

8 de junio de 2012

**APÉNDICE DE LA GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE
ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA MEDICAMENTOS
VETERINARIOS: ESTUDIOS ALTERNATIVOS (EQUIVALENCIA
IN VITRO)**



AUTORES

Participaron en la confección del Apéndice las instituciones representadas por las siguientes personas (aparición según orden alfabético):

- **Dr. Jorge Errecalde** (Universidad Nacional de La Plata - UNLP - Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias y Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Académico, Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria).
- **Dr. Juan Martín Etchegoyen** (Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios - CLAMEVET).
- **Dr. Enrique A. Formentini** (Universidad Nacional del Litoral - UNL - Profesor Adjunto de la Cátedra de Farmacología y Director del Laboratorio de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral).
- **Dr. Carlos Francia** (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios - CAPROVE).
- **Dr. Juan Walter Ostermann** (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios - CAPROVE).
- **Dr. Sergio F. Sánchez Bruni** (Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires - UNCPBA - Profesor Asociado Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Bs. As. – Tandil. Investigador independiente del CONICET).
- **Dra. Laura C. Sbordi** (Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria - SENASA - Supervisora Técnica de la Dirección de Productos Veterinarios y Alimentos para Animales. Dirección Nacional de Agroquímicos, Productos Veterinarios y Alimentos).
- **Dr. Esteban Turic** (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios - CAPROVE).

Coordinación del grupo a cargo del Dr. Javier Pardo (Fundación PROSAIA).

Tabla de contenidos

1. Estudios alternativos	3
2. Diseño de estudios de equivalencia <i>in vitro</i> de formas de dosificación oral	3
3. Diseño de estudios de formas de dosificación oral	4
3.1 Principios básicos.....	4
3.2 Condiciones experimentales	5
3.3 Toma de muestras	5
3.4 Diseño experimental.....	5

APÉNDICE de guía de Bioequivalencia (Prosaia n° 4)

1. ESTUDIOS ALTERNATIVOS

Los estudios de equivalencia *in vitro* podrían respaldar la bioequivalencia en los siguientes casos:

1. Cuando se demostró bioequivalencia, la información de disolución *in vitro* se puede emplear para respaldar la equivalencia de concentraciones menores para esa formulación genérica. En esos casos, para el método *in vitro* se requiere que se reúnan todas las condiciones detalladas a continuación:
 - Las concentraciones de la dosis difieren sólo respecto de la concentración de la sustancia activa.
 - Se sabe que el fármaco se asocia con farmacocinética lineal.
 - La composición de las formulaciones es cualitativamente idéntica.
 - La proporción entre las sustancias activas del producto de referencia y de prueba es idéntica.
2. Cuando hay un cambio poco significativo en la formulación de un producto aprobado (o previo a la aprobación de un producto que ha sido sometido a ensayos clínicos extensivos) y se ha determinado que el cambio sólo precisa confirmación de la equivalencia *in vitro* con la formulación que fue sometida a los ensayos clínicos originales.
3. Asegurar la consistencia entre lotes de un producto.

2. DISEÑO DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA *IN VITRO* DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL

Un producto medicinal de administración oral está compuesto de una o más sustancias farmacológicas, excipientes y la proporción entre ellos. El tipo de excipientes y el método de elaboración del producto final se eligen en base al contenido, las propiedades fisicoquímicas y las propiedades intrínsecas (*bulk properties*) del fármaco y sus propiedades de absorción. Tomadas en su conjunto, esto le confiere a cada producto ciertas características de disolución.

Durante el desarrollo de este tipo de producto medicinal, se emplea una prueba de disolución como herramienta para identificar factores de formulación que influyen y pueden tener efectos cruciales en la biodisponibilidad. Ni bien se definen la composición y el proceso de elaboración del fármaco, se utiliza una prueba de disolución en el control de calidad de los lotes de escalado y de los lotes de producción para asegurar la congruencia de lote a lote y controlar que los perfiles de disolución sean similares a los lotes de laboratorio. Además, la prueba de disolución también puede emplearse para respaldar la biodisponibilidad de un nuevo producto farmacológico, la bioequivalencia de un producto esencialmente similar o sus variaciones.

Por eso, los estudios de disolución pueden servir para varios propósitos:

- Aseguramiento de la calidad

- Obtener información sobre lotes de prueba utilizados en estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia y en ensayos clínicos para respaldar las especificaciones del producto.
 - Ser una herramienta para demostrar congruencia en la elaboración.
 - Obtener información sobre los productos de referencia utilizados en estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia y en ensayos clínicos.
- Inferencia indirecta de bioequivalencia
- Para demostrar la similitud entre las distintas formulaciones de una sustancia activa y el producto medicinal de referencia. Entendiéndose por distintas formulaciones a variaciones de una formulación o nuevas formulaciones, incluso productos esencialmente similares.
 - Para recopilar información sobre la congruencia entre lotes de los productos (de prueba y de referencia) que se utilizarán como base para la selección de lotes apropiados para el estudio *in vivo*.

La metodología de la prueba debe estar de acuerdo con los requerimientos farmacopeicos, a menos que esos requerimientos demuestren ser insatisfactorios. Se puede considerar el uso de métodos alternativos cuando se justifique que éstos son discriminatorios y capaces de diferenciar entre lotes con desempeño aceptable y no aceptable del producto *in vivo*.

Si un ingrediente activo se considera altamente soluble, es razonable esperar que no cause problemas de biodisponibilidad si, además, el sistema de dosificación se disuelve rápidamente en el rango de pH fisiológico esperado después de la administración del producto. En esas situaciones, puede no ser necesario realizar un estudio de bioequivalencia en función de los antecedentes del caso y en la similitud de los perfiles de disolución, que se basan en pruebas de discriminación, que cumplan con 85% de disolución en 15 - 30 minutos ¹. La similitud debe justificarse por los perfiles de disolución, cubriendo al menos tres puntos temporales diferentes, que se logran con tres tampones (*buffers*) diferentes (normalmente rango de pH 1-6,8; en los casos en que se considera necesario el rango pH 1-8).

3. DISEÑO DE ESTUDIOS DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL

3.1 Principios básicos

La prueba *in vitro* debe ser un factor de predicción validado de la disolución *in vivo* del producto, es decir, las condiciones de prueba *in vitro* deben haber estado relacionadas previamente a condiciones *in vivo*. No se puede emplear una prueba *in vitro* cuando el tiempo medio de disolución es mayor al tiempo medio de absorción. Además, cuanto más largo sea el tiempo de disolución, más difícil será la extrapolación entre condiciones *in vitro* e *in vivo*. Por eso, no se recomienda realizar pruebas *in vitro* cuando el tiempo de disolución es muy largo.

3.2 Condiciones experimentales

Las condiciones para realizar estudios de equivalencia *in vitro* deben estar definidas claramente, (por ej., pH, temperatura, medio de disolución, agitación, etc.) Se indica el uso de por lo menos tres condiciones de pH a fin de brindar cierta confianza a la extrapolación de las condiciones *in vitro* a las condiciones *in vivo*. Si se considera que no hacen falta estudios a diferentes pH, deberá justificarse. Las especificaciones del equipamiento empleado para un estudio de equivalencia *in vitro* deberán estar definidas por organismos de referencia internacional. Se deberá utilizar un método analítico validado para analizar el nivel de sustancia activa liberada.

3.3 Toma de muestras

Las muestras tomadas para ensayos *in vitro* son comprimidos, cantidades definidas de una pasta o polvo en un envase especificado. Esas muestras se toman siguiendo un plan previamente establecido en el protocolo y basado en un procedimiento de aleatorización. El plan debe tener en cuenta los factores incluidos en el diseño experimental (p. ej., lotes del producto). El procedimiento de muestreo debe ser el mismo tanto para la formulación de referencia como para la de prueba. Cuando fuera posible, el conjunto final de muestras de cada formulación debe ser representativo de toda la población: p. ej., la cantidad de lotes de los que se obtienen las muestras para la prueba *in vitro* debe estar relacionada con la variabilidad esperada entre los lotes.

3.4 Diseño experimental

El diseño experimental debe tener en cuenta las principales fuentes de variación, que probablemente influyan el resultado final: lote del producto, tiempo de conservación, equipamiento utilizado en la prueba (p. ej., un recipiente en una prueba de disolución). Se deben tomar precauciones para evitar el sesgo, como una distribución equitativa de unidades de cada formulación en cada prueba analítica. Cuando sea pertinente, se deben realizar réplicas de las determinaciones, a fin de tomar en consideración la variación inherente al método analítico.

3.4.1 Tamaño de la muestra

En el caso de que sea relevante utilizar un diseño similar al estudio de bioequivalencia *in vivo*, se debe determinar el tamaño de la muestra para suministrar suficiente potencia en la demostración de la equivalencia. El coeficiente de variación empleado en el cálculo del tamaño de la muestra debe obtenerse de estudios piloto o estimarse a partir de la variabilidad del método analítico. Estos puntos deben estar documentados en el protocolo.

3.4.2 Análisis estadístico para estudios de disolución *in vitro*

Los parámetros deben seleccionarse *a priori* y deben estar justificados con respecto a la correlación con la farmacocinética. Puede bastar con discutir la relación entre el tiempo de disolución y la tasa de absorción para los productos comparados (eso es, cuando el proceso de disolución no es el paso limitante de la velocidad y la magnitud de absorción). La equivalencia *in vitro* puede ser demostrada mediante la comparación de los perfiles de disolución luego del ajuste a un modelo matemático o mediante la comparación de parámetros como tiempo de disolución del 50%, tiempo de disolución del 90% y área bajo la curva (ABC). El análisis estadístico puede ser similar al utilizado en un estudio de bioequivalencia. Sin embargo, el intervalo de equivalencia predeterminado debe estar justificado cuidadosamente. Hay que recordar que la exención de

estudios *in vivo* sólo es posible cuando los resultados de los estudios *in vitro* llevan a deducir un comportamiento farmacocinético similar entre los dos productos comparados.

¹ Pharmaceutical Research. Vol 15, No. 1, 1998 – Review “Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms” Jennifer Dressman, Gordon Amidon, Christos Reppas and Vinod Shah.