar completamente el perfil de disolución
467 (por ejemplo, se pueden tomar muestras a los 10,
468 15, 20, 30 y 45 minutos).

469 La comparación del perfil de disolución del
470 producto en estudio con el del comparador o refe-
471 rencia se efectúa mediante el factor de similitud (f_2).
472 Este factor proporciona una estimación de la simili-
473 tud en las cinéticas de disolución entre ambos pro-

474 ductos y se calcula mediante la siguiente fórmula: 523

$$475 \quad f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R - T)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

476 donde R y T corresponden al porcentaje acumulado
477 de IFA disuelto desde el producto de referencia o
478 comparador (R) y en estudio (T) a cada tiempo n.

479 Un valor de f_2 igual a 50 o mayor indica la simi-
480 litud entre los perfiles de disolución comparados.

481 Para su cálculo deben cumplirse las siguientes
482 condiciones:

483 a) Los tiempos de toma de muestra deben ser los
484 mismos para las dos formulaciones. Se deben anali-
485 zar 12 unidades de cada producto y tener 12 valores
486 de cantidad disuelta o porcentaje disuelto de IFA
487 para cada tiempo de muestreo.

488 b) El coeficiente de variación de cada determi-
489 nación debe ser inferior al 20 % en los puntos de
490 muestreo temporales más tempranos de la curva
491 (por ejemplo: 10 minutos) e inferior al 10 % en los
492 restantes.

493 c) Solo se deberá considerar un tiempo de mues-
494 treo luego de que ambos productos alcanzan el 85%
495 de disolución. Como mínimo disponer de tres tiem-
496 pos de muestreo, excluido el tiempo cero.

497 Cuando el 85% o más de la cantidad declarada
498 del producto se disuelva en 15 minutos usando los
499 tres medios recomendados, no es necesario realizar
500 la comparación de los perfiles.

501 Podrá emplearse otro tratamiento estadístico
502 siempre y cuando esté debidamente justificado y
503 avalado por la Autoridad Sanitaria.

504 4. Bioexenciones para las FFSO-LI

505 4.1 Bioexenciones basadas en el SCB

506 Una bioexención basada en el SCB considera la
507 solubilidad, la permeabilidad y la similitud de los
508 perfiles de disolución en diferentes medios.

509 Los productos farmacéuticos que contienen IFA
510 Clase 1 y Clase 3 del SCB están exceptuados de la
511 demostración de estudios de bioequivalencia *in vivo*
512 si aseguran alguna de las siguientes condiciones:

513 Productos farmacéuticos que contienen IFA de
514 Clase 1

515 i) Presentan rápida disolución (85 % o más
516 de la cantidad declarada de IFA se disuelve
517 en 30 minutos o menos) y el perfil de diso-
518 lución del producto multifuente es similar
519 al del producto de referencia ($f_2 \geq 50$) en
520 los tres medios de disolución (pH 1,2; 4,5
521 y 6,8), utilizando el *Aparato 1* a 100 rpm o
522 el *Aparato 2* a 75 rpm.

523
524
525
526
527
528
529

530
531

532
533
534
535
536
537
538
539

540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553

ii) Tanto el producto multifuente como el
de referencia presentan muy rápida disolu-
ción (85 % o más de la cantidad declarada
de IFA se disuelve en 15 minutos o menos)
en los tres medios antes mencionados. En
este caso, los perfiles se consideran simila-
res y no es necesaria su comparación.

Productos farmacéuticos que contienen IFA de
Clase 3

i) Tanto el producto multifuente como el pro-
ducto de referencia presentan muy rápida disolu-
ción, 85 % o más de la cantidad declarada de IFA
disuelto en 15 minutos o menos, en los tres medios
de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8) utilizando el *Apa-
rato 1* a 100 rpm o el *Aparato 2* a 75 rpm. En este
caso, los perfiles se consideran similares y no es
necesaria su comparación.

En ambos casos, los excipientes incluidos en la
composición de las FFSO-LI no deben afectar la
motilidad gastrointestinal, alterar la absorción del
IFA ni interactuar con éste de manera que modifi-
quen su farmacocinética. Los excipientes deben ser
cualitativamente los mismos y para los IFAs de
Clase 3, además, cuantitativamente similares a los
del producto comparador de referencia. En la *Ta-
bla 3* se detalla la diferencia aceptable, expresada
como porcentaje (p/p) de la formulación total del
producto, para que los excipientes de dos formas
farmacéuticas sean considerados cuantitativamente
similares.

Tabla 3.

<i>Tipos de excipientes</i>	<i>% p/p de la formulación total</i>
Relleno	5,0 %
Desintegrantes	
Almidón	3,0 %
Otros	1,0 %
Ligantes	0,5 %
Lubricantes	
Estearato de Ca o Mg	0,25 %
Otros	1,0 %
Deslizantes	
Talco	1,0 %
Otros	0,1 %

554
555
556
557
558

Aquellos productos que contengan IFA de estre-
cho 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*.

559
560

**4.2 Bioexenciones basadas en formulaciones
proporcionalmente similares**

561 Cuando la dosis más alta de un producto multi-
562 fuente hubiera demostrado equivalencia *in vivo* o *in*
563 *vitro* con el producto de referencia, los productos de
564 menor dosis no requerirán estudios comparativos
565 con el producto de referencia si cumplen con las
566 siguientes condiciones:
567 a) La composición de las distintas dosis
568 es proporcionalmente similar al producto
569 que hubiera demostrado equivalencia *in*
570 *vivo* o *in vitro* con el producto de referen-
571 cia (producto comparador).
572 b) Los perfiles de disolución demues-
573 tren ser similares entre las distintas dosis.

585

574 Dos formulaciones se consideran proporcional-
575 mente similares si se cumple una de las siguientes
576 condiciones:
577 a) Todos los ingredientes activos e in-
578 activos de dos dosis distintas, están en la
579 misma proporción.
580 b) Todos los ingredientes inactivos de
581 dos dosis distintas son los mismos y se en-
582 cuentran en la misma cantidad y el peso de
583 la forma farmacéutica total es casi el mis-
584 mo.