

**UNIVERSIDAD CENTRAL “MARTA ABREU” DE LAS VILLAS
CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS**

**Tesis presentada para optar por el título de Máster en Investigación
y Desarrollo de Medicamentos**



*Clasificación Biofarmacéutica Provisional de los
Ingredientes Farmacéuticos Activos de los Sólidos Orales
de Liberación Inmediata del Cuadro Básico de
Medicamentos de Cuba.*

Autora: Dra. Yudileidy Brito Ferrer

Tutores: Dr. Miguel Ángel Cabrera Pérez

Dra. Mirna Fernández Cervera

SANTA CLARA

2015

Resumen

La demostración de la Intercambiabilidad Terapéutica para medicamentos genéricos o multiorigen es un requisito regulatorio para el registro sanitario en la mayoría de los países. Una de las metodologías científicas utilizadas para demostrar esta intercambiabilidad es la aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). Este sistema clasifica el fármaco en base a su solubilidad y permeabilidad, y sirve como una herramienta para identificar aquellos fármacos elegibles para una bioexención de ensayos de bioequivalencia *in vivo*. Es por ello que se propone clasificar los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) de los genéricos orales de liberación inmediata del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba (CBM, 2014), según el SCB. Luego de una detallada revisión de la literatura se constató que un 40% de los IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM de Cuba han sido clasificados según el SCB por la OMS, lo que limita la aplicación de esta herramienta para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los compuestos multiorigen. Al mismo tiempo, se identificó que el 13% de las formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM de Cuba tienen un estrecho margen terapéutico, por lo que no pueden ser bioexonerados mediante estudios de bioequivalencia *in vitro* basados en el BCS; y que aproximadamente el 50% de los IFAs del CBM presentan polimorfismo. La aplicación conjunta de diversas metodologías de clasificación biofarmacéutica permitió clasificar provisionalmente todos los IFAs de las formas sólidas orales del CBM, demostrando que el 63.9% pertenecen al grupo I y III del SCB, por lo que pueden ser bioexonerados de ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos. Con los resultados alcanzados y con una estrategia gubernamental definida, donde se prioricen los estudios de intercambiabilidad a través del SCB, se pudieran garantizar medicamentos genéricos eficaces y seguros para la población y fomentar los fondos exportables, aún en los mercados más exigentes.

Glosario

ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
AUC	Área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
BD	Base de datos
SCBDF	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Distribución de Fármacos
BE	Bioequivalencia
Caco-2	Línea celular derivada de adenocarcinoma de colon humano
CBM	Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba
CECMED	Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos
C _{máx}	Concentración plasmática máxima
D	Dosis
D ₀	Número de dosis
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
HC	Health Canada
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
ISP	Instituto de Salud Pública de Chile
LogD	Coeficiente de distribución
LogP	Coeficiente de partición octanol/agua
MDCK	Células de riñón de perro
IT	Índice terapéutico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAMPA	Ensayos de permeación en membranas artificiales
US FDA	<i>Food and Drug Administration</i> . Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
USP	Farmacopea de los Estados Unidos

Índice

Introducción	5
Capítulo 1. Revisión bibliográfica	9
1.1-Conceptos biofarmacéuticos	9
1.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) de IFAs.....	11
1.2.1 Clasificación de la solubilidad	11
1.2.2 Clasificación de la permeabilidad	12
1.2.3 Determinación de las características de disolución de los medicamentos multiorigen para bioexención basada en SCB.	16
1.3 Metodologías para la Clasificación Biofarmacéutica de Fármacos	17
1.3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Distribución de Fármacos (SCBDF)	17
1.3.2 Sistemas Provisionales de Clasificación Biofarmacéutica	17
1.3.3 Aplicación, importancia e impacto económico del SCB	18
Capítulo 2. Materiales y métodos	21
2.1. Caracterización de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM según criterios de la OMS.....	21
2.2. Clasificación provisional de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM considerando otros criterios de clasificación.	23
Capítulo 3. Resultados y discusión	26
3.1 Características generales del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba	26
3.2. Índice terapéutico	28
3.3. Polimorfismo	30
3.4. Clasificación de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM según criterios de la OMS	31
3.5. Clasificación provisional de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM de Cuba, considerando otros criterios.	40
3.5.1. Caracterización detallada de los IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata de producción nacional.	53
3.5.2. Caracterización detallada de los IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata de importación.	59
3.6. Propuesta de productos sólidos orales a posible bioexención, basado en la clasificación provisional final en el SCB.	60
Conclusiones.....	69
Recomendaciones.....	70
Referencias Bibliográficas	71

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un medicamento genérico o multiorigen es un equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Dado que los genéricos se insertan en el mercado después que los medicamentos de referencia, los primeros requieren de las evidencias que demuestren que son terapéuticamente equivalentes, es decir, que pueden ser administrados en la terapéutica en sustitución de los innovadores y con resultados similares (son intercambiables).¹

Los medicamentos aprobados para su comercialización deben ser clínicamente intercambiables, ya que solamente así la prescripción médica y la dispensación de uno u otro no tendrá efectos terapéuticos diferentes para el paciente. La intercambiabilidad terapéutica de productos farmacéuticos multiorigen siempre deberá estar documentada en las solicitudes de inscripción del registro de medicamentos mediante estudios *in vivo*, tales como estudios de bioequivalencia, estudios farmacodinámicos comparativos en humanos, ensayos clínicos comparativos, o mediante ensayos *in vitro* como los de disolución.²

Los estudios de bioequivalencia (BE) *in vivo* han sido considerados el “estándar de oro” para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de productos multiorigen. En los últimos 15 años este enfoque ha ido cambiando con la aplicación de un nuevo estándar de clasificación de los fármacos basados en sus propiedades biofarmacéuticas.

En 1995, con la publicación de los fundamentos para la clasificación biofarmacéutica de fármacos, Amidon y colaboradores sientan las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), acogido y adaptado inicialmente por la FDA (*Food and Drug Administration, USA*) y difundido actualmente en todo el mundo.³ El SCB es un marco científico para clasificar un fármaco considerando su solubilidad acuosa (relativa a la dosis) y su permeabilidad intestinal. La combinación de estas propiedades con la disolución del medicamento, se consideran los tres factores más

importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida de un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), a partir de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata.

Una vez clasificado el fármaco es posible establecer si los ensayos de disolución *in vitro* pueden ser sustitutos de las pruebas de bioequivalencia *in vivo*, que es lo que se conoce como bioexención.

La OMS, en su programa de pre-cualificación, ha implementado la bioexención basados en el SCB para sustituir los estudios de bioequivalencia *in vivo* para los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata, clasificados como clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) y para los clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad), siempre y cuando esté científicamente justificado y recomendado.⁴

La introducción y aplicación del SCB ha tenido un creciente impacto en la práctica regulatoria. Este sistema representa un paradigma en cuanto a estudios de bioequivalencia se refiere ya que una gran cantidad de fármacos (sólidos orales de liberación inmediata), pueden ser exonerados de estudios de bioequivalencia en humanos.

La industria farmacéutica de genéricos se ha expandido globalmente y muchos de estos fármacos son producidos cada vez más para los mercados nacionales e internacionales. Se estima que el 50% del volumen total de los medicamentos en el mundo son genéricos y en el caso de los EEUU es el 70% de los medicamentos dispensados. En el 2011 la producción de genéricos creció en un 11%, lo que equivale a 130 mil millones USD, mientras que para el 2016 se estima que alcance los 350 mil millones de USD.⁵

Con el objetivo de brindar suficiente información a las agencias regulatorias nacionales sobre los IFAs administrados oralmente, la OMS ha creado un listado de medicamentos esenciales, el cual toma en consideración el uso local del IFA y les brinda a las agencias información sobre la necesidad de hacer estudios de bioequivalencia en humanos o si se pueden lograr bioexenciones. Más del 80 % de este listado cuenta con

alternativas genéricas y en el caso de nuestro país, la producción nacional de genéricos supera esta cifra.

Sin embargo, los medicamentos genéricos han suscitado importantes controversias y han llegado a ser clasificados como obsoletos y faltos de calidad, poniendo en duda su efectividad y que puedan sustituir al producto innovador en la práctica clínica (equivalentes e intercambiables terapéuticamente).

Por otro lado, la industria farmacéutica cubana tiene dentro de su misión la producción de medicamentos para el mejoramiento de la salud del pueblo y la generación de bienes exportables. Uno de sus principales programas es el desarrollo de genéricos y productos farmacéuticos de avanzada. De los 888 medicamentos que conforman el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) del 2014, se producen nacionalmente 592, de estos 298 son sólidos orales de liberación inmediata. La ausencia de una clasificación biofarmacéutica provisional de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata que forman parte del CBM de Cuba, imposibilita la aplicación del SCB al desarrollo de genéricos intercambiables, lo que constituye el **problema científico** a resolver.

En correspondencia con el problema científico planteado, la **hipótesis de la investigación** es la siguiente: Si se lograra establecer una clasificación de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM según el SCB, las empresas cubanas que desarrollan medicamentos multiorigen, podrán utilizar el SCB como una herramienta para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de sus productos.

Para dar cumplimiento a la hipótesis de investigación se proponen los objetivos siguientes:

Objetivo general: Clasificar los IFAs de los medicamentos multiorigen orales de liberación inmediata del CBM de Cuba (2014), según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Objetivos específicos:

- Clasificar los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM, según los criterios de la OMS para medicamentos esenciales.

- Clasificar provisionalmente los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM de Cuba, considerando otros criterios.
- Proponer los productos sólido orales a posibles bioexenciones, basado en la clasificación provisional realizada.

Esta investigación posee valores metodológicos, prácticos y sociales según se describe a continuación.

Valor metodológico: está relacionado con el procedimiento utilizado para el análisis de los datos biofarmacéuticos y la clasificación general acorde al SCB.

Valor práctico: radica en la creación, por primera vez en Cuba, de una base de datos biofarmacéuticos para los IFAs de los medicamento multiorigen orales de liberación inmediata. Los datos de solubilidad y permeabilidad registrados permitirán una caracterización de los IFAs de acuerdo al SCB que podrá ser utilizada por las empresas cubanas para el desarrollo de genéricos intercambiables.

Valor social: esta investigación brinda las herramientas para que las empresas farmacéuticas cubanas puedan desarrollar medicamentos multiorigen de alta calidad y que sean intercambiables con el medicamento innovador, garantizando la misma seguridad y eficacia y reduciendo sustancialmente los costos de desarrollo y la utilización de seres humanos en ensayos clínicos.

Capítulo 1. Revisión bibliográfica

1.1-Conceptos biofarmacéuticos

Para alcanzar un mejor entendimiento sobre la relación entre las principales propiedades biofarmacéuticas, el sistema de clasificación biofarmacéutica y la bioequivalencia, es necesario abordar varios conceptos. Aunque las diferentes Agencias Regulatorias los han plasmado en sus regulaciones, se hará alusión a los descritos por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CECMED) en su regulación No-18-07,² la cual recoge la esencia de lo planteado por la OMS.

Alternativa farmacéutica: Los medicamentos son alternativas farmacéuticas cuando contienen la misma fracción terapéutica, pero difieren en su forma química, en la forma farmacéutica o potencia. La fracción terapéutica podrá estar presente en forma de sal, éster, etc.

Equivalente farmacéutico: Medicamentos que contienen cantidades idénticas del mismo ingrediente farmacéutico activo (Ej. la misma sal o éster de la misma molécula terapéutica) en formas farmacéuticas idénticas, pero que no necesariamente contienen los mismos ingrediente inactivos, que cumple similares estándares de calidad y que están destinados a la administración por la misma ruta.

La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente, que dos productos farmacéuticos son bioequivalentes y equivalentes terapéuticos porque la diferencia en los excipientes y/o procesos de manufactura pueden conducir a diferencias en el producto desarrollado.

Equivalente terapéutico: Cuando se trata de medicamentos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración a las mismas dosis molares, los efectos referidos a la seguridad y eficacia son esencialmente los mismos al ser administrados a pacientes, por la misma ruta y bajo las condiciones declaradas en el etiquetado.

Producto Farmacéutico Innovador: Es en general el que se registró por primera vez, por lo que usualmente corresponde a un IFA patentado y para el que se realizaron los estudios completos de calidad, seguridad y eficacia. Es el producto contra el cual se debe demostrar la intercambiabilidad.

Producto Genérico: Son los que contienen un mismo ingrediente farmacéutico activo y se comercializan bajo la denominación común internacional o bajo una marca. Se fabrican por múltiples fabricantes y en muchas ocasiones no tienen la misma fortaleza ni la misma forma de dosis que el producto innovador. El nombre genérico se utiliza para denominar un ingrediente farmacéutico activo que no está amparado por marca y coincide en general con la denominación común internacional de la sustancia.

Producto Farmacéutico Multiorigen o de Fuentes Múltiples: Son productos farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas que se fabrican por diferentes fabricantes en el mundo y que pueden o no ser equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Es la denominación actual para los llamados medicamentos genéricos. Este término se utiliza por la OMS para evitar confusiones dado que el término “producto genérico” tiene significados diferentes en distintas jurisdicciones.

Biodisponibilidad: Es la velocidad y la cantidad con la que un ingrediente farmacéutico activo, contenido en un medicamento, llega a la circulación sistémica.

Bioequivalencia: Condición que se da entre dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos y que muestran similar biodisponibilidad (velocidad y magnitud) después de la administración en la misma dosis molar a la que se espera que sus efectos sean esencialmente los mismos, según una serie de criterios establecidos.

Bioexención: Son productos de liberación inmediata que a partir de su clasificación biofarmacéutica y aspectos como las propiedades farmacocinéticas, solubilidad, excipientes, entre otras, se pueden sustituir sus estudios de bioequivalencia *in vivo* por ensayos de disolución *in vitro*.

Producto Farmacéutico Intercambiable: Es el producto terapéuticamente equivalente a un producto innovador o de referencia.

1.2 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) de IFAs.

En 1995, el profesor Gordon Amidon de la Universidad de Michigan (EEUU) publicó los fundamentos para la clasificación biofarmacéutica de fármacos, sentando las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.³

El SCB es un marco científico para clasificar un fármaco considerando su solubilidad acuosa (en función de la dosis), la permeabilidad intestinal y la velocidad de disolución del medicamento; siendo estos los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida de un IFA, a partir de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata. De acuerdo con el SCB, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad.

- Clase 1: alta solubilidad y alta permeabilidad
- Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad
- Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad
- Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad

Sobre la base de la solubilidad y la permeabilidad del IFA, la naturaleza del excipiente, el contenido de excipientes y las características de disolución de la forma de dosificación, el SCB brinda una oportunidad para bioexonerar de ensayos de bioequivalencia *in vivo*, a ciertas categorías de IFAs en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata. Los fármacos con estrecho margen terapéutico ($IT \leq 2$) no son elegibles para bioexenciones basados en este sistema.

Las Agencias Regulatorias que incluyen el SCB en sus directrices, consideran diferentes requisitos para clasificar la solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución. En este trabajo se seguirán las nuevas consideraciones planteadas por la OMS que son los requisitos que sigue el CECMED.¹

1.2.1 Clasificación de la solubilidad

Un IFA se considera de alta solubilidad, cuando la mayor dosis terapéutica simple es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1,2–6,8. El perfil

pH-solubilidad del IFA debe ser determinado a $37\pm 1^\circ\text{C}$ en medio acuoso. Se recomienda un mínimo de tres determinaciones de solubilidad por cada valor de pH.

Cuando la solubilidad aparece en forma cualitativa, se suele aplicar el término descriptivo para aproximar la solubilidad basado en las referencias estándares descritas por el Merck Index o la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

1.2.2 Clasificación de la permeabilidad

Un IFA es altamente permeable cuando la magnitud de la absorción es superior o igual al 85%, basado en estudios de balance de masa o en comparación con la administración intravenosa del producto de referencia (biodisponibilidad absoluta). Idealmente estos estudios deben ser realizados a la misma dosis que la utilizada para la clasificación de la solubilidad. Si esto no es posible, se debe justificar la linealidad farmacocinética de la dosis, para el uso de otras dosis.¹

Un método alternativo aceptable para la determinación de la permeabilidad del IFA son los estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos. Cuando se utiliza este método, se debe demostrar lo apropiado de la metodología, incluyendo la determinación de la permeabilidad relativa con relación al compuesto de referencia, cuya fracción oral absorbida debe ser documentada y no menos de un 85%, así como el uso de un control negativo.

Se pueden utilizar otros métodos experimentales como datos de apoyo, tales como: la perfusión intestinal *in vivo* e *in situ* en modelos de animales; los estudios de permeación *in vitro* en cultivos de células epiteliales (ej. Caco-2, MDCK, etc) utilizando un método validado y un IFA con permeabilidad conocida. En estos experimentos la alta permeabilidad se valida con respecto a la de una serie de compuestos de referencias con valores de permeabilidad documentados y valores de fracción absorbida, incluyendo algunos para los cuales la fracción de dosis absorbida es de al menos un 85%.

A continuación se muestran las ventajas y desventajas de la diferentes metodologías experimentales para la determinación de la permeabilidad.

1.2.2.1 Modelos *in vivo* para la predicción del transporte a través de la membrana intestinal.

Los modelos *in vivo* han sido ampliamente utilizados en estudios de absorción, pues reflejan la complejidad fisiológica del organismo. Estos pueden realizarse en humanos o en animales de experimentación como ratas, ratones, perros, conejos, etc. Sin embargo, dichos modelos presentan varios inconvenientes, dentro de los que resaltan: la limitada capacidad de cribado,⁶ la pobre identificación de los factores específicos que afectan la absorción de los fármacos a partir de los valores de concentración plasmática,⁷ la complejidad del sistema biológico en sí, el alto costo de los ensayos y las restricciones éticas al uso de animales en la experimentación.⁸

1.2.2.2 Modelos *in situ* para la predicción del transporte a través de la membrana intestinal.

Los estudios de perfusión en órganos aislados (*in situ*) se consideran como intermedios entre las técnicas *in vivo* e *in vitro*. Ellos ofrecen ventajas sobre los modelos *in vitro* por la adecuada vascularización de los órganos, mientras superan a los métodos *in vivo* por la simplicidad y facilidad relativa de los procedimientos quirúrgicos.⁹ Entre las técnicas de perfusión intestinal más utilizadas se destacan la de paso único sin recirculación, propuesta por Higuchi y col.¹⁰ y modificada por Amidon y col.¹¹ y el método de Doluisio (lazo cerrado).¹²

Los datos obtenidos por estos modelos correlacionan bien con los valores de absorción en humanos.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, basado en la suposición de que la desaparición del fármaco en los segmentos intestinales conlleva a una aparición en la vena porta, este método puede no ser válido en el caso de fármacos que siguen un transporte activo, así como en los compuestos lipófilos que se transporta a través de los vasos linfáticos intestinales.^{16,17}

1.2.2.3 Modelos *in vitro* para la predicción del transporte a través de la membrana intestinal.

Los métodos *in vitro* utilizados en los estudios de absorción y permeabilidad de fármacos constituyen una potente herramienta de cribado en las fases iniciales de desarrollo de medicamentos.¹⁸ Ellos se dividen en cuatro grupos basados en el origen del tipo de membrana: membranas artificiales (*Parallel Artificial Membrana Permeation Assay*, PAMPA),¹⁹ fracciones sub-celulares como las vesículas de membrana obtenidas del borde de cepillo (*Brush Border Membrane Vesicles*, BBMV) o de la membrana basolateral de los enterocitos (*Basolateral Membrane Vesicles*, BLMV),^{20,21} tejidos aislados (ej. cámaras de difusión y sacos evertidos)²²⁻²⁴ y cultivos celulares (ej. 2/4/A1,^{25,26} MDCK,²⁷⁻²⁹ y Caco-2 entre otros).³⁰⁻³² A diferencia de los métodos *in vivo*, la evaluación *in vitro* de la permeabilidad intestinal contempla cinco aspectos a destacar: i- requiere menos cantidad de compuestos; ii- es relativamente más fácil y, en el caso de los estudios de absorción segmentarias, evita la cirugía y el cuidado de los animales preparados quirúrgicamente; iii- es más rápido y tiene el potencial de reducir el uso de animales; iv- proporciona una visión de los mecanismos (por ej. mediada por portador o pasiva) y rutas (por ej. entre transcelular y paracelular) que participan en el transporte transepitelial; y v- es analíticamente más sencillo porque los compuestos se analizan en una solución acuosa tamponada en vez de hacer la determinación en suero, plasma o sangre total. Sin embargo, muchos de los factores fisiológicos como vaciamiento gástrico, transición gastrointestinal, pH, el flujo de sangre y otros cofactores de disponibilidad no se pueden incorporar en la interpretación de los resultados.³³

Dentro de los métodos *in vitro*, los estudios en cultivos celulares de adenocarcinoma de colon humano, Caco-2³⁰ y en células de riñón de perro (MDCK), han sido los más utilizados para evaluar la permeabilidad y predecir la absorción intestinal de candidatos a fármacos. Las células Caco-2 además de su origen humano, son capaces de diferenciarse morfológica y funcionalmente de manera espontánea, a células con gran similitud a los enterocitos humanos.^{32,34}

1.2.2.4 Modelos *in silico* o computacionales para la predicción de la permeabilidad intestinal.

Diversos han sido los estudios de relación estructura-propiedad (QSPR) sobre biodisponibilidad oral y otras propiedades relacionadas con la absorción.³⁵ Como se conoce, la limitación general de los modelos teóricos es que tratan de predecir propiedades que son resultados de procesos biológicos complejos, basados solamente en descriptores moleculares derivados de la conformación estructural de los compuestos químicos y de parámetros fisicoquímicos tales como el coeficiente de partición o distribución de octanol o hexanol en agua ($\text{LogP}_{\text{oct}}/\text{LogP}_{\text{Hex}}/\text{LogD}_{\text{pH}}$),³⁶ área superficial polar (PSA), etc.^{37,38}

Aunque se describen varias metodologías computacionales para la predicción de la absorción y la permeabilidad, la calidad de los modelos alcanzados varía en dependencia de las bases de datos disponibles, los mecanismos de transporte involucrados, las técnicas de modelación, y los descriptores moleculares empleados.

De forma general la clasificación de la permeabilidad en Caco-2 se ha evaluado a través de dos enfoques, uno basado en reglas empíricas, y el otro por métodos QSPR. Con relación al primero, Martin ha desarrollado un sistema de puntuación para la biodisponibilidad (llamado ABS) y aplicó su regla para clasificar 617 compuestos químicos en permeables ($\geq 10 \times 10^{-6}$ cm/s) y no permeables ($< 10 \times 10^{-6}$ cm/s).³⁹ Utilizando el mismo valor de corte, Waring desarrolló nuevos grupos de reglas basados en el peso molecular y LogD para clasificar permeabilidad, de acuerdo al SCB, de 8865 compuestos, sin embargo no se hace una demostración clara del valor de corte usado.⁴⁰

Con el propósito de analizar las propiedades físico-químicas que determinan la permeabilidad/absorción a través del epitelio intestinal en los fármacos actualmente administrados por vía oral, la regla de Lipinski o regla de los 5, establece límites para que una molécula pueda ser un candidato promisorio.⁴¹ En este sentido, una molécula con adecuada absorción no debe tener más de cinco átomos donadores de hidrógeno; no más de 10 átomos aceptores de hidrógeno; una masa molecular por debajo de los 500 Daltons y un coeficiente de partición octanol-agua (LogP) menor de 5. Si dos de

estas reglas se incumplen, el compuesto debe tener problemas de absorción. La regla de Lipinski es el modelo *in silico* más ampliamente utilizado en la industria farmacéutica actual.

Por otra parte, los modelos *in silico* cuantitativos de clasificación de la permeabilidad en Caco-2 (QSPR) no han sido frecuentemente desarrollados. Se han utilizado diversos tipos de descriptores moleculares incluyendo propiedades simples (peso molecular, LogP, PSA, conteo de enlaces o átomos, etc.), descriptores topológicos y espaciales (tridimensional).³⁵ Los valores de corte que se han empleado para modelar la permeabilidad en Caco-2 varían desde 4×10^{-6} cm/s hasta 8×10^{-6} cm/s⁴²⁻⁴⁴ y las validaciones externas y correlaciones entre la clase de permeabilidad y el rango de absorción, no han sido completamente demostradas.

1.2.3 Determinación de las características de disolución de los medicamentos multiorigen para bioexención basada en SCB.

Para bioexención de un estudio de bioequivalencia *in vivo*, los productos multiorigen de liberación inmediata deben exhibir una muy rápida o rápida velocidad de disolución *in vitro*, dependiendo de la clasificación en el SCB del IFA. Los datos *in vitro* deben demostrar la similitud de los perfiles de disolución entre los productos de ensayo y el de referencia.

Un producto multiorigen se disuelve muy rápidamente cuando no menos del 85% de la dosis del IFA se solubiliza en 15 minutos a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, utilizando el aparato de paleta a 75 rpm o el de cestillo a 100 rpm en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: pH 1.2 (solución HCL); pH 4.5 (buffer acetato) y pH 6.8 (buffer fosfato). Estas mismas condiciones se cumplen para un producto multiorigen que se disuelve rápidamente, solo se diferencia en que no menos del 85% de la dosis se debe disolver en 30 minutos a $37 \pm 1^\circ\text{C}$.¹

1.3 Metodologías para la Clasificación Biofarmacéutica de Fármacos

1.3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de Distribución de Fármacos (SCBDF)

En el 2005, Wu y Benet introducen el sistema de clasificación biofarmacéutica de distribución de fármaco (SCBDF), al determinar la fuerte correlación entre la absorción intestinal y el metabolismo intestinal de los fármacos. Benet y col. encontraron que la mayoría de los fármacos de clase I y II son eliminados por vía metabólica, mientras que los de clase III y IV son excretados en forma inalterada por el conducto biliar o renal.⁴⁵

Tanto el SCB como el SCBDF usan los mismos criterios en cuanto al parámetro solubilidad, mientras que para el SCBDF, el criterio de permeabilidad es reemplazado por la magnitud del metabolismo de los fármacos. Este sistema de clasificación utiliza las principales rutas de eliminación de fármacos para asignarlos a una clase del SCBDF.

No obstante, ambos sistemas (SCB y SCBDF) se consideran complementarios. Aunque este último aún no ha sido aceptado y adoptado por las agencias reguladoras de medicamentos, sí constituye una importante herramienta para predecir la distribución y la ruta principal de eliminación de los fármacos del organismo, entre otros usos.

1.3.2 Sistemas Provisionales de Clasificación Biofarmacéutica

En el 2003, Kasim y col. proponen una clasificación provisional, según el SCB, para 123 sólidos orales de liberación inmediata del listado de la OMS.⁴⁶ Para ello, se basaron en la solubilidad acuosa de los fármacos descrita en la literatura y los valores de permeabilidad determinados computacionalmente mediante los parámetros de CLogP y logP. La utilización de estos parámetros *in silico* se basó en la correlación obtenida entre éstos y los valores de permeabilidad en humanos para 29 fármacos.

Lindenberg y col. en el 2004 revisaron y publicaron un listado con la clasificación, en base al SCB, de los sólidos orales de liberación inmediata del listado de medicamentos esenciales de la OMS.⁴⁷ Los datos de solubilidad fueron tomados de la literatura o determinados experimentalmente con las condiciones del SCB. Para la permeabilidad,

se tomaron datos en humanos, en animales y en cultivos celulares Caco-2. Se clasificaron 130 compuestos, de los cuales 61 fueron correctamente asignados a un grupo del SCB (datos de permeabilidad y solubilidad suficientes), 29 fueron clasificados provisionalmente y el resto de los fármacos no fueron clasificados de forma conclusiva (datos de solubilidad y/o permeabilidad insuficientes).

Un estudio similar fue publicado por Takagi y col. en el año 2006, quienes clasificaron de forma provisional los 200 productos más vendidos de los listados de EEUU, Gran Bretaña, España y Japón, según el SCB.⁴⁸

Recientemente, Dahan y col. utilizaron diferentes propiedades físicoquímicas predichas computacionalmente, para guiar el desarrollo de fármacos orales, a través de una clasificación provisional del SCB.⁴⁹ Los resultados alcanzados en la predicción de la permeabilidad fueron similares a los obtenidos con otros métodos *in silico*. Los autores sugieren que esta metodología podría mejorar la velocidad, reducir los costos y acelerar el desarrollo de productos orales.

Posteriormente, Pham-The y col. desarrollaron una clasificación provisional del SCB basado en valores de solubilidad y en la permeabilidad aparente a través de células Caco-2.⁵⁰ Los resultados alcanzados mostraron una alta correlación (>76%) con la clasificación provisional publicada por la OMS. Al mismo tiempo, se obtuvieron modelos computacionales para ambas propiedades, permitiendo una clasificación provisional para nuevas entidades moleculares. Los modelos *in silico*, fueron ampliamente validados con grandes bases de datos de compuestos en diferentes fases de desarrollo. La distribución de la clasificación biofarmacéutica provisional predicha, ilustra el estado actual en el descubrimiento y desarrollo de fármacos.

1.3.3 Aplicación, importancia e impacto económico del SCB

El SCB representa un nuevo paradigma en cuanto a bioequivalencia se refiere. Este sistema, acogido por la FDA en el año 2000, permite exonerar de estudios de bioequivalencia *in vivo* en humanos a aquellas formulaciones sólidas orales de liberación inmediata cuyos IFAs tienen una alta/baja permeabilidad y alta solubilidad (Clase I y III, respectivamente), para los cuales se puede garantizar la BE del fármaco a

través de ensayos de velocidad de disolución *in vitro*, sin tener que efectuar los estudios *in vivo*.

Es conocido que los estudios farmacocinéticos *in vivo* en humanos son considerados el “estándar de oro” para validar la bioequivalencia de una forma oral de liberación inmediata. Sin embargo, una revisión profunda de esta afirmación demuestra que muchas veces los estudios *in vitro* son mejores que los estudios de bioequivalencia *in vivo* en humanos. Entre las principales razones a considerar están: ⁵¹

1) Los estudios *in vitro* reducen los costos del estudio *in vivo*, fundamentalmente: cuando la BE es evidente (Clase I del SCB); cuando los datos biofarmacéuticos anticipan la BE (en formulaciones de liberación inmediata que tienen una muy rápida velocidad de disolución y contienen un fármaco clase III); y cuando el error tipo II en el estudio de BE *in vivo* es alto (compuestos con una alta variabilidad inter-sujeto, que hacen que los ensayos *in vivo* requieran un alto número de sujetos, para evitar concluir que el producto no es BE cuando realmente lo es).

2) Los estudios *in vitro* valoran más directamente el comportamiento del fármaco en el producto, que los estudios de BE *in vivo* en humanos. La posibilidad de evaluar la disolución y la permeabilidad en múltiples condiciones experimentales, le da a los estudios *in vitro* un significado *in vivo* al comparar productos.

3) Los ensayos farmacocinéticos convencionales en humanos brindan una aproximación indirecta del proceso de absorción, ya que influyen eventos post-absorción como metabolismo y reciclaje entero-hepático.

4) El estándar de BE *in vivo* no es un simple estándar (el procedimiento difiere entre las agencias regulatorias).

5) Los estudios *in vitro* ofrecen beneficios en términos de consideraciones éticas, resultando en un desarrollo más rápido del producto.

De forma general, la utilización de ensayos de bioequivalencia *in vitro* brinda la posibilidad de disminuir el tiempo y los recursos en el proceso de desarrollo de fármacos y medicamentos, así como los costos que implican colocar nuevos productos

en el mercado. Como resultado, el efecto del SCB en la práctica regulatoria tiende a incrementarse, incluso su uso se extenderá aún más en el futuro.

Capítulo 2. Materiales y métodos

2.1. Caracterización de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM según criterios de la OMS

Para el desarrollo del estudio se utilizó el listado del CBM de Cuba del 2014.⁵² Antes de realizar la clasificación se excluyeron los productos administrados por vía parenteral, tópica, rectal, sublingual o transdérmica y los de liberación modificada, pues para estos productos no se aplica el SCB. Sólo se clasificaron los ingredientes farmacéuticos activos de formas sólidas orales de liberación inmediata de producción nacional e importados por el país.

Para la confección de la base de datos se realizó una amplia búsqueda bibliográfica sobre información biofarmacéutica, fundamentalmente toda aquella relacionada con dosificación, solubilidad, permeabilidad, fracción absorbida, biodisponibilidad, etc de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM.

Además, se revisaron las guías oficiales y regulaciones publicadas en las páginas web de organismos internacionales y autoridades regulatorias de medicamentos (FDA, EMA, HC, OMS, ANVISA, CECMED, ISP, etc.) con el objetivo de obtener información actualizada sobre las regulaciones y normativas establecidas para la demostración de intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos.

Se clasificaron provisionalmente, según el SCB, 267 IFAs de sólidos orales de liberación inmediata que forman parte del CBM de Cuba en el año 2014. Para esta clasificación se consideraron los siguientes criterios o propiedades biofarmacéuticas:

Solubilidad (S): los valores de solubilidad acuosa (mg/mL) se tomaron de los valores estándares descritos en la literatura (Merck Index, Farmacopeia y Handbook de solubilidad)^{53,54}

Cuando los valores de solubilidad descritos diferían considerablemente en la literatura consultada, se eligió el menor valor de solubilidad para el cálculo del número de dosis. En los casos en que no se hallaba la solubilidad de forma cuantitativa, se siguieron los

criterios de clasificación de la solubilidad descritos por la farmacopea⁵⁵ que se exponen a continuación (ver Tabla 2.1):

Tabla 2.1. Clasificación cualitativa de la solubilidad

Término descriptivo	Parte de solvente requerida para una parte de soluto	Rango de solubilidad (mg/mL)	Aproximación de solubilidad (mg/mL)
Muy soluble (vs)	<1	≥ 1000	1000
Bastante soluble (fs)	1-10	100-1000	100
Soluble (s)	10-30	33-100	33
Moderadamente soluble (sps)	30-100	10-33	10
Ligeramente soluble (ss)	100-1000	1-10	1
Muy ligeramente soluble (vss)	100-1000	0.1-1	0.1
Prácticamente insoluble (pi)	≥ 10000	<0,1	0,01

Dosis (D): se tomó la dosis (mg) recomendada que aparece en el listado de medicamentos esenciales de la OMS.

Dosis de máxima potencia ($D_{m\acute{a}x}$): las dosis de máxima potencia y mínima, (expresadas en mg) se obtuvieron del listado de medicamentos esenciales de la OMS. En los casos en los que los valores de la dosis máxima no estaban disponibles, se tomó la establecida dentro del CBM.

Número de dosis (D_0): Parámetro que relaciona la dosis con la solubilidad del fármaco. El cálculo del número de dosis se realizó mediante la siguiente ecuación:

$$D_0 = \frac{D / 250 \text{ mL}}{S}$$

donde D es la dosis de máxima potencia, 250 mL es el volumen en el cual el fármaco se disuelve (equivalente a un vaso de agua) y S es la solubilidad mínima (mg/mL). La solubilidad se considera alta si el valor de $D_0 \leq 1$.

Permeabilidad: Para la clasificación de la permeabilidad se utilizaron los datos provenientes de estudios en humanos que son los aceptados por las agencias reguladoras. Otros estudios de permeabilidad se utilizaron como información complementaria, tales como: los modelos animales *in vivo*, *in situ* e *in vitro*; los de cultivo celular, las membranas artificiales y los métodos computacionales.

Finalmente, para delimitar el valor de máxima permeabilidad de los fármacos, se eligió el metoprolol como patrón estándar de referencia de compuestos con alta absorción (fracción absorbida superior al 95%). Es por ello que los fármacos con una permeabilidad igual o superior a la del metoprolol, se consideraron como altamente permeables y los de valores inferiores, como de baja permeabilidad.

Para el SCB la permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción en humanos (fracción de la dosis absorbida o biodisponibilidad no-sistémica) de un ingrediente farmacéutico activo y directamente, en las mediciones de la tasa de transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Es por ello que también se utilizaron datos de absorción intestinal en humanos (HIA), fracción absorbida (F_a) y porcentaje excretado de forma inalterada por orina.

Además se incluyeron otras variables de importancia para el estudio como son: polimorfismo, sustrato P-gp, sustrato P-450 (CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9), categoría terapéutica e índice terapéutico.

2.2. Clasificación provisional de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM considerando otros criterios de clasificación.

Para llegar a la clasificación biofarmacéutica provisional propuesta se tomaron en consideración diferentes metodologías.

a)- Clasificación realizada por la OMS al listado de medicamentos esenciales (14th, 2005).⁵⁶

Los datos de solubilidad y permeabilidad se tomaron de fuentes públicas como el Martindale, Merck Index y revistas científicas. La dosis utilizada para el cálculo de la relación dosis/solubilidad es la que aparece en el listado de medicamentos esenciales. La solubilidad se basó en el menor valor de solubilidad mínima en el rango de pH de 1 a 6.8 a 37⁰C. Un valor “bajo” es indicativo que la relación dosis/solubilidad > 250 mL, para al menos un valor de pH en este rango. La permeabilidad se basó principalmente en la fracción de dosis absorbida luego de la administración oral en humanos; en caso contrario fue indicado. Un valor “bajo” es indicativo de que menos del 85% de la dosis oral fue absorbida. La clasificación final se realizó según lo establecido en las directrices de la OMS.

b)- Clasificación biofarmacéutica provisional del listado de medicamentos esenciales de la OMS, basada en propiedades moleculares.⁴⁶

Los datos de solubilidad se obtuvieron de referencias estándar. Cuando los valores no estuvieron disponibles se seleccionó, como un estimado conservador, el límite inferior del rango definido en la USP o el Merck Index. La clasificación de la permeabilidad se basó en la correlación de la permeabilidad intestinal en humanos, de 29 fármacos de referencia, con los valores de lipofilia estimados a partir del cálculo de log P y CLogP. Como compuesto de referencia para la alta permeabilidad se seleccionó el metoprolol (Fa=95) y sus correspondientes valores de log P y CLogP.

c)- Clasificación de los fármacos orales del listado de medicamentos esenciales de la OMS, de acuerdo al SCB.⁴⁷

Los datos de solubilidad, en el rango de pH de 1 a 7.5 y a 37⁰C, fueron tomados de la literatura, y en algunos casos determinados experimentalmente. Los datos de fracción absorbida en humanos fue la fuente primaria para la permeabilidad y se colectaron a partir de estudios de biodisponibilidad absoluta, estudios de recuperación en orina, estudios con fármacos marcados radioactivamente y estudios de perfusión en

humanos. Se determinó la fracción absorbida y en algunos casos la biodisponibilidad. Los fármacos se clasificaron siguiendo las directrices de la FDA.

d)- Clasificación de fármacos de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica de disposición de fármacos (SCBDF).⁴⁵

La selección de la solubilidad es igual a procedimientos anteriores y en vez de la permeabilidad se utiliza las principales rutas de eliminación (extensión del metabolismo y eliminación inalterada en orina y bilis).

f)- Clasificación biofarmacéutica provisional, basado en la permeabilidad en Caco-2 y el número de dosis.⁵⁰

Los datos de solubilidad se tomaron de la literatura y para la permeabilidad se utilizaron los obtenidos en células de adenocarcinoma de colon humano (Caco-2).

Para la clasificación final descrita se tomó como criterio el consenso entre todas las metodologías anteriores.

Toda la información de interés para esta investigación fue recopilada e introducida en una base datos propia, creada con el programa Excel del paquete de Office.

Capítulo 3. Resultados y discusión

Para el correcto desarrollo de una bioexención basada en el SCB se deben considerar varios aspectos:

- a)- La solubilidad y la permeabilidad del IFA,
- b)- La similitud de los perfiles de disolución del producto multiorigen y el de referencia a los pH 1.2, 4.5 y 6.8 (ver directrices de la EMA,⁵⁷ OMS¹ y la FDA⁵⁸),
- c)- Los excipientes utilizados en la formulación,
- d)- El polimorfismo del IFA, y
- e)- Los riesgos de una decisión incorrecta de bioexención en términos de índice terapéutico e indicaciones clínicas del IFA. Solamente cuando existe un adecuado balance riesgo-beneficio, en términos de salud pública y riesgos al paciente, deben sustituirse los ensayos de bioequivalencia *in vivo* por estudios de disolución *in vitro*.

3.1 Características generales del Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba

Para lograr una clasificación biofarmacéutica del CBM de Cuba (2014) según lo establecido en el SCB propuesto por Amidon y colaboradores,³ se realizó una amplia y exhaustiva búsqueda de información relacionada con propiedades biofarmacéuticas como solubilidad, permeabilidad, fracción absorbida, etc. de aquellos IFAs en formulaciones orales de liberación inmediata.

Como base inicial para el análisis, se partió del CBM de Cuba (2014) publicado por el Ministerio de Salud Pública.⁵² El mismo está constituido por un total de 888 fármacos, producidos a partir de 617 IFAs. Del total de fármacos, 592 son de producción nacional y 296 son importados. La tercera parte de éstos (298 compuestos), son sólidos orales de liberación inmediata, obtenidos a partir de 267 IFAs.

Con el fin de demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los productos multiorigen del CBM mediante la sustitución de los ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos

por los ensayos *in vitro* de velocidad de disolución, se diseñó el siguiente diagrama de flujo (ver Figura 1).

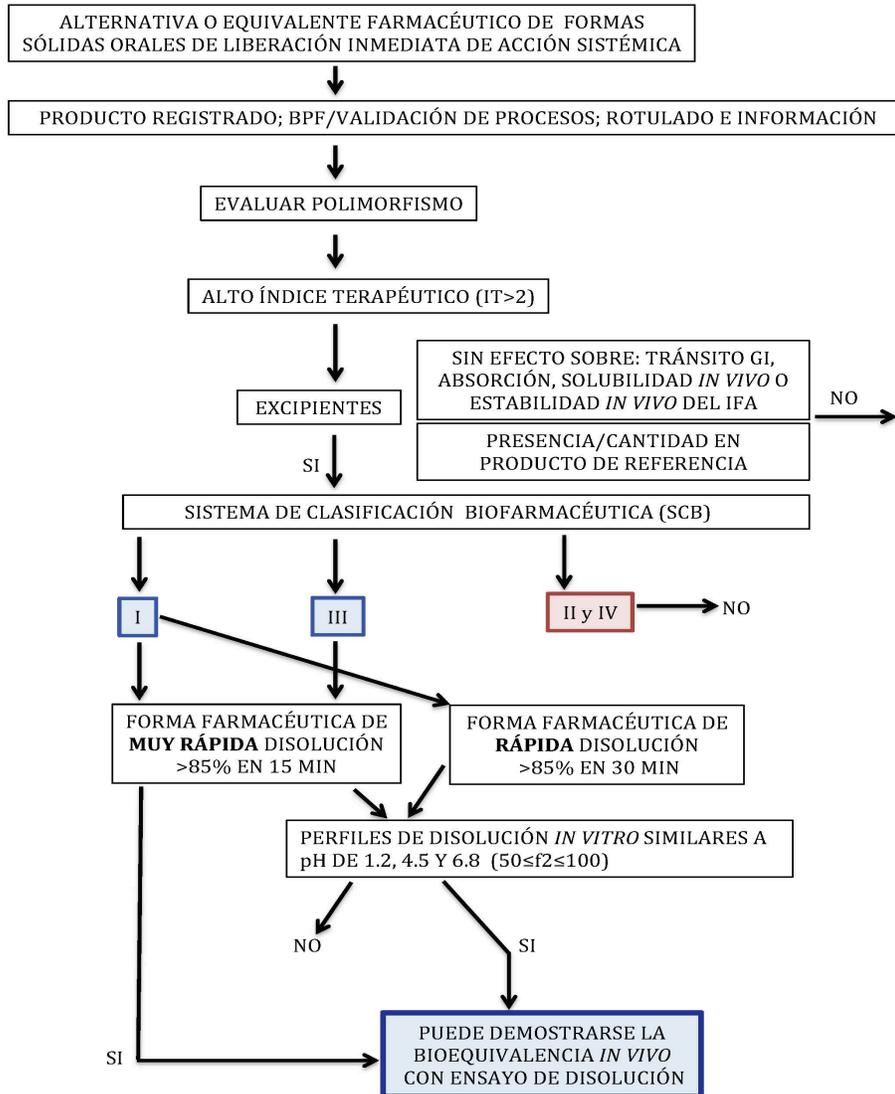


Figura 1: Diagrama para la bioexención de estudios de bioequivalencia *in vivo* en humanos, de formas sólidas orales de liberación inmediata, utilizando ensayos de disolución *in vitro*, de acuerdo al SCB.

3.2. Índice terapéutico

De los sólidos orales de liberación inmediata incluidos en el CBM, se identificaron 35 compuestos con estrecho margen terapéutico ($IT \leq 2$), tanto de producción nacional como importados. La demostración de la intercambiabilidad terapéutica de éstos compuestos no puede ser mediante ensayos de disolución *in vitro*, y es obligatoria la realización de estudios de bioequivalencia *in vivo* en humanos. En las Tablas 3.1 y 3.2 se detalla esta información.

Como se puede apreciar en ambas tablas, para definir el margen terapéutico de los fármacos del CBM, se consideraron las clasificaciones realizadas por diferentes agencias regulatorias y organismos internacionales como: el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón,⁵⁹ el CECMED,² Salud Canadá (HC),⁶⁰ la FDA⁶¹ y la OMS.⁵⁶

Existen divergencias entre las agencias regulatorias sobre los criterios de bioequivalencia a aplicar en medicamentos de estrecho margen terapéutico. La Unión Europea es la más exigente y considera un rango de aceptación de 90-111% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de los parámetros farmacocinéticos Área Bajo la Curva (AUC) y Concentración Máxima (Cmax). La FDA mantiene el rango de aceptación de 80-125%; Canadá lo estrecha para el AUC y mantiene el rango para el Cmax y otras agencias lo limitan en dependencia de criterios clínicos.⁶² Para estos medicamentos, una pequeña diferencia en su biodisponibilidad podría provocar niveles fuera de la ventana terapéutica.

En el caso de Cuba, el CECMED considera varias regulaciones que están vinculadas con la bioequivalencia y la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos multiorigen, entre las cuales tenemos: Regulación 48/2007: Requisitos para aplicar y/o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata; Regulación 18/2007: Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y Resolución 41/2005: Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de productos farmacéuticos multiorigen. Sin embargo, no hay un listado donde se aprecien claramente aquellos fármacos con estrecho margen terapéutico.

Finalmente, se puede plantear que el índice terapéutico es un aspecto importante a considerar para la aceptación o no de una bioexención, basada en el SCB. Ello está relacionado con que el producto multiorigen (genérico) puede ser sub-biodisponible o supra-biodisponible. En el primer caso, la sustitución del producto de referencia podría conducir a una eficacia terapéutica reducida; y en el segundo, a la ocurrencia de efectos tóxicos.

Tabla 3.1. Medicamentos del Cuadro Básico producidos en Cuba y cuyos IFAs presentan un estrecho margen terapéutico.

No.	Compuesto	Rango Terapéutico ^a	Riesgo Sanitario	Empresa
1	Carbonato de Litio	Estrecho (JP, HC, CECMED)	3	R. Gutiérrez
2	Clonazepam	Estrecho (JP)		R. Gutiérrez
3	Levodopa + Carbidopa	Estrecho (OMS)	2	R. Gutiérrez
4	Levodopa	Estrecho (OMS)	2	R. Gutiérrez
5	Norgestrel + Etinilestradiol	Estrecho (JP) (Etinilestradiol)		R. Gutiérrez
6	Teofilina	Estrecho (JP, HC, CECMED)	3	R. Gutiérrez
7	Levonorgestrel + Etinilestradiol	Estrecho (JP) (Etinilestradiol)		R. Gutiérrez
8	Fenobarbital	Estrecho (OMS; JP)		L. Oriente/ Medsol
9	Trihexifenidil	Estrecho		Medsol
10	Carbamazepina	Estrecho (JP, CECMED)	3	Medsol
11	Glibenclamida	Estrecho (JP)		Medsol
12	Tolbutamida	Estrecho (JP)	3	Medsol
13	Amiodarona	Estrecho ^b	3	R. Gutiérrez
14	Warfarina	Estrecho (JP, CECMED)	3	R. Gutiérrez
15	Valproato de Magnesio	Estrecho (FDA, JP, CECMED)		R. Gutiérrez
16	Colchicina	Estrecho ^c		R. Gutiérrez
17	Levotiroxina	Estrecho (OMS)	2	R. Gutiérrez
18	Digoxina	Estrecho (JP, CECMED)	3	Medsol
19	Acetazolamida	Estrecho	1	R. Gutiérrez
20	Ciproterona + Etinilestradiol	Estrecho (JP) (Etinilestradiol)		R. Gutiérrez
21	Cloranfenicol	Estrecho (OMS)	2	R. Gutiérrez
22	Tiroxina + Liotironina	Estrecho (OMS)		R. Gutiérrez
23	Quinidina	Estrecho ^d (HC)		R. Gutiérrez
24	Primidona	Estrecho (JP)		R. Gutiérrez

^aFármacos incluidos en los diferentes listados de las Agencias Regulatorias de Japón (JP), Cuba (CECMED), Canadá (HC), Estados Unidos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). ^dClasificación sugerida por los autores. ^bCMAJ 2011;183:E817-23. ^cDMD 37:2028-2036, 2009. ^dJPS, 2009;98(7):2238-2251.

Tabla 3.2. Medicamentos del Cuadro Básico importados por Cuba y cuyos IFAs, clasificados según el SCB, presentan un estrecho margen terapéutico.

No.	Compuesto	Rango Terapéutico ^a	Riesgo Sanitario	Empresa
1	Ciclosporina	Estrecho (JP, CECMED)	3	Medicuba
2	Clindamicina	Estrecho (JP)		Medicuba
3	Clonidina	Estrecho (JP)		Medicuba
4	Etosuximida	Estrecho (JP)	3	Medicuba
5	Flecainida	Estrecho (HC)		Medicuba
6	Metotrexato	Estrecho (JP, CECMED)	2	Medicuba
7	Propafenona	Estrecho (HC)		Medicuba
8	Quinina	Estrecho	2	Medicuba
9	Tacrolimus	Estrecho (JP)		Medicuba
10	Tamoxifeno	Estrecho (CECMED)	2	Medicuba
11	Valproato de Sodio	Estrecho (FDA; JP, CECMED)		Medicuba

^aFármacos incluidos en los diferentes listados de las Agencias Regulatorias de Japón (JP), Cuba (CECMED), Canadá (HC), Estados Unidos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3.3. Polimorfismo

El polimorfismo puede conducir a diferencias en las propiedades fisicoquímicas del IFA, lo que puede resultar en un producto no intercambiable terapéuticamente con el innovador. Es por ello que durante el proceso de registro abreviado de productos multiorigen se debe prestar una atención especial al efecto del polimorfismo en la demostración de la bioequivalencia con el producto innovador.^{63,64}

Para fármacos cuya velocidad y magnitud de la absorción está limitada por su disolución, grandes diferencias en las solubilidades de las formas polimórficas pueden afectar la biodisponibilidad y la bioequivalencia (fármacos clase II y IV). Por otro lado, para fármacos cuya velocidad y magnitud de la absorción está limitada solamente por su permeabilidad intestinal, es menos probable que las diferencias en solubilidades de sus polimorfos afecten la biodisponibilidad y la bioequivalencia. Además cuando las solubilidades de las formas polimórficas son suficientemente altas y la disolución del fármaco es más rápida que la velocidad de vaciamiento gástrico, las diferencias en las solubilidades de varias formas polimórficas no deben afectar la biodisponibilidad y la bioequivalencia.⁶⁴

Las formas polimórficas pueden también exhibir diferentes propiedades físicas y mecánicas, incluyendo higroscopicidad, forma de la partícula, densidad, capacidad de fluidez y compactabilidad, lo cual puede afectar el procesamiento del fármaco y la

formulación del producto.

Como se puede apreciar en la Figura 2, existe un mayor número de polimorfos para los IFAs de los medicamentos nacionales (52.3%) en comparación con los importados (22.2%). En el caso de los fármacos nacionales es importante que las empresas farmacéuticas cubanas conozcan que IFAs tienen polimorfismo y cual es el que se compra para producir el medicamento, y así evitar que se afecte el desarrollo del producto.

Por otro lado, consideramos que el CECMED debe incluir en sus regulaciones información sobre el polimorfismo de los IFAs del CBM.

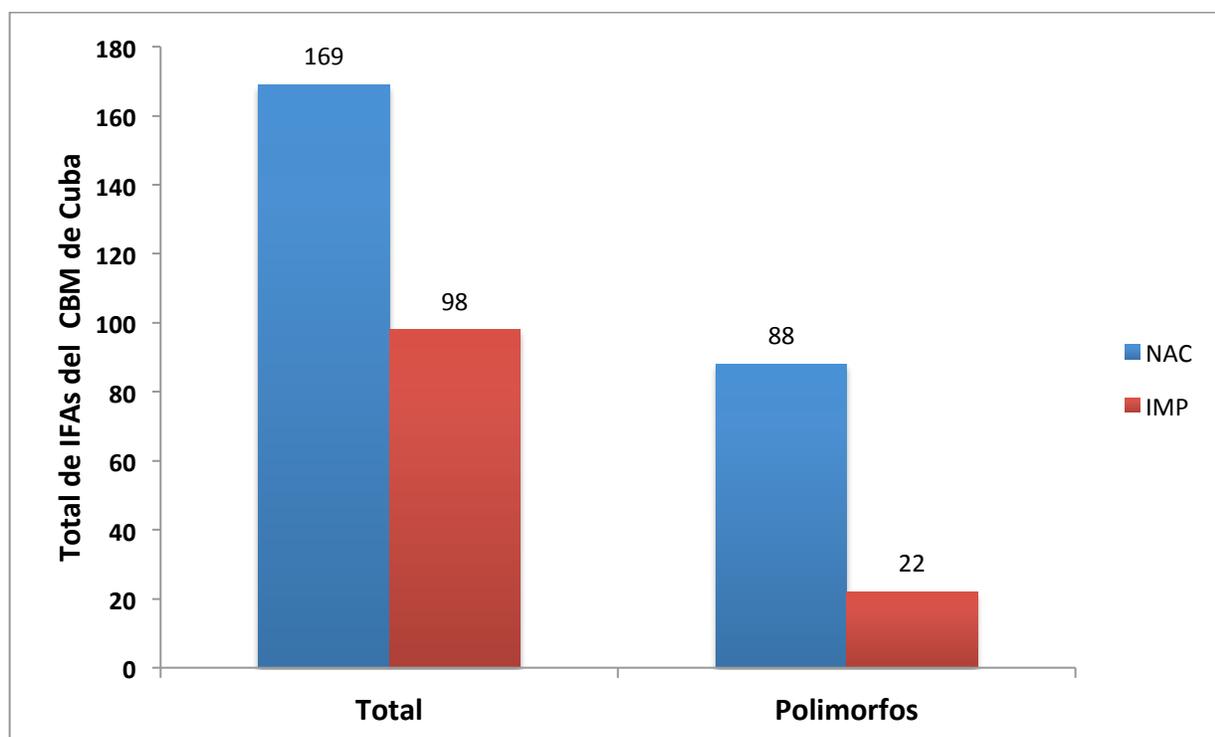


Figura 2: Polimorfismo de los IFAs, de formas sólidas orales de liberación inmediata y acción sistémica del CBM de Cuba.

3.4. Clasificación de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM según criterios de la OMS

En la Tabla 3.3 se muestra la clasificación de los IFAs, de formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM, según la OMS. Como se puede observar, en la tabla no están incluidos los IFAs con estrecho margen terapéutico (ver Tabla 3.1 y 3.2). De los

232 IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata, la OMS clasifica solamente 93 de éstos compuestos, lo que representa un 40.1%. Este valor es muy bajo si pretendemos aplicar las bases del SCB para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los compuestos multiorigen del CBM de Cuba. Además para 34 IFAs del total clasificado no está bien definido su clase dentro de SCB, lo que representa un 14,7%. Lo anterior significa que solamente un 25,3% de los IFAs de sólidos orales del CBM, tiene una clasificación definida dentro del SCB, lo que pone en evidencia la necesidad de buscar otras alternativas de clasificación biofarmacéutica que nos permita brindar una clasificación provisional más completa del CBM.

Tabla 3.3. IFAs, de formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM, clasificados por el SCB según la OMS.

No.	Compuesto	Forma Farmacéutica ^a	Dosis (mg) ^b	Clasificación SCB-OMS	Polimorfismo ^c	Riesgo Sanitario ^d	Empresa
1	Ácido Acetil Salicílico	T	500/125	I	Sí		L. Oriente/ Novatec
2	Alopurinol	T	100	I	Sí	1	Medsol
3	Alprazolam	T	0.5	NA			L. Oriente
4	Amitriptilina	T	25	I	Sí	2	Medsol
5	Amlodipino	T	10	I			Novatec
6	Ciproheptadina	T	4	NA	Sí		Medsol
7	Clobazan	T	20	NA			R. Gutiérrez
8	Clomifeno	T	50	I / III		1	R. Gutiérrez
9	Clordiazepóxido	T	10	NA	Sí		Medsol
10	Clorpromazina	T	25 /100	III	Sí	2	Medsol
11	Cloroquina	T	250	I	Sí (2)		R. Gutiérrez
12	Codeína	T	30	III	Sí		R. Gutiérrez
13	Dexclorfeniramina	C	2	NA			R. Gutiérrez
14	Dimenhidrinato	T	25 / 25	NA	Sí		Medsol
15	Diazepam	T	5	I	Sí	1	L. Oriente-Medsol
16	Difenhidramina	T	25	NA			Medsol
17	Enalapril	T	10 / 20	III	Sí		Novatec
18	Estavudina	C	40	I	Sí (3)		Novatec
19	Fluconazol	T	150	I	Sí (3)		Novatec
20	Levonorgestrel	T	0.75	I			R. Gutiérrez
21	Metronidazol	T	250	I	Sí	2	Medsol
22	Nicotinamida	T	50	I	Sí		L. Oriente
23	Omeprazol	C	20	NA			Novatec
24	Pentoxifilina	T	400	NA	Sí		Novatec
25	Prednisolona	T	20	I	Sí (2)		R. Gutiérrez
26	Primaquina	T	15	I			R. Gutiérrez
27	Propranolol	T	10/40	I	Sí (2)	2	Medsol
28	Risperidona	T	3	NA			Novatec
29	Sildenafil	T	50	NA			Novatec
30	Tramadol	T	50	NA			R. Gutiérrez
31	Verapamilo	T	80	II	Sí	3	R. Gutiérrez

34	Zidovudina	T/C	300/100	I	Sí		Novatec
35	Acyclovir	T	200	III			R. Gutiérrez
36	Ácido fólico	T	1 / 5	I / III		1	Medsol
37	Amoxicilina	C	500	I	Sí	2	8 de Marzo
38	Ampicilina	C	500	NA	Sí		8 de Marzo
39	Atenolol	T	25 / 100	III		2	R. Gutiérrez
40	Baclofen	T	10	NA	Sí		R. Gutiérrez
41	Neostigmina	T	15	NA			R. Gutiérrez
42	Captopril	T	25 / 50	NA	Sí	1	Medsol / Novatec
43	Cefalexina	C	500	NA	Sí		8 de Marzo
44	Cimetidina	T	200	NA	Sí (4)	2	Medsol
45	Cortisona	T	25	NA	Sí (8)		R. Gutiérrez
46	Etambutol	T	250	III	Sí (4)	3	R. Gutiérrez
47	Fenoterol	T	5	NA	Sí		R. Gutiérrez
48	(Fumarato ferroso + Ácido fólico) (Forfer)	T	75+0.1	III+ I/III			R. Gutiérrez
49	Fumarato ferroso	C	200	III			R. Gutiérrez
50	Hidroclorotiazida	T	25	III	Sí	2	Medsol
51	Lamivudina	T	150	III	Sí (2)		Novatec
52	Metformin	T	500	III	Sí		Novatec
53	Metildopa	T	250	III	Sí	2	R. Gutiérrez
54	Metoclopramida	T	10	III	Sí (2)	2	Medsol
55	Oxacilina	C	250	NA			8 de Marzo
56	Piracetam	T	800	NA			Medsol
57	Piracinamida	T	500	III	Sí (4)	1	R. Gutiérrez
58	Ranitidina	T	150	III	Sí		R. Gutiérrez
59	Ribavirina	T	200	NA			Novatec
60	Rutascorbín (Ácido áscorbico + Rutina)	T	50+30	I + NA			Medsol
61	Tetraciclina	T	250	NA	Sí	2	R. Gutiérrez
62	Vitamina B-1 (Tiamina)	T	50	III	Sí		L. Oriente
63	Dexametasona	C/T	0.75 / 4	NA	Sí	1	Medsol
64	Difenoxilato + Sulfato de atropina (Reasec)	T	2.5 + 0.0025	NA			R. Gutiérrez
65	Dinitrato de isosorbide	T	10	I / III		1	Medsol
66	Dihidralazina	T	50	NA			R. Gutiérrez
67	Dipirona	T	300	NA			Medsol

68	Dobesilato de Calcio	T	250	NA			R. Gutiérrez
69	Ergofeína (Cafeína + Ergotamina)	T	100 + 1	I + NA	Sí / Sí		R. Gutiérrez
70	Fludrocortisona	T	0.1	NA	Sí	2	R. Gutiérrez
71	Isoniazida	T	150	III	Sí	2	Medsol
72	Ketotifeno	T	1	NA	Sí		Medsol
73	Levamisol	T	150	I / III		1	R. Gutiérrez
74	Mandelamina	T	500	NA			Novatec
75	Meprobamato	T	400	NA	Sí		Novatec
76	Metilfenidato	T	10	NA			R. Gutiérrez
77	Metimazol	C	5	NA			R. Gutiérrez
78	Metocarbamol	T	500	NA			R. Gutiérrez
79	Nitrazepam	T	5	NA			Medsol
80	Oseltamivir	C	75	NA			Novatec
81	Paracetamol + Clorfeniramina (Kogrip)	T	325 + 2	I + NA	Sí (3)		Medsol
82	Paracetamol	T	500	I	Sí (3)	2	Medsol
83	Pirimetamina	T	25	III / IV		2	R. Gutiérrez
84	Prednisona	T	5	I	Sí		Medsol
85	Propiltiouracil	T	50	I		2	R. Gutiérrez
86	Quinacrina	T	100	NA			R. Gutiérrez
87	Reserpina	T	0.25	NA	Sí		R. Gutiérrez
88	Salbutamol (Albuterol)	T	2	I	Sí	2	Medsol
89	Secnidazol	T	500	NA			R. Gutiérrez
90	Terazosin	T	2 / 5	NA			Novatec
91	Tioridazina	T	25	NA			Medsol
92	Trifluoperazina	T	1 / 5	NA			Medsol
93	Vitamina C (Ácido Ascórbico)	T	500	I			Novatec
94	Albendazol	T	200	II / IV			R. Gutiérrez
95	Clopidogrel	T	75	NA			Novatec
96	Sulfametoxazol + Trimetoprim (Cotrimoxazol)	T	400 + 80	II + II	Sí / Sí	2	Medsol
97	Dapsona	T	100	II	Sí	2	R. Gutiérrez
98	Dietilestilbestrol	T	1 / 5	NA	Sí		R. Gutiérrez
99	Espironolactona	T	25	III / IV	Sí	2	R. Gutiérrez
100	Glimepirida	T	4	NA			Novatec
101	Haloperidol	T	1.5	III / IV	Sí	2	Medsol
102	Ibuprofeno	T	400	II	Sí	1	Medsol

103	Imipramina	T	25	NA	Sí		Medsol
104	Indometacina	T	25	NA	Sí	2	Medsol
105	Ketoconazol	T	200	NA	Sí	2	R. Gutiérrez
106	Levomepromazina	T	25	NA	Sí		R. Gutiérrez
107	Loratadina	T	10	NA			Novatec
108	Mebendazol	T	100	II / IV	Sí	1	R. Gutiérrez
109	Ácido Nalidíxico	T	500	NA			Medsol
110	Naproxeno	T	250	NA			L. Oriente-Medsol
111	Nevirapina	T	200	II			Novatec
112	Nifedipina	T	10	II	Sí	1	Medsol
113	Piroxicam	T	10	II	Sí (2)		Medsol
114	Praziquantel	T	600	II	Sí	1	CIDEM
115	Ciprofloxacina	T	250	I / III		2	Medsol
116	Clortalidona	T	25	NA	Sí		Medsol
117	Eritromicina	T	250	IV	Sí	2	Medsol
118	Furosemida	T	40	II / IV	Sí (7)	2	Medsol
119	Nistatina	T	100	NA	Sí		R. Gutiérrez
120	Subcitrato de Bismuto (<i>Q-ulcer</i>)	T	120	NA			R. Gutiérrez
121	Atorvastatina	T	10 / 20	NA			Novatec
122	Azatioprina	T	50	II / IV		2	Medsol
123	Azitromicina	C / T	250 / 500	II / IV			Novatec
124	Bisacodilo	T	5	NA			Novatec
125	Carvedilol	T	6.25 / 12.5	NA			Novatec
126	Diloxanida	T	500	II / IV			R. Gutiérrez
127	Dipiridamol	T	25	NA	Sí		Medsol
128	Disulfiram	T	500	NA			R. Gutiérrez
129	Domperidona	T	10	NA			R. Gutiérrez
130	Flufenazina	T	2.5	NA			R. Gutiérrez
131	Indinavir	C	200	II / IV			Novatec
132	Meclizina	T	25	NA			Medsol
133	Medazepam	T	10	NA			Medsol
134	Medroxiprogesterona	T	5	I / III			R. Gutiérrez
135	Metandienona	T	25	NA			R. Gutiérrez
136	Montelukast	T	10	NA			Novatec
137	Nitropental	T	10 / 20	NA			R. Gutiérrez
138	Nitrofurantoina	T	100	II	Sí	2	Medsol
139	PPG (Ateromixol)	T	5 / 10 / 20	NA			Dalmer

140	Pimozida	T	1 / 4	NA	Sí		R. Gutiérrez
141	Salazosulfapiridina (Sulfasalazina)	T	500	IV			R. Gutiérrez
142	Sulfadiazina	T	500	III / IV	Sí		R. Gutiérrez
143	Tiabendazol	T	500	NA			R. Gutiérrez
144	Vitamin A (Retinol)	T	25,000 UI	II / IV	Sí		R. Gutiérrez
145	Vitamin E (Tocoferol)	T	100	NA			Medsol
146	Ciclofosfamida	T	50	NA	Sí		Medicuba
147	Clorambucilo	T	2	I / III			Medicuba
148	Diltiazem	T	90	NA			Medicuba
149	Doxiciclina	C	100	I		2	Medicuba
150	Etionamida	T	250	I / III	Sí		Medicuba
151	Hidrocortisona	T	20	NA	Sí		Medicuba
152	Letrozol	T	2.5	NA			Medicuba
153	Levofloxacina	T	500	I	Sí (5)		Medicuba
154	Melfalan	T	2	NA			Medicuba
155	Naltrexona	T	50	NA			Medicuba
156	Ondansetron	T	8	NA			Medicuba
157	Quetiapina	T	200	NA			Medicuba
158	Sertralina	T	50	NA			Medicuba
159	Tianeptina	T	12.5	NA			Medicuba
160	Abacavir	T	300	III			Emed
161	Acamprosato	T	333	NA			Medicuba
162	Ácido Tranexámico	T	500	NA			Medicuba
163	Adefovir	T	10	NA			Medicuba
164	Alendronate	T	70	NA			Novatec
165	Amoxicilina + Sulbactan	T	250 + 250	I + NA	Sí /	2 /	Medicuba
166	Biotina (Vitamina H)	T	5	NA	Sí		Medicuba
167	Cicloserina	C	250	I / III			Medicuba
168	Didanosina	C	400	III			Emed
169	Emtricitabina + Tenofovir	C	200 + 300	NA			Emed
170	Everolimus	T	0.75	NA			Medicuba
171	Flucitocina	T	250	I / III			Medicuba
172	Fosfomicina	C	500	NA			Medicuba
173	Gabapentina	T	300	NA			Medicuba
174	Hidroxyurea	C	500	NA			Medicuba
175	Losartan	T	50	NA	Sí		Medicuba
176	D-penicilamina	T	250	III	Sí	2	Medicuba

177	Piridostigmina	T	60	III	Sí	2	Medicuba
178	Sotalol	T	80 / 160	NA			Medicuba
179	Tenofovir	T	300	NA			Emed
180	Topiramato	T	100	NA			Medicuba
181	Trientine	C	250	NA			Medicuba
182	Vigabatrin	T	500	NA			Medicuba
183	Vitamina D2	C	0.00025	III			Medicuba
184	Amantadina	C	100	NA			Medicuba
185	Busulfan	T	2	NA	Sí		Medicuba
186	Cabergolina	T	1	NA			Medicuba
187	Capecitabina	T	500	NA			Medicuba
188	Dexametasona	T	4	NA	Sí	1	Medicuba
189	Minociclina	T	50 (100)	NA			Medicuba
190	Misoprostol	T	0.025 / 0.2	III / IV			Medicuba
191	Ofloxacina	T	200	I			Medicuba
192	Oxibutinina	T	5	NA			Medicuba
193	Procarbazina	C	50	I / III		2	Medicuba
194	Valganciclovir	T	450	NA			Medicuba
195	Ácido Retinoico	C	10	NA			Medicuba
196	Ácido Ursodeoxicólico	T	150	NA			Medicuba
197	Bicalutamida	T	50 / 150	NA			Medicuba
198	Ciproterona	T	50	NA			Medicuba
199	Danazol	C	200	NA			Medicuba
200	Diazóxido	T	100	NA			Medicuba
201	Efavirenz	T	200	II / IV			Emed
202	Flutamida	T	250	NA			Medicuba
203	Imatinib	C	400	NA			Medicuba
204	Isotretinoin	C	20	NA			Medicuba
205	Itraconazol	C	100	NA			Medicuba
206	Lamotrigina	T	100	NA			Medicuba
207	Mycophenolate mofetil	T	500	NA			Medicuba
208	Nimodipina	T	30	NA	Sí		Medicuba
209	Olanzapina	T	5 / 10	NA			Medicuba
210	Rifampicina	C	300	II	Sí (4)	2	Medicuba
211	Claritromicina	T	500	NA			Medicuba
212	Diosmina micronizada	T	500	NA			Medicuba
213	Nelfinavir	T	250 / 500	NA			Emed

214	Norfloxacin	T	400	NA	Sí		Medicuba
215	Sucralfato	T	1000	NA			Medicuba
216	Atazanavir	T	150	NA			Emed
217	Bromocriptina	T	2.5	NA			Medicuba
218	Clofazimina	T	50/ 100 / 300	III / IV		2	Medicuba
219	Nilotinib	C	200	NA			Medicuba
220	Darunavir	T	600	NA			Emed
221	Espiramicina	T	1.5 mm.u	NA	Sí		Medicuba
222	Fosamprenavir	T	700	NA			Emed
223	Ivermectina	T	6	II / IV			Medicuba
224	Lopinavir + Ritonavir	T	200 + 50	II/IV + II/IV			Emed
225	Mefloquina	T	250	II / IV	Sí (5)	1	Medicuba
226	Mercaptopurina	T	50	II / IV	Sí		Medicuba
227	Mesalazina	T	400	II / IV			Medicuba
228	Micofenolato	T	360	NA			Medicuba
229	Ritonavir	T	100	II / IV	Sí		Emed
230	Saquinavir	T	500	II / IV			Emed
231	Talidomida	T	100	NA			Medicuba
232	Tipranavir	T	250	NA			Emed

^aForma Farmacéutica, T: Tableta, C: Cápsula; ^bDosis establecida en el CBM de Cuba; ^cDatos de polimorfismo tomados de la literatura; ^dRiesgo Sanitario determinado por el CECMED.

3.5. Clasificación provisional de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM de Cuba, considerando otros criterios.

En las Tablas 3.4 y 3.5 se muestra una clasificación provisional de los ingredientes farmacéuticos activos de formas sólidas de orales de liberación inmediata del CBM de Cuba, nacionales e importados, considerando diferentes clasificaciones provisionales descrita en la literatura.

Como se ha descrito anteriormente, según el SCB, los IFAs se pueden clasificar de acuerdo a su permeabilidad y solubilidad en cuatro grandes clases.³ En este estudio, las principales agencias regulatorias (FDA y EMA) así como la OMS permiten que los IFAs clasificados en los grupos I y III del SCB, puedan ser exonerados de los ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos, a través de un ensayo de disolución *in vitro*.^{58,1,57}

Siguiendo esta metodología, se clasificaron un total de 232 IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM de Cuba. El 61.2% de éstos fueron clasificados en las clases I, III y I/III del SCB. En este último grupo (I/III) se incluyeron aquellos IFAs cuyos valores de permeabilidad descritos en la literatura eran contradictorios o no estaban determinados. En la Figura 3 se propone una clasificación general de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata, tanto nacionales como importados del CBM de Cuba:

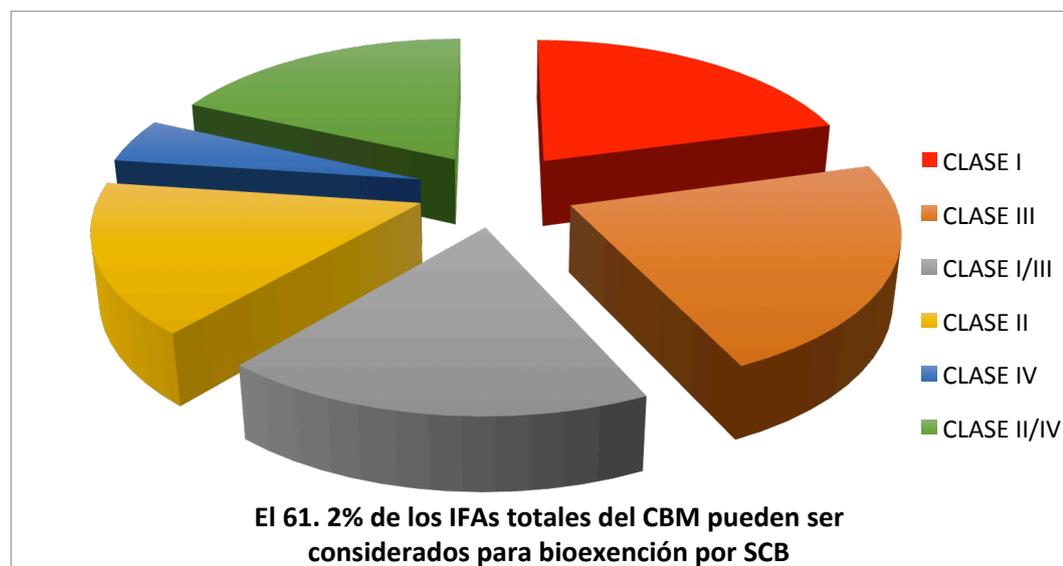


Figura 3: Ingredientes farmacéuticos activos de formas sólidas orales de liberación inmediata y acción sistémica del CBM de Cuba, clasificados según el SCB.

Tabla 3.4. Clasificación provisional de los IFAs de formas sólidas de orales de liberación inmediata del CBM de Cuba, producidas nacionalmente, considerando diferentes clasificaciones provisionales.

No.	Compuesto	SCB ⁴⁶	SCB ⁴⁷	SCBDF ⁶⁵	SCB ⁵⁰	SCB- FINAL	Comentarios
1	Ácido Acetil Salicílico #	III	III	I	I	I	Alta permeabilidad PAMPA y Caco-2. Absorción paracelular
2	Alopurinol	I V	III	I ⁴⁵ , II (300mg)	I	I	Alta Fa. Baja excreción urinaria
3	Alprazolam	I	NA	I	I	I	Alta permeabilidad Caco-2. Alta Fa
4	Amitriptilina §	I	I / II	I	I	I	Aita permeabilidad MDCK, Caco-2
5	Amlodipino	I / III	NA	I	I	I	Baja permeabilidad humano y alta Caco-2
6	Ciproheptadina	I	NA	I	I	I	
7	Clobazan	I	NA	I	I	I	Alta Fa
8	Clomifeno	I	I / III	I	I	I	Alta Fa
9	Clordiazepóxido	I	NA	I	I	I	Alta Fa
10	Clorpromazina	I	II/IV	I (II) ⁴⁵	I	I	Alta permeabilidad PAMPA, MDCK y Caco-2. Dependiente del pH
11	Cloroquina	I	I	III	I	I	Alta Fa
12	Codeína	III	III	I	I	I ^{66,67}	Alta permeabilidad Caco-2. HIA>90
13	Dexclorfeniramina	I	I/III	I	I	I	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2. Alto metabolismo
14	Dimenhidrinato	I + III	NA	I + NA	I + NA	I + I / III	No hay datos de permeabilidad 8-cloroteofilina
15	Diazepam §	II	I	I	I	I	Alta permeabilidad Caco-2 y Fa
16	Difenhidramina (PF)	I	NA	I	I	I	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2.
17	Enalapril (PF)	I/III	NA	I	III	I* / III	Alta permeabilidad en humanos y baja en Caco-2. Tiene transporte pasivo y activo (hPepT1). Baja expresión de transportador activo en Caco-2. Enalaprilat clase III y Enalapril I.
18	Estavudina #,%	III	I	III	III	I ^a	Baja permeabilidad Caco-2. Transporte

23	Omeprazol	I	NA	I	I	I	Alta permeabilidad Caco-2. Baja excreción urinaria
24	Pentoxifilina	III	NA	I	I	I	Alta permeabilidad Caco-2.
25	Prednisolona	I	I	I	I	I	Alta permeabilidad PAMPA y Caco-2. Baja excreción urinaria
26	Primaquina	I / III	I	I	I	I	Alta permeabilidad Caco-2 y Fa. Baja excreción urinaria
27	Propranolol # \$	I	I	I	I	I	Alta permeabilidad en PAMPA, MDCK, Caco-2, rata y humano
28	Risperidona	I	NA	I	III	I	Alta permeabilidad en MDCK y humanos. Baja en Caco-2
29	Sildenafil	I / III	NA	I	I	I	Alta permeabilidad en Caco-2. Baja excreción urinaria
30	Tramadol	I	NA	I	I	I ⁶⁸	Alta permeabilidad en Caco-2 y Fa
31	Verapamilo	I	I/II	I	I	I	Alta permeabilidad en PAMPA, MDCK, Caco-2 y humano. Baja excreción urinaria
32	Vitamina B2 (Riboflavina)	NA	I	IV / III ⁴⁵	I	I	Alta permeabilidad en Caco-2. Clase III (dosis)
33	Vitamina B6 (Piridoxina)	III	I	I	I	I	Alta permeabilidad en Caco-2
34	Zidovudina [%] (PF)	III	I	I	I	I	Alta permeabilidad PAMPA, MDCK y Caco-2
35	Acyclovir	III	III	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA, MDCK, Caco-2. Alta excreción urinaria
36	Ácido fólico	III	II / IV	II	III	III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta Fa
37	Amoxicilina	III	I	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA, MDCK, Caco-2 y humano. Alta Fa pero alta excreción urinaria.
38	Ampicilina	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta excreción urinaria.
39	Atenolol ^{\$}	III	III	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA, MDCK, Caco-2. Alta excreción urinaria
40	Baclofen	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta excreción urinaria.
41	Neostigmina	I	III	III	III	III	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2. Alta excreción urinaria
42	Captopril	III	III	III	III	III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta excreción urinaria.

43	Cefalexina	IV	NA	III	III	III	Alta excreción urinaria. Transporte activo (hPepT1). Alta Fa. Alta permeabilidad humano y baja Caco-2
44	Cimetidina	III	III	III	III	III	
45	Cortisona	III	NA	I	III	III	Baja permeabilidad Caco-2
46	Etambutol ^{§, %}	III	III	III	III	III	
47	Fenoterol	I / III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad en BAMPA y Caco-2. Alta excreción urinaria
48	(Fumarato ferroso + Ácido fólico) (<i>Forfer</i>)	NA+ III	NA + (II/IV)	III + II	NA + III	III + III	Baja permeabilidad Caco-2 para ácido fólico
49	Fumarato ferroso	NA	NA	III	NA	III	No hay datos de permeabilidad
50	Hidroclorotiazida	III	III	III	III	III	Baja permeabilidad y alta excreción urinaria.
51	Lamivudina %	III	I/III	III	III	III	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2. Alta excreción urinaria
52	Metformin	III	III	III	III	III ⁶⁸	Baja permeabilidad en PAMPA, Caco-2, rata y humano
53	Metildopa [§]	III	III	III	III	III	Baja permeabilidad MDCK, Caco-2 y humano. Alta excreción urinaria.
54	Metoclopramida	I/III	I/III	III	I	III	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2. Alta excreción urinaria.
55	Oxacilina	I / III	NA	III	III	III ⁶⁹	Baja permeabilidad BAMPA, Caco-2 y rata. Alta excreción urinaria.
56	Piracetam	III	NA	III	NA	III	Alta Fa. Alta excreción urinaria.
57	Piracinamida %	III	I	I	I	III	No permeabilidad datos. Alta Fa, pero no claros los valores de excreción urinaria
58	Ranitidina	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA, MDCK, Caco-2, ratas y humanos.
59	Ribavirina	III	NA	I	III	III	Alta excreción
60	Rutascorbín (Ácido áscorbico + Rutina)	III + III	III + NA	III + III	I + III	III + III	Datos no concusivos
61	Tetraciclina	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA, MDCK, Caco-2, ratas y humanos
62	Vitamina B-1 (Tiamina)	III	III	III	III	III	
63	Dexametasona	I/III	I/III	I	III	I* / III	Alta permeabilidad PAMPA y Caco-2 en la frontera. Baja permeabilidad MDCK y Caco-2. La Fa < 85

64	Difenoxilato + Sulfato de atropina (<i>Reasec</i>)	I + III	NA + (I/III)	NA+ III	NA + I	I + III	
65	Dinitrato de isosorbide	III	I / III	I	III	I / III	No hay datos de permeabilidad
66	Dihidralazina [§]	I / III	NA	I	III	I / III	No hay datos de permeabilidad
67	Dipirona [#]	III	NA	NA	NA	I* / III	Alta Fa. La BD es 85
68	Dobesilato de Calcio	NA	NA	NA	NA	I / III*	No hay datos de permeabilidad. La solubilidad es en agua. Excreción por orina y heces
69	Ergofeína (Cafeína + Ergotamina)	III + I	NA + III	I + I	I + III	I + III	Cafeína alta MDCK, Caco-2 y Fa. Ergotamina baja permeabilidad y Fa
70	Fludrocortisona	I / III	NA	I	II	I* / III	Alta permeabilidad Caco-2 y HIA y baja excreción urinaria
71	Isoniazida ^{#, %}	III	I	I	III	I* / III	Permeabilidad en en la frontera. Alta Fa
72	Ketotifeno	I / III	NA	I	III	I / III	Baja permeabilidad Caco-2 y baja excreción urinaria.
73	Levamisol	I	I / III	I	I	I* / III	No hay datos de permeabilidad. Baja excreción urinaria
74	Mandelamina	I / III	NA	NA	NA	I / III*	No hay datos de permeabilidad. Alta excreción urinaria
75	Meprobamato	III	NA	I	NA	I / III	Alta permeabilidad MDCK
76	Metilfenidato	I	NA	I	I	I* / III	No hay datos de permeabilidad
77	Metimazol	III	NA	I	I	I* / III	No hay datos de permeabilidad. Alta Fa y baja excreción urinaria. La BD > 90
78	Metocarbamol	III	NA	III	III	I / III*	No hay datos de permeabilidad
79	Nitrazepam	I / III	NA	II	I	I* / III	Alta permeabilidad MDCK. Baja excreción urinaria
80	Oseltamivir	I / III	NA	I	III	I* / III	Baja permeabilidad in vitro en humano. Alta Fa y baja excreción urinaria
81	Paracetamol + Clorfeniramina (<i>Kogrip</i>)	IV + I	III + (I / III)	I + I	I + I	(I*/III) + (I/III)	Alta permeabilidad en Caco-2. Los valores son superiores al del Metoprolol
82	Paracetamol [#]	IV	III	I	I	I* / III	Alta permeabilidad PAMPA, Caco-2, rata y Fa. Aunque es III en el biowaiver, los valores en Caco-2 son superiores al del Metoprolol y su Fa > de 85
83	Pirimetamina	II / IV	II / IV	III	I	I* / III	Alta permeabilidad en Caco-2 y Fa
84	Prednisona (PF)	I / III	NA	II	III	I* / III	Alta solubilidad para dosis < 50 mg. Baja permeabilidad en MDCK y Caco-2, pero alta Fa. Se considera I en

							biowaiver
85	Propiltiouracil	III	III	I	I	I* / III	Alta permeabilidad PAMPA y Caco-2
86	Quinacrina	I	NA	I	NA	I / III	No hay datos de permeabilidad. Baja Fa
87	Reserpina	I	III	I	III	I / III*	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2
88	Salbutamol (Albuterol) §	III	I	III	III	I / III*	Baja permeabilidad Caco-2 y alta excreción urinaria
89	Secnidazol	III	NA	NA	NA	I / III	Alta Fa. Datos no conclusivos. El valor de la BD > 90
90	Terazosin	I / III	NA	I	III	I* / III	Alta permeabilidad en PAMPA y baja Caco-2. Alta Fa. El valor de la BD > 90
91	Tioridazina	I	NA	I	IV	I / III	No hay datos de permeabilidad. Baja excreción urinaria
92	Trifluoperazina	I	NA	I	III	I / III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta Fa. El valor de la BD > 90
93	Vitamina C (Ácido Ascórbico)	III	III	0	I	I* / III	Alta Fa
94	Albendazol	II	II / IV	II	IV	II ^U	Baja permeabilidad Caco-2
95	Clopidogrel	I	NA	II	II	II ⁵⁸	
96	Sulfametoxazol + Trimetoprim (Cotrimoxazol)	IV + IV	II + II	II + III	II + II	II + II	Alta permeabilidad Caco-2
97	Dapsona	IV	II	II	II	II	Alta Fa
98	Dietilestilbestrol	I	NA	II	II	II	
99	Espironolactona	II	II / IV	II	II	II	Alta permeabilidad Caco-2 y Fa
100	Glimepirida	II	NA	II	IV	II	No hay datos de permeabilidad. Alta Fa
101	Haloperidol	II	II/IV	II	II	II	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2. Baja excreción urinaria
102	Ibuprofeno	II	II	II	II	II	
103	Imipramina	II	NA	I	II	II	Alta permeabilidad. Baja excreción urinaria
104	Indometacina	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad y Fa
105	Ketoconazol	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad PAMPA, MDCK y Caco-2. Baja excreción urinaria
106	Levomepromazina	II	NA	II	NA	II	Alta permeabilidad MDCK. Baja excreción urinaria
107	Loratadina	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2. Baja excreción urinaria
108	Mebendazol	II	II/IV	II	II	II	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2. Baja excreción urinaria

109	Ácido Nalidíxico	IV	II	II	I	II	No hay datos de permeabilidad. Alta Fa
110	Naproxeno	I	NA	II	II	II	Alta permeabilidad PAMPA, MDCK, Caco-2 y humanos. Alta Fa
111	Nevirapina	II	II	II	II	II	Alta permeabilidad Caco-2 y Fa
112	Nifedipina	II	II	II	II	II	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2. Baja excreción urinaria
113	Piroxicam	II / IV	NA	II	II	II	Alta permeabilidad PAMPA, MDCK, Caco-2 y rata. Alta Fa
114	Praziquantel	II	II	II	II	II	
115	Ciprofloxacina	III	II/IV	IV	IV	IV	
116	Clortalidona	II / IV	NA	IV	IV	IV	
117	Eritromicina	I	III	III	IV	IV	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2. Excreción inalterada en bilis
118	Furosemida	II/IV	IV	IV	IV	IV	
119	Nistatina	III	III / IV	III	IV	IV	
120	Subcitrate de Bismuto (Q-ulcer)	NA	NA	NA	NA	IV	Muy baja Fa
121	Atorvastatina	II	NA	II	IV	II ⁷¹ / IV	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2. Baja excreción urinaria
122	Azatioprina (PF)	IV	IV	I (II) ³⁵²	II	II / IV ⁷¹	No hay datos de permeabilidad. Baja excreción urinaria
123	Azitromicina	II	NA	III (II) ³⁵²	IV	II* / IV	Alta permeabilidad en humanos y baja en Caco-2
124	Bisacodilo	II	NA	NA	NA	II / IV	No hay datos de permeabilidad
125	Carvedilol	II	NA	II	II	II / IV*	Baja permeabilidad en humanos
126	Diloxanida	II	II / IV	II	II	II / IV	No hay datos de permeabilidad
127	Dipiridamol	II	NA	II	IV	II / IV	Baja permeabilidad en MDCK y Caco-2. Solubilidad dependiente del pH
128	Disulfiram	IV	NA	II	II	II / IV	No hay datos de permeabilidad
129	Domperidona	II	NA	II	IV	II / IV	Baja permeabilidad en MDCK y Caco-2. Pobre solubilidad
130	Flufenazina	II	NA	II	III	II / IV	No hay datos de permeabilidad. Baja Fa
131	Indinavir	I	IV	II	IV	II / IV*	Baja permeabilidad y solubilidad
132	Meclizina	II	NA	NA	NA	II / IV	No hay datos de permeabilidad
133	Medazepam	II	NA	I / II	NA	II / IV	No hay datos de permeabilidad
134	Medroxiprogesterona	II	NA	IV	II	II* / IV	No hay datos de permeabilidad
135	Metandienona	II	NA	NA	NA	II / IV	No hay datos de permeabilidad
136	Montelukast	I	NA	II	IV	II* ⁷² / IV	No hay datos de permeabilidad. Baja

							excreción urinaria
137	Nitropental	NA	NA	NA	NA	II / IV	No hay datos de permeabilidad
138	Nitrofurantoina	II	IV	II	IV	IV	Baja permeabilidad Caco-2. Baja excreción urinaria
139	PPG (Ateromixol)	II	NA	NA	NA	II / IV	
140	Pimozida	II	NA	I	IV	II / IV	Baja permeabilidad Caco-2. Baja excreción urinaria
141	Salazosulfapiridina (Sulfasalazina)	II	II / IV	II	IV	II / IV*	Baja permeabilidad PAMPA, MDCK y Caco-2
142	Sulfadiazina	IV	II / IV	IV	IV	II / IV*	Baja permeabilidad Caco-2. Alta excreción urinaria
143	Tiabendazol	II / IV	NA	II	I	II / IV	No hay datos de permeabilidad
144	Vitamin A (Retinol)	II	II / IV	II	II	II / IV	No hay datos de permeabilidad
145	Vitamin E (Tocoferol)	NA	NA	NA	NA	II / IV	

^aComo tiene un transporte paracelular el valor en Caco-2 no representa la verdadera permeabilidad *in vivo*, la BD > 85; [#]Compuestos aceptados por ANVISA (Brasil) para bioexención por SCB. [§]Compuestos aceptados por Argentina para bioexención por SCB. [%]Compuestos aceptados para bioexención por SCB según programa de pre-cualificación de la OMS; PF: Profármaco; BD: Biodisponibilidad; Fa: Fracción absorbida; *Clasificación sugerida por los autores. Los IFAs escritos en negritas tienen publicado biowaivers en el JPS. Las clasificaciones escritas en negritas fueron determinadas por los autores de esta tesis.

Tabla 3.5. Clasificación provisional de los IFAs de formas sólidas de orales importados del CBM, considerando diferentes clasificaciones biofarmacéuticas.

No.	Compuesto	SCB ⁴⁶	SCB ⁴⁷	SCBDF ⁶⁵	SCB ⁵⁰	SCB- FINAL	Comentarios
1	Ciclofosfamida	III	I	I	I	I	
2	Clorambucilo	I	NA	I	I	I	
3	Diltiazem	I	NA	I	I	I	Alta permeabilidad. Baja excreción urinaria
4	Doxiciclina #	IV	I	III	I	I ³³¹	Alta permeabilidad y Fa
5	Etionamida	I/III	NA	I	I	I	Alta permeabilidad PAMPA y Caco-2. Alta Fa
6	Hidrocloruro de Hidrocortisona	I / III	NA	I	I	I	Alta permeabilidad y Fa. Baja excreción urinaria
7	Letrozol	I	NA	I	II	I	Alta Fa. Baja excreción urinaria
8	Levofloxacina #; %	III	NA	III	I	I	Alta permeabilidad en humanos y Caco-2. Sustrato transportadores de entrada
9	Melfalan	I / III	NA	I	I	I	Alta permeabilidad PAMPA y Caco-2
10	Naltrexona	III	NA	I	III	I	Alta permeabilidad PAMPA y MDCK. Baja excreción urinaria
11	Ondansetron	I / III	NA	I	I	I	Alta permeabilidad Caco-2. Baja excreción urinaria
12	Quetiapina	I	NA	I	I	I	No hay datos de permeabilidad. Alta Fa y baja excreción urinaria
13	Sertralina	I	NA	I	I	I	Baja excreción urinaria
14	Tianeptina	I	NA	NA	I	I	Alta Fa. Baja excreción urinaria
15	Abacavir [%]	III	III	I	III	III	No hay datos de permeabilidad. Baja excreción urinaria
16	Acamprosato	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad Caco-2
17	Ácido Tranexámico	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA y Caco-2. Alta excreción urinaria
18	Adefovir	III	NA	III	III	III	No hay datos de permeabilidad. Alta excreción urinaria
19	Alendronate	III	NA	III	III	III	No hay datos de permeabilidad. Muy baja Fa
20	Amoxicilina + Sulbactan	III + NA	I + NA	III / III	III / III	III + III	

21	Biotina (Vitamina H)	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta excreción urinaria
22	Cicloserina	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta excreción urinaria
23	Didanosina	III	III	III	III	III	Baja permeabilidad Caco-2. Alta excreción urinaria
24	Emtricitabina % + Tenofovir	III + III	NA	III + III	III + III	III + III	Alta excreción urinaria
25	Everolimus	I	NA	I	NA	III	Baja permeabilidad Caco-2. No hay datos en humanos. 80% excretado en heces
26	Flucitocina §	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA. Alta excreción urinaria
27	Fosfomicina	III	NA	III	III	III	Alta excreción urinaria
28	Gabapentina	III	NA	III	III	III	Baja permeabilidad PAMPA y Caco-2. Alta excreción urinaria
29	Hidroxyurea	III	NA	III	III	III	Alta excreción urinaria
30	Losartan	I	NA	II	III	III	Baja permeabilidad Caco-2 y humano
31	D-penicilamina	III	III	III	III	III	Alta excreción urinaria
32	Piridostigmina	III	III	III	III	III	Baja permeabilidad MDCK. Alta excreción urinaria
33	Sotalol #	III	NA	III	III	III ⁷³ ; I ⁷⁴	Baja permeabilidad PAMPA y Caco-2. Alta excreción urinaria. Alta Fa. Absorción paracelular
34	Tenofovir	III	NA	III	III	III	Alta excreción urinaria
35	Topiramato	III	NA	III	I	III	Alta permeabilidad Caco-2 y Fa. Alta excreción urinaria
36	Trientine	III	NA	III	III	III	No hay datos de permeabilidad. Sólo predicción
37	Vigabatrin	III	NA	III	III	III	Baja excreción urinaria
38	Vitamina D2	NA	III	III	I / II	III	
39	Amantadina	I / III	NA	III	I	I* / III	Alta permeabilidad MDCK y Caco-2
40	Busulfan	III	NA	I	I	I* / III	Baja excreción urinaria
41	Cabergolina	I / III	NA	I	III	I / III*	No hay datos de permeabilidad. Fa ratas
42	Capecitabina	III	NA	I	III	I* / III	Tiene una BD de 100 y según FDA es clase I
43	Dexametasona	I/III	I/III	I	III	I* / III	Alta permeabilidad en PAMPA y Caco-2 en la frontera, aunque baja en

							comparación al Metoprolol
44	Minociclina	III	NA	I	III	I* / III	Alta Fa y baja excreción urinaria
45	Misoprostol	I	NA	I	I	I* / III	Alta Fa y baja excreción urinaria
46	Ofloxacina %	III	NA	III	I	I* / III	Alta permeabilidad Caco-2 y Fa. Alta excreción urinaria (sustrato MRP)
47	Oxibutinina	I	NA	I	I	I* / III	No hay datos de permeabilidad
48	Procarbazina	III	NA	I ⁷⁵	I	I* / III	Alta Fa y baja excreción urinaria. Considerando el valor de BD
49	Valganciclovir (PF del Ganciclovir)	III	NA	I	III	I / III	No hay datos de permeabilidad
50	Ácido Retinoico	II	NA	II	II	II	No hay datos de permeabilidad
51	Ácido Ursodeoxicólico	II	NA	II	IV	II	Baja permeabilidad Caco-2
52	Bicalutamida	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad humano y Caco-2
53	Ciproterona	II	NA	II	II	II	Dosis afecta la solubilidad
54	Danazol	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad Caco-2. Pobre Fa
55	Diazóxido	II / IV	NA	II	IV	II	No hay datos de permeabilidad. Alta Fa
56	Efavirenz	II	II/IV	II	II	II	Alta permeabilidad Caco-2. Baja excreción urinaria.
57	Flutamida	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad Caco-2 y Fa
58	Imatinib	II	NA	II	IV	II	Alta Fa. Baja solubilidad afecta permeabilidad Caco-2
59	Isotretinoin	II	NA	II	IV	II	Alta Fa ⁷⁶
60	Itraconazol	II	NA	II	II	II	Fa variable con alimentos
61	Lamotrigina	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad en Caco-2 y Fa
62	Mycophenolate mofetil (PF)	II	NA	II	IV	II	No hay datos permeabilidad. Alta Fa
63	Nimodipina	II	NA	II	II	II	Alta permeabilidad Caco-2.
64	Olanzapina	II	NA	II	I	II	Baja excreción urinaria
65	Rifampicina	II	II	II	IV	II	Baja permeabilidad Caco-2. Alta Fa y baja excreción urinaria
66	Claritromicina	II	NA	III	IV	IV	Baja permeabilidad humano y Caco-2
67	Diosmina micronizada	IV	NA	NA	IV	IV	Muy baja permeabilidad y Fa
68	Nelfinavir	I	IV	II	IV	IV	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2. Solubilidad dependiente del pH. Se disuelve bien en estómago pero pobremente en intestino del delgado. ⁷⁷
69	Norfloxacina	IV	NA	IV	IV	IV	Baja permeabilidad PAMPA y Caco-2
70	Sucralfato	IV	NA	NA	IV	IV	
71	Atazanavir	II	NA	II	IV	II / IV*	Solubilidad dependiente del pH (baja a

							pH>3). Permeabilidad sensible a pH (baja in situ) ⁷⁸
72	Bromocriptina	II	NA	I	IV	II / IV*	Baja permeabilidad BAMPA, MDCK y Caco-2
73	Clofazimina	II	II / IV	II ⁴⁵	IV	II* / IV	
74	Nilotinib	II	NA	II	IV	II / IV* ⁷⁶	Moderada-pobre permeabilidad Caco-2 por pobre solubilidad. Solubilidad dependiente del pH.
75	Darunavir	II	NA	II	IV	II* / IV ⁷⁹	Baja solubilidad y moderada-alta permeabilidad Caco-2
76	Espiramicina	II	NA	IV	IV	II* / IV	No hay datos de permeabilidad. Es bien absorbido
77	Fosamprenavir (PF)	II	NA	II	IV	II* / IV	No hay datos de permeabilidad
78	Ivermectina	II	II/IV	I (II) ⁴⁵	IV	II* / IV	Baja permeabilidad Caco-2 por pobre solubilidad. Baja excreción urinaria
79	Lopinavir + Ritonavir	II + II	(II/IV) + II	II + II	II + IV	II + IV	Lopinavir alta permeabilidad Caco-2 y baja excreción urinaria. Ritonavir baja permeabilidad Caco-2
80	Mefloquina	I	II/IV	II	II	II/ IV	No hay datos de permeabilidad. Alta Fa y baja excreción urinaria
81	Mercaptopurina	IV	NA	II	II	II / IV	No hay datos de permeabilidad.
82	Mesalazina	IV	NA	II	IV	II / IV	Baja permeabilidad Caco-2. Baja excreción urinaria
83	Micofenolato	IV	NA	II	IV	II / IV	No hay datos de permeabilidad.
84	Ritonavir	II	IV	II	IV	II / IV	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2
85	Saquinavir	I	IV	II	IV	II / IV	Baja permeabilidad MDCK y Caco-2
86	Talidomida	IV	NA	II	II	II* / IV	Alta permeabilidad Caco-2. Baja excreción urinaria
87	Tipranavir	II	NA	II	NA	II / IV	No hay datos de permeabilidad

Compuestos aceptados por ANVISA (Brasil) para bioexención por SCB. [§]Compuestos aceptados por Argentina para bioexención por SCB. [¶]Compuestos aceptados para bioexención por SCB según programa de pre-cualificación de la OMS; *Clasificación otorgada por los autores; PF: profármaco. Los IFAs escritos en negritas tienen publicado biowaivers en el JPS. Las clasificaciones escritas en negritas fueron determinadas por los autores de esta tesis.

Al hacer un análisis de los IFAs de sólidos orales producidos nacionalmente, el 63.9% de los mismos se clasifican como clase I, III y I/III (Ver Figura 4), por lo que la potencial aplicación del SCB a estos productos, para demostrar su intercambiabilidad terapéutica a través de ensayos de disolución *in vitro*, es muy alta.

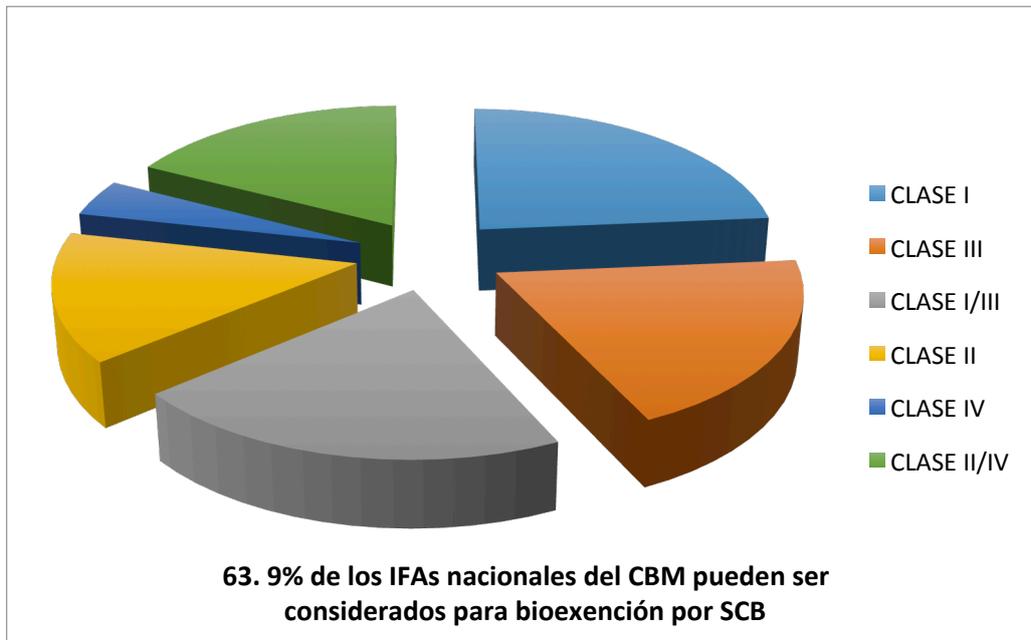


Figura 4: Ingredientes farmacéuticos activos, de formas sólidas orales de liberación inmediata de producción nacional, pertenecientes al CBM y clasificados según el SCB.

Un análisis de la distribución de los polimorfos en las diferentes clases del SCB se aprecia en la Figura 5. Como se observa el 68.2 % de los polimorfos de los IFAs de medicamentos nacionales son clase I, III o I/III. Un resultado similar se obtiene para los IFAs de medicamentos importados (63.6%).

En el caso de los compuestos con alta solubilidad acuosa (clase I y III), el polimorfismo no influye en la bioequivalencia, pues el primer paso en la biodisponibilidad de cualquier fármaco es la solubilización del mismo. El único efecto que podría tener el polimorfismo en este tipo de fármacos está relacionado con su formulación. Se ha demostrado que la forma de la partícula y la densidad del polvo son dependientes del polimorfismo y ambas propiedades pueden afectar el proceso de manufactura, resultando en una pobre fluidez y compactación del compuesto.⁸⁰

Para los compuestos con baja solubilidad (clase II y IV), la formulación tiene que ser desarrollada de forma que minimice el efecto del polimorfismo sobre la disolución y

la bioequivalencia.

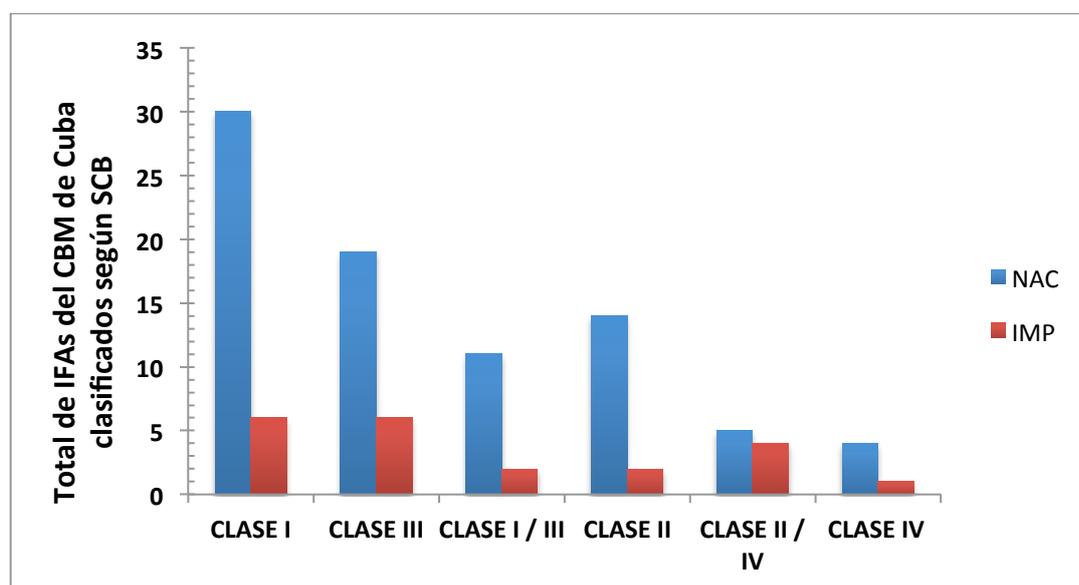


Figura 5: Polimorfismo de los IFAs, de formas sólidas orales de liberación inmediata y acción sistémica del CBM de Cuba, clasificados según clasificación provisional final en el SCB.

3.5.1. Caracterización detallada de los IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata de producción nacional.

Clase I:

Un total de 34 IFAs fueron provisionalmente clasificados según el SCB. De ellos hay tres pro-fármacos (dexclorfeniramina, zidovudina y enalapril) y una mezcla de productos (dimenhidrinato). El 64.7% de éstos IFAs tiene al menos un polimorfo. Doce de ellos, tienen publicadas monografías sobre bioexención, por la Federación Internacional de Farmacéuticos (Ver Tabla 3.4). Una descripción detallada de estas monografías aparece en el sitio <http://www.fip.org/>.

Aunque para estos 34 fármacos se propone bioexención por ensayos de disolución *in vitro*, es conveniente resaltar algunos casos, donde se deben tomar en consideración otros aspectos como excipientes, metabolismo, etc.

El verapamilo es un fármaco que se encuentra en la frontera de clasificación dentro del SCB, debido a su escasa solubilidad a valores de pH entre 7.3 y 8. Según la EMA y la actual regulatoria de la OMS, esto no sería un problema *in vivo* porque las

fronteras de solubilidad están definidas entre valores de pH de 1 y 6.8.⁵⁷ Dentro de la clasificación provisional de la OMS, el verapamilo es un clase I, por lo que este fármaco es un candidato a bioexención siempre y cuando sus tabletas de liberación inmediata sean formuladas con excipientes bien conocidos, muestren una rápida disolución *in vitro* y satisfagan los criterios de comparación de perfiles de disolución, pero con un límite superior de solubilidad definido a un valor de pH de 6.8.⁸¹

El riesgo principal de bio-inequivalencia de la codeína está relacionado con su toxicidad, pero es manejable, pues su metabolismo está sujeto a polimorfismo genético. La codeína se metaboliza a morfina por la enzima CYP2D6 y su posible efecto tóxico está relacionado con el polimorfismo genético de la misma. Como su efectividad y dosis letal son dependientes de este polimorfismo, es difícil determinar su índice terapéutico. No obstante, la mayoría de la población tiene altos valores de actividad de esta enzima, por lo que se sugiere que la codeína es un buen candidato para bioexención.⁶⁶

La zidovudina es un clase I e inicialmente se consideró un fármaco con estrecho margen terapéutico. Tomando en consideración la relevancia clínica y las severas consecuencias de su bio-inequivalencia, es altamente recomendable para una bioexención que se seleccionen cuidadosamente sus excipientes, limitándolos a las mismas cantidades presentes en los productos comerciales. Ello es consistente con lo planteado por la OMS para evitar fallos en la bioequivalencia.⁸² Tanto la zidovudina como la estavudina (clase I del SCB) pueden ser sujetos a bioexención por medio de ensayos de disolución *in vitro*, no siendo necesario realizar estudios de bioequivalencia en humanos.

En el caso de la cloroquina, aunque los datos de solubilidad y permeabilidad no brindan una completa información sobre el efecto en la absorción gastrointestinal, es clasificado como clase I, por lo que se sugiere su bioexención. Sin embargo, en esta decisión hay que considerar las características peculiares de distribución y eliminación de este producto. Su gran volumen de distribución (entre 200-800 L/Kg) conduce a una semivida de eliminación entre 20 y 60 días y hace muy complejo un estudio de bioequivalencia *in vivo*. El riesgo de bio-inequivalencia es bajo, si el formulado contiene excipientes conocidos e incluidos en productos comerciales de este IFA y si cumple los requerimientos de rápida velocidad de disolución a pH entre 1-6.8.⁸³

La amitriptilina es un compuesto clasificado como clase I y aunque tiene una alta

permeabilidad, sus datos de solubilidad en las condiciones de pH y temperatura del SCB no se describen en la literatura, por lo que algunos autores lo clasifican en la frontera entre clase I/II. Sin embargo, aún cuando tenga una solubilidad limitada a pH=7.5 y a 37⁰C, esto no será un impedimento para que ocurra su absorción *in vivo*, pues posee una alta permeabilidad y su absorción ocurre en la primera porción del intestino delgado donde el valor de pH es inferior a 7. Debido a esto, puede esperarse que los ensayos de disolución *in vitro* detecten bio-inequivalencias causadas por diferencias en la disolución *in vivo*.⁸⁴

De los 34 compuestos clasificados como clase I según el SCB, ocho han sido aceptados para bioexención, por otras agencias reguladoras de medicamentos (ANVISA-Brasil; ANMAT-Argentina y el programa de pre-cualificación de la OMS).

Clase III:

Un total de 28 IFAs fueron provisionalmente clasificados en este grupo, según el SCB. Dos son mezclas de productos (forfer y rutascorbin). De estos IFAs, el 64.3% tiene al menos un polimorfo y ocho de ellos, tienen publicadas monografías sobre bioexención, por la Federación Internacional de Farmacéuticos (Ver Tabla 3.4).

Aunque los IFA clase III del SCB son considerados para bioexención por las principales agencias regulatorias, se debe tener un control de los excipientes utilizados en el formulado y que tengan una muy rápida velocidad de disolución.

La piracinamida es un clase III del SCB, y aunque no se describen en la literatura estudios de permeabilidad, presenta una absorción lineal en un amplio rango de dosis. El riesgo de bio-inequivalencia es bajo. Este fármaco es clasificado en el “rango frontera” de estrecho margen terapéutico, lo cual con frecuencia es una advertencia a la bioexención. No obstante, se puede considerar la bioexención para formulaciones orales de liberación inmediata de piracinamida solamente cuando el producto de ensayo contiene excipientes presentes en productos aprobados en países de la ICH (International Conference on Harmonisation), los excipientes están presentes en cantidades usuales, el producto de ensayo se disuelve muy rápidamente y en las características del producto se indica la necesidad del monitoreo de la función hepática de los pacientes.⁸⁵

Un comportamiento similar se sigue para el etambutol. Este compuesto tiene valores de permeabilidad en la frontera entre un clase I y un clase III, sin embargo tiene un

estrecho margen terapéutico relativo a la toxicidad ocular. Para este fármaco se puede recomendar una bioexención, siempre y cuando cumpla con las características del excipiente (tipo y cantidad), tenga una velocidad de disolución muy rápida y además en el producto se indique la necesidad de realizar una prueba visual antes del tratamiento, durante la terapia y se incluya una descripción de síntomas de neuritis óptica aguda.⁸⁶ Este compuesto es aceptado para bioexención por la agencia regulatoria Argentina y por el programa de pre-cualificación de la OMS. Sin embargo el CECMED lo incluye como riesgo sanitario 3 y dentro de los fármacos para realizar estudios de bioequivalencia en humanos.

La lamivudina es clasificado como clase III y aunque presenta una alta solubilidad su permeabilidad tampoco está bien definida en la literatura. Presenta valores de biodisponibilidad absoluta cercanos al 85%, lo que sugiere una permeabilidad cercana a la frontera de los clase I. Este fármaco presenta un amplio margen terapéutico y puede someterse a bioexención si el producto de ensayo presenta excipientes que aparecen en otras formulaciones de liberación inmediata de lamivudina aprobadas por la ICH, y cumple los criterios de muy rápida disolución.⁸⁷ Estos resultados están en contradicción con la incorporación de este IFA, por parte del CECMED, al listado de productos a los que es necesario realizarles estudios de bioequivalencia *in vivo*.

Clase I / III:

En este grupo de clasificación se incluyeron compuestos con alta solubilidad, pero con datos de permeabilidad no claramente definidos. No obstante, en la Tabla 3.4 se da una clasificación provisional entre uno de los dos grupos, tomando en consideración un profundo análisis de los datos de permeabilidad descritos en la literatura.

Un total de 30 IFAs fueron provisionalmente clasificados en el grupo I/III, según el SCB. De ellos hay tres que son mezclas de productos (reasec, ergofeína y kogrip) y un profármaco (prednisona). De estos IFAs, un 36.7% tiene al menos un polimorfo y tres tienen publicadas monografías sobre bioexención, por la Federación Internacional de Farmacéuticos.

Uno de estos compuestos es la isoniazida, que aunque sus datos de excreción urinaria y de biodisponibilidad sugieren una alta permeabilidad, los mismos no son completamente confiables por las metodologías experimentales utilizadas para la determinación de ambas propiedades.⁸⁸

El producto de liberación inmediata con isoniazida debe cumplir con el requerimiento de un clase III, de una muy rápida velocidad de disolución. Sin embargo, estos ensayos no pueden detectar cambios en la permeabilidad de la isoniazida debido a la interacción con excipientes (ej. formación de productos de condensación con lactosa y otras sacarinas), lo cual los hace menos permeable que el IFA por sí sólo. Se recomienda una bioexención, sólo si contiene los mismos excipientes utilizados en productos comerciales de isoniazida. Si la formulación contiene lactosa u otra sacarina se deben realizar estudios de bioequivalencia *in vivo*.⁸⁸

Otro de los IFAs clasificados en este grupo es la prednisona. Este compuesto presenta características interesantes, tiene una alta solubilidad para dosis inferiores a 50 mg, sus valores de permeabilidad en líneas celulares son bajos, mientras que la fracción absorbida es alta. Un simple análisis de estos datos no nos permite dar una conclusión sobre su clasificación. Algunos autores lo sitúan en la frontera de un clase I, pero se han descrito correlaciones *in vitro/in vivo*, lo cual no está en concordancia con lo que se espera para un clase I.⁸⁹ Aunque los datos no son conclusivos, este IFA se ha ubicado en este grupo, con mayores posibilidades de ser un clase I.

La dipirona, la isoniazida y el paracetamol son aceptados para bioexención, basado en el SCB, por ANVISA-Brasil y la dihidralazina y el salbutamol son aceptados por ANMAT-Argentina.

De forma general, se puede considerar que cualquier bioexención de productos de liberación inmediata de estos IFAs, deben seguir el criterio de una muy rápida velocidad de disolución (más del 85% de la dosis disuelta en 15 minutos) y tomar en consideración el uso de excipientes conocidos y que estén presentes en productos comerciales aprobados por las ICH.

El total de IFAs clasificados dentro de los grupos I, III y I/III del SCB es de 93, lo que representa el 63.9% del total de IFAs de formulaciones sólidas orales de liberación inmediata y acción sistémica del CBM producidas en Cuba. Este resultado es muy

alentador si se considera el costo de un ensayo clínico para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica de los genéricos.

Clases II, IV y II/IV:

Aunque los IFAs clase II y IV no son considerados para bioexención por el SCB, se hizo un análisis de sus propiedades biofarmacéuticas que permitió su clasificación en este sistema. En el momento del análisis la OMS consideraba, bajo determinadas condiciones, posibles bioexenciones para los IFAs clase II. Este criterio ha variado y la OMS en su último “*guideline*” para la intercambiabilidad de productos multiorigen (genéricos) ya no los incluye.

Un total de 21 IFAs fueron provisionalmente clasificados como clase II, seis como clase IV y 25 como clase II/IV, según el SCB. De estos IFAs, un 44.2% tiene al menos un polimorfo. Cuatro de ellos, tienen publicadas monografías sobre bioexención, por la Federación Internacional de Farmacéuticos (Ver Tablas 3.4).

El ibuprofeno es un clase II que muestra una alta permeabilidad y una solubilidad dependiente del pH, siendo altamente soluble sólo a algunos valores de pH. Esta clasificación se confirma por las correlaciones *in vitro* - *in vivo* (IVIVC) observadas, entre las características de disolución y la velocidad de absorción.⁹⁰

Un comportamiento similar es el que sigue el piroxicam, muestra una alta permeabilidad y una solubilidad dependiente del pH (muy soluble a pH 1.2 y 6.8) y poco soluble a pH 4.5. Se ha considerado para bioexención cuando los riesgos asociados al paciente, por bio-inequivalencia con respecto a C_{max} y AUC son mínimos.

Recientemente, Amidon y col. han propuesto una extensión del SCB para incluir sub-especificaciones para compuestos ácidos, básicos y neutros clasificados dentro de los grupos II y IV del SCB.⁹¹ Es conocido que el pKa tiene un impacto significativo en la solubilidad acuosa de fármacos clase II y IV, es por ello que se propone una sub-clasificación como extensión al SCB, basada en este parámetro.

Algunos fármacos clase II, con características biofarmacéuticas particulares como: ácidos débiles, con alta permeabilidad y bajo masa molecular tienen una rápida y completa absorción oral (Ej. antiinflamatorios no esteroideos). Las bases científicas

para esto se sustentan en que los ácidos débiles poco solubles con valores fisiológicos de pKa, como el ibuprofeno y el naproxeno, pueden tener una solubilidad de 1 mg/mL alrededor de un pH de 6.5, resultando esto en una rápida disolución (inferior a 0.5 h). Por otro lado, las bases débiles poco solubles con valores de pKa entre 3 y 6 como el ketoconazol y el carvedilol, pudieran tener alta solubilidad en el estómago a pH entre 1 y 3, pero luego podrían precipitar a los altos valores de pH del intestino delgado. En los compuestos neutros como el danazol, la solubilidad no se afectaría por los cambios de pH en cada zona o región. Los cambios en la composición luminal (presencia de lípidos y sales biliares), la digestión y/o el contenido luminal (particularmente los alimentos), y los factores de la formulación pudieran afectar la disolución *in vivo*.⁹¹

3.5.2. Caracterización detallada de los IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata de importación.

En el caso de los fármacos importados, la clasificación de sus IFAs en el marco del SCB, tiene otro significado. Las empresas farmacéuticas cubanas no tienen que demostrar la intercambiabilidad terapéutica de esos genéricos importados, pero sí deben conocer la información necesaria a solicitar a los suministradores, con la finalidad de adquirir genéricos intercambiables. En caso de que se comenzaran a producir nacionalmente, las empresas productoras contarían con la información necesaria para garantizar la intercambiabilidad de sus genéricos.

A continuación se describe detalladamente la clasificación biofarmacéutica de los IFAs de fármacos importados, según el SCB (ver Tablas 3.5).

Se clasificaron un total de 88 IFAs. Catorce de ellos, fueron clase I del SCB, 24 clase III y 12 clase I/III, para un 56.8% del total de fármacos importados. A un 22% se le ha descrito polimorfismo en la literatura.

De los IFAs clasificados dentro de los grupos I y III del SCB, solamente se han descrito monografías de bioexención para la doxiciclina y la levofloxacina (ambos clase I). Estos compuestos tienen un amplio margen terapéutico y sus formulaciones (con diferentes excipientes y producidas por diversos métodos de manufactura), no han presentado problemas de bioequivalencia.^{92,93}

3.6. Propuesta de productos sólidos orales a posible bioexención, basado en la clasificación provisional final en el SCB.

En la Tabla 3.6 se detalla la distribución por empresas de los IFAs clasificados provisionalmente según el SCB. Como se puede apreciar, entre los laboratorios Novatec, Medsol y Reynaldo Gutiérrez, se produce el 91.7% (133/145) de las formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM de Cuba.

En la Tabla 3.7 se describe el total de IFAs clase I, III y I/III (93), cuyos fármacos son producidos por las empresas farmacéuticas cubanas, representa un 63.9% del total de IFAs. Esta cifra significa que de cada 10 potenciales compuestos (genéricos) a los que hay que demostrar su intercambiabilidad terapéutica, seis pueden ser bioexonerados de estudios de bioequivalencia en humanos, por ensayos de velocidad de disolución *in vitro*. La sustitución de los costosos ensayos *in vivo* en humanos por estudios de velocidad de disolución, simples y estandarizados, garantizaría un adecuado comportamiento clínico de los productos comercializados. Esta simple sustitución tiene una peculiar relevancia en países en vías de desarrollo, ya que representa un sustancial ahorro de recursos, si se toma en consideración el costo que implica un ensayo clínico para la demostración de intercambiabilidad terapéutica de genéricos.

Esta información también es relevante para el CECMED ya que permitiría actualizar el listado de prioridades para estudios de bioequivalencia en humanos.

Tabla 3.6: Distribución por Empresas de las formas sólidas orales de liberación inmediata y de acción sistémica del CBM de Cuba, según la clasificación de sus IFAs por el SCB.

CBM-2014 (Cuba)	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase I / III	Clase II / IV	TOTAL^a
NACIONALES							
MEDSOL	10	8	7*	4	12	6	47
Reynaldo Gutiérrez	11	7	13	2	14	12	59
Laboratorios Oriente	4	1	1	-	-	-	6
Novatec	10	4	4	-	4	6	28
8 de Marzo	-	-	4	-	-	-	4
CIDEM	-	1	-	-	-	-	1
DALMER	-	-	-	-	-	1	1
Sub-TOTAL	35	21	29	6	30	25	146
%	24	14.4	19.9	4.1	20.5	17.1	
IMPORTADOS							
EMED	-	1	4	1	-	7	13
Medicuba	14	15	19	4	11	10	73
Novatec	-	-	1	-	1	-	2
Sub-TOTAL	14	16	24	5	12	17	88
%	15.9	18.2	27.3	5.7	13.6	19.3	
TOTAL	49	37	53	11	42	42	234
Porcentaje TOTAL %	20.9	15.8	22.6	4.7	18	18	

^a Número total de IFAs una vez eliminados los de estrecho margen terapéutico. *Se producen por diferentes empresas dos formas farmacéuticas del mismo IFA

Tabla 3.7: Propuesta de productos sólidos orales de liberación inmediata a posit bioexención, basado en la clasificación provisional final del SCB

No.	Compuesto	Clasificación Provisional SCB	Empresa
1	Clobazan	I	R. Gutiérrez
2	Clomifeno	I	R. Gutiérrez
3	Cloroquina	I	R. Gutiérrez
4	Codeína	I	R. Gutiérrez
5	Dexclorfeniramina	I	R. Gutiérrez
6	Levonorgestrel	I	R. Gutiérrez
7	Prednisolona	I	R. Gutiérrez
8	Primaquina	I	R. Gutiérrez
9	Tramadol	I	R. Gutiérrez
10	Verapamilo	I	R. Gutiérrez
11	Vitamina B2 (Riboflavina)	I	R. Gutiérrez
12	Acyclovir	III	R. Gutiérrez
13	Atenolol	III	R. Gutiérrez
14	Baclofen	III	R. Gutiérrez
15	Neostigmina	III	R. Gutiérrez
16	Cortisona	III	R. Gutiérrez
17	Etambutol	III	R. Gutiérrez
18	Fenoterol	III	R. Gutiérrez
19	(Fumarato ferroso + Ácido fólico) (<i>Forfer</i>)	III + III	R. Gutiérrez
20	Fumarato ferroso	III	R. Gutiérrez
21	Metildopa	III	R. Gutiérrez
22	Piracinamida	III	R. Gutiérrez
23	Ranitidina	III	R. Gutiérrez
24	Tetraciclina	III	R. Gutiérrez
25	Difenoxilato + Sulfato de atropina (<i>Reasec</i>)	I + III	R. Gutiérrez
26	Dihidralazina	I / III	R. Gutiérrez
27	Dobesilato de Calcio	I / III*	R. Gutiérrez
28	Ergofeína (Cafeína + Ergotamina)	I + III	R. Gutiérrez
29	Fludrocortisona	I* / III	R. Gutiérrez
30	Levamisol	I* / III	R. Gutiérrez
31	Metilfenidato	I* / III	R. Gutiérrez
32	Metimazol	I* / III	R. Gutiérrez
33	Metocarbamol	I / III*	R. Gutiérrez
34	Pirimetamina	I* / III	R. Gutiérrez
35	Propiltiouracil	I* / III	R. Gutiérrez
36	Quinacrina	I / III	R. Gutiérrez
37	Reserpina	I / III*	R. Gutiérrez
38	Secnidazol	I / III	R. Gutiérrez
39	Alopurinol	I	Medsol
40	Amitriptilina	I	Medsol
41	Ciproheptadina	I	Medsol
42	Clordiazepóxido	I	Medsol

43	Clorpromazina	I	Medsol
44	Dimenhidrinato	I + I / III	Medsol
45	Difenhidramina	I	Medsol
46	Metronidazol	I	Medsol
47	Propranolol	I	Medsol
48	Vitamina B6 (Piridoxina)	I	Medsol
49	Ácido fólico	III	Medsol
50	Cimetidina	III	Medsol
51	Hidroclorotiazida	III	Medsol
52	Metoclopramida	III	Medsol
53	Piracetam	III	Medsol
54	Rutascorbín (Ácido áscorbico + Rutina)	III + III	Medsol
55	Dexametasona	I* / III	Medsol
56	Dinitrato de isosorbide	I / III	Medsol
57	Dipirona	I* / III	Medsol
58	Isoniazida	I* / III	Medsol
59	Ketotifeno	I / III	Medsol
60	Nitrazepam	I* / III	Medsol
61	Paracetamol + Clorfeniramina (Kogrip)	(I*/III) + (I/III)	Medsol
62	Paracetamol	I* / III	Medsol
63	Prednisona	I* / III	Medsol
64	Salbutamol (Albuterol)	I / III*	Medsol
65	Tioridazina	I / III	Medsol
66	Trifluoperazina	I / III	Medsol
67	Captopril	III	Medsol / Novatec
68	Amlodipino	I	Novatec
69	Enalapril	I* / III	Novatec
70	Estavudina	I	Novatec
71	Fluconazol	I	Novatec
72	Omeprazol	I	Novatec
73	Pentoxifilina	I	Novatec
74	Risperidona	I	Novatec
75	Sildenafil	I	Novatec
76	Zidovudina	I	Novatec
77	Lamivudina	III	Novatec
78	Metformin	III	Novatec
79	Ribavirina	III	Novatec
80	Mandelamina	I / III*	Novatec
81	Meprobamato	I / III	Novatec
82	Oseltamivir	I* / III	Novatec
83	Terazosin	I* / III	Novatec
84	Vitamina C (Ácido Ascórbico)	I* / III	Novatec
85	Cefalexina	III	8 de Marzo
86	Amoxicilina	III	8 de Marzo
87	Ampicilina	III	8 de Marzo
88	Oxacilina	III ⁶	8 de Marzo
89	Alprazolam	I	L. Oriente
90	Nicotinamida	I	L. Oriente
91	Vitamina B-1 (Tiamina)	III	L. Oriente
92	Diazepam	I	L. Oriente-Medsol
93	Ácido Acetil Salicílico	I	L. Oriente/ Novatec

El SCB se ha empleado para exonerar de ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos a los productos multiorigen cuyos IFAs han sido clasificados en el grupo I y III. Lograr bioexenciones utilizando el SCB elimina las exposiciones innecesarias de personas sanas a fármacos y reduce los costos económicos, mientras mantiene los altos estándares de salud pública para la equivalencia terapéutica.⁹⁴

En la Tabla 3.8 se muestra la distribución de estos fármacos según su clase en el SCB. Como se observa, más de un 60% de los fármacos de producción nacional del CBM están clasificados en el grupo I y III del SCB, coincidiendo con lo que se ha descrito en la literatura. También existe correlación con los resultados de clasificación alcanzados utilizando el SCBDF.

Tabla 3.8. Distribución de los fármacos en diferentes clases del SCB.

IFAs	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	% clase I / III
CBM (nacionales)	34	21	28	6	69.6
Estados Unidos ⁴⁸	34	33	25	7	59.6
Gran Bretaña ⁴⁸	33	32	28	7	61.0
España ⁴⁸	32	33	31	5	62.4
Japón ⁴⁸	36	35	24	4	60.6
OMS ⁴⁷	36	17	38	9	74.0
OMS ⁴⁶	29	20	38	13	67.0
SCBDF ⁶⁵	52	35	32	7	66.7
SCB ⁵⁰	39	21	38	18	66.4

Estimar el impacto económico potencial de las bioexenciones, basadas en el SCB, para los IFAs clasificados en el grupo I y III, es muy complejo ya que se necesitaría conocer el número de estudios de bioequivalencia anuales. Esta información no está disponible de forma habitual, aunque se han publicado algunos trabajos al respecto.⁹⁴

Se estima que las bioexenciones basadas en el SCB tienen un costo entre 50000 y 100000 USD, lo cual está asociado a gastos en estudios de solubilidad, permeabilidad y disolución.⁹⁴ Sin embargo, el costo estimado para un ensayo clínico oscila entre 250000 y 500000 USD. Si a esto le añadimos el ahorro por costos indirectos, donde el tiempo empleado para un estudio de BE en humanos oscila entre 4 y 6 meses (hacer protocolo, recopilar aprobaciones regulatorias, desarrollo del estudio, muestreo y análisis estadístico, preparación del informe) mientras que

los resultados de un estudio de BE *in vitro* (SCB) pueden ser obtenidos seis semanas antes, entonces el tiempo ahorrado puede transformarse en mayores ingresos y una mejor posición frente a la competencia.

En muchas situaciones los estudios de BE *in vitro* son mejores que los estudios de BE *in vivo*.⁵¹ Los estudios de BE *in vitro* pueden evaluar más directamente el comportamiento del fármaco que los ensayos farmacocinéticos en humanos en los estudios de BE, ya que los primeros comparan la absorción de fármacos desde el producto de ensayo y el de referencia, mientras que los estudios *in vivo* pueden sufrir complicaciones (ej. fármacos de alta variabilidad), debido a procesos de metabolismo y reciclaje enterohepático, siendo una aproximación indirecta.

El riesgo por fallos aleatorios en los estudios de BE *in vitro* son mínimos comparado con los estudios *in vivo*. Por ejemplo, si el número de sujetos se selecciona para una potencia estadística de 0.9, por teoría de probabilidades 1 de cada 10 estudios falla. Esto se refuerza para fármacos con alta variabilidad farmacocinética inter-individual, que incrementa el número de sujetos a seleccionar. Como consecuencia se necesitarán estudios clínicos adicionales y un retraso en el mercado.

Aunque los estudios de BE son considerados “el estándar de oro”, se debe tener presente que estos estudios son una simulación de la situación real porque se realizan en voluntarios sanos y bajo condiciones muy controladas. En la práctica, la administración a pacientes podría conducir fácilmente a otros resultados debido a una fisiología gastrointestinal diferente o variaciones en las condiciones de dosificación. Es por ello que los ensayos de velocidad de disolución a diferentes valores de pH, pudieran representar mejor el comportamiento real y discriminar mejor el producto innovador del de ensayo. Este argumento es especialmente válido para compuestos muy solubles (clase I y III del SCB), ya que aparte del pH, otras variaciones en la fisiología del tracto gastrointestinal no son tan importantes en el comportamiento del fármaco. Finalmente, los aspectos éticos se decantan a favor de la aplicación de la BE *in vitro*.

Desde el punto de vista comercial resulta de extremo interés conocer aquellos países y agencias reguladoras del medicamento que aceptan los estudios basados en el SCB para la demostración de la intercambiabilidad de genéricos. Esto

permitiría potenciar las exportaciones de los genéricos cubanos, garantizando la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

Como se puede observar en la Tabla 3.9 hay una clara diferencia en la implementación de bioexenciones basadas en el SCB, entre los países desarrollados de Europa, Asia y América del Norte, con los países en vías de desarrollo de América Latina. Las principales agencias reguladoras que han servido de guía en esta implementación son la FDA, la EMA y la OMS. Muchos de los países se basan en las reglamentaciones establecidas por estas agencias para desarrollar los estudios de bioequivalencia.

Generalmente la mayoría de los países admiten la bioexención basada en el SCB para IFAs clase I y III. Recientemente, las regulaciones de la FDA, EMA y OMS se han actualizado y armonizado, aunque aún existen países que mantienen las viejas regulaciones de la OMS y admiten bioexenciones para IFAs clase II del SCB.

Resulta curioso también que países como Japón y China Taipei no acepten el SCB para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de sus medicamentos genéricos, pues mantienen el criterio de que la formulación y la manufactura son mejores indicadores de bioequivalencia que la solubilidad y la permeabilidad.⁶²

En el caso de Cuba, existe la regulatoria establecida por el CECMED para demostrar la intercambiabilidad terapéutica, aunque no hay una exigencia de ésta. Los estudios para demostrar la intercambiabilidad terapéutica en el registro solo resultan imprescindibles para un limitado número de productos, considerándose además que los medicamentos con igual ingrediente farmacéutico activo, forma farmacéutica y dosis, ejercen la misma acción y tienen los mismos riesgos, por lo que en la práctica médica se toman como intercambiables. Además, Cuba no se ha planteado como una prioridad la demostración de intercambiabilidad terapéutica, dada la falta de concurrencia de productos en el mercado cubano. No obstante, este proceder no es el que se sugiere por las agencias regulatorias, ya que se debe garantizar la eficacia y seguridad del medicamento que se le oferta a la población. Los medicamentos aprobados para su comercialización deben ser clínicamente intercambiables, solamente así la prescripción médica y la dispensación de uno u otro fármaco, no tendrá efectos terapéuticos diferentes para el paciente.

Tabla 3.9. Países / Agencias Regulatorias y Regulaciones sobre Bioequivalencia basadas en SCB.

País/ Organización	Agencia	Regulaciones sobre Bioequivalencia (BE)	SCB
Australia ^a	Therapeutic Goods Administration (TGA)	Similar a la EMA. <i>Guideline on the Investigation of Bioequivalence</i> ; 2012	Acepta (Clase I y III)
Canadá ^a	Health Canada (HC)	<i>Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver</i> , 2014	Acepta (Clase I y III)
China ^a	State Food and Drug Administration (SFDA)	<i>Bioavailability and Bioequivalence Studies for Chemical Drug Products</i> , 2005	Acepta (Clase I)
China Taipei ^a	Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)	<i>Guideline on Bioavailability/Bioequivalence Studies</i> , 2009	No Acepta
Unión Europea ^a	European Medicines Agency (EMA)	<i>Guideline on the Investigation of Bioequivalence</i> , 2010	Acepta (Clase I y III)
Japón ^a	Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	<i>Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products</i> , 2012	No acepta
Singapur ^a	Health Sciences Authority (HSA)	<i>Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies</i> ; 2004	Acepta (Clase I)
Corea del Sur ^a	Korea Food and Drug Administration (KFDA)	<i>Guidance Document for Bioequivalence Study</i> ; 2008	Acepta (Clase I)
Suiza ^a	Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic)	Similar a la EMA. <i>Guideline on the Investigation of Bioequivalence</i> ; 2010	Acepta (Clase I y III)
Naciones Unidas ^a	Organización Mundial de la Salud (OMS)	<i>Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines On Registration Requirements To Establish Interchangeability</i> (revision, 2014)	Acepta (Clase I y III)
USA ^a	US-Food and Drug Administration	<i>Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System</i> , 2015	Acepta (Clase I y III)
Brasil ^a	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)	<i>Guide for Relative Bioavailability / Bioequivalence Tests of Medicines</i> , 2011	Acepta (Clase I)
México ^a	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	<i>Guidelines for Submission of Research Protocols to Demonstrate the Drug Interchangeability. Guidelines for the Implementation of the Standard Nom-177-SSA1-1998</i>	Acepta intercambiabilidad con estudio de disolución

		Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales (Guía Técnica G-BIOF 02, 2007)	
Argentina ^b	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	Criterio de Bioexención de estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata (758/2009)	Acepta (Clase I y III)
Colombia ^b	Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	Decreto 677 de 1995. Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. Resolución 01400 del 2001. Proyecto de Ley 147/2009	Acepta estudios de disolución de IFAs de bajo riesgo. No está implementado.
Perú ^b	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID)	Similar a la OMS. Ley No. 29459 de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios del Perú, y su Reglamento para la implementación de Bioequivalencia.	Acepta (Clase I, II y III)
Uruguay ^b	Ministerio de Salud Pública	Decreto N° 12/2007 - "Intercambiabilidad de Medicamentos"	Acepta (Clase I). Con riesgo bajo no se demuestra intercambiabilidad
Bolivia ^b	Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud	Sólo se mencionan estudios de Biodisponibilidad.	Sin información oficial
Ecuador ^b	Ministerio de Salud Pública	Sin información oficial	Sin información oficial
Panamá ^b	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas	Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad, 2010	Acepta (Clase I, II y III)
Cuba ^b	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)	Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen (Res.41/2005); Requisitos para aplicar y/o diseñar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata (Res. 48/2007).	Acepta (Clase I, II y III)
Venezuela ^b	Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INHRR)	Normas Venezolanas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos (No.212, 2006)	Sin información oficial
Costa Rica ^b	Ministerio de Salud	Reglamento para el registro sanitario de los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica (No. 32470-S, 2005)	Sin información oficial

^a International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences. *AAPS J* 2013;

^bIntercambiabilidad Terapéutica. Impacto en una cartera de genéricos exportables cubanos. Tesis de Maestría, IFAL, 2011

Conclusiones

- 1- El 13% de las formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM tienen un estrecho margen terapéutico, y no pueden ser bioexonerados mediante estudios de bioequivalencia *in vitro* según el SCB.
- 2- El 52.3% de los IFAs de medicamentos nacionales y el 22.1% de los importados presentan polimorfismo, por lo que el desconocimiento del polimorfo puede afectar la solubilidad, la permeabilidad intestinal y, como su disolución desde la forma farmacéutica, modificando a su vez la clasificación biofarmacéutica del producto.
- 3- Del total de IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM de Cuba, la OMS clasifica solamente el 40.1%, lo que limita sustancialmente la aplicación del SCB, para la demostración de la intercambiabilidad de los compuestos multiorigen.
- 4- La aplicación combinada de los diferentes sistemas de clasificación biofarmacéutica clasificó dentro de los grupos I y III el 63.9% de las formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM de Cuba, que pueden ser bioexonerados de ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos.
- 5- Se elaboró por vez primera una propuesta, para las empresas farmacéuticas cubanas, de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata que pueden ser bioexonerados de ensayos de bioequivalencia *in vivo* en humanos.

Recomendaciones

- 1- Completar los estudios de solubilidad y permeabilidad, bajo las condiciones establecidas en el SCB, para aquellos IFAs de formas sólidas orales de liberación inmediata del CBM que aún no están bien clasificados por este sistema y que resultan imprescindibles para implementar el SCB.
- 2- Completar los estudios recientes sobre la clasificación provisional en el SCB de los IFAs de sólidos orales de liberación inmediata del CBM, añadiendo información de la composición de la forma farmacéutica de los productos multiorigen y de acuerdo a las empresas productoras.
- 3- Proponer al CECMED de conjunto con las empresas, un listado de prioridades con los fármacos cuyos IFAs pueden ser bioexonerados de estudios de bioequivalencia en humanos, basado en el SCB y considerando aspectos tales como: uso terapéutico, riesgo sanitario, etc.
- 4- Potenciar la relación universidad-empresa-agencia reguladora para aprovechar las fortalezas académicas y científicas y promover el desarrollo de medicamentos genéricos eficaces y seguros, contribuyendo a su vez con la formación de los recursos humanos vinculados a la investigación y desarrollo de medicamentos.

Referencias Bibliográficas

- (1) WHO. *Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability*; 2015.
- (2) CECMED. *Regulación 18-07: Requerimientos Para Estudios de Biodisponibilidad Y Bioequivalencia*; Habana, 2007.
- (3) Amidon, G. L.; Lennernas, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res* **1995**, *12*, 413–420.
- (4) WHO. Proposal to Waive in Vivo Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-Release, Solid Oral Dosage Forms. Annex 8, of WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. In; Geneva: World Health Organization, 2006.
- (5) Boehm, G.; Yao, L.; Han, L.; Zheng, Q. Development of the Generic Drug Industry in the US after the Hatch-Waxman Act of 1984. *Acta Pharm. Sin. B* **2013**, 1–15.
- (6) White, R. E. High-Throughput Screening in Drug Metabolism and Pharmacokinetic Support of Drug Discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2000**, *40*, 133–157.
- (7) Lennernas, H. Human Intestinal Permeability. *J Pharm Sci* **1998**, *87*, 403–410.
- (8) *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and Of the Council, on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes (Text with EEA Relevance)* ; L 276/33.; Official Journal of the European Union.
- (9) Griffin, B.; O'Driscoll, C. Models of the Small Intestine. In *Drug Absorption Studies: In Situ, In Vitro and In Silico Models*; Ehrhardt, C.; Kim, K. J., Eds.; Springer Science+Business Media: LLC, 233 Spring Street, New York, NY 10013, USA, 2008; pp. 34–76.

- (10) Ho, N. F.; Higuchi, W. I. Theoretical Model Studies of Intestinal Drug Absorption IV. Bile Acid Transport at Premicellar Concentrations across Diffusion Layer-Membrane Barrier. *J Pharm Sci* **1974**, *63*, 686–690.
- (11) Amidon, G. L.; Sinko, P. J.; Fleisher, D. Estimating Human Oral Fraction Dose Absorbed: A Correlation Using Rat Intestinal Membrane Permeability for Passive and Carrier-Mediated Compounds. *Pharm Res* **1988**, *5*, 651–654.
- (12) Doluisio, J. T.; Billups, N. F.; Dittert, L. W.; Sugita, E. T.; Swintosky, J. V. Drug Absorption. I. An in Situ Rat Gut Technique Yielding Realistic Absorption Rates. *J Pharm Sci* **1969**, *58*, 1196–2000.
- (13) Fagerholm, U.; Johansson, M.; Lennernas, H. Comparison between Permeability Coefficients in Rat and Human Jejunum. *Pharm Res* **1996**, *13*, 1336–1342.
- (14) Chiou, W. L.; Barve, A. Linear Correlation of the Fraction of Oral Dose Absorbed of 64 Drugs between Humans and Rats. *Pharm Res* **1998**, *15*, 1792–1795.
- (15) Salphati, L.; Childers, K.; Pan, L.; Tsutsui, K.; Takahashi, L. Evaluation of a Single-Pass Intestinal-Perfusion Method in Rat for the Prediction of Absorption in Man. *J Pharm Pharmacol* **2001**, *53*, 1007–1013.
- (16) Porter, C. J.; Charman, W. N.; Porter, C. J. Intestinal Lymphatic Drug Transport: An Update. *Adv Drug Deliv Rev* **2001**, *50*, 61–80.
- (17) Griffin, B. T.; O'Driscoll, C. M. A Comparison of Intestinal Lymphatic Transport and Systemic Bioavailability of Saquinavir from Three Lipid-Based Formulations in the Anaesthetised Rat Model. *J Pharm Pharmacol* **2006**, *58*, 917–925.
- (18) Mason, B. P. High-Throughput Measurement of Physicochemical Properties. In *Drug Bioavailability*; Waterbeemd, H. van de; Testa, B., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.: KGaA, Weinheim, 2009; Vol. 40, pp. 101–132.

- (19) Kansy, M.; Senner, F.; Gubernator, K. Physicochemical High Throughput Screening: Parallel Artificial Membrane Permeation Assay in the Description of Passive Absorption Processes. *J Med Chem* **1998**, *41*, 1007–1010.
- (20) Fan, M. Z.; Adeola, O.; Mcburney, M. I.; Chessemann, C. I. Kinetic Analysis of L-Glutamine Transport into Porcine Jejunal Enterocyte Brush-Border Membrane Vesicle. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* **1998**, *121*, 411–422.
- (21) Koga, K.; Murakami, M.; Kawashima, S. Effects of Fatty Acid Sucrose Esters on Ceftibufen Transport by Rat Intestinal Brush-Border Membrane Vesicle. *Biol. Pharm. Bull.* **1998**, *21*, 747–751.
- (22) Stewart, B. H.; Chan, O. H.; Lu, R. H.; Reyner, E. L.; Schmid, H. L.; Hamilton, H. W.; Steinbaugh, B. A.; Taylor, M. D. Comparison of Intestinal Permeabilities Determined in Multiple in Vitro and in Situ Models: Relationship to Absorption in Humans. *Pharm Res* **1995**, *12*, 693–699.
- (23) Pagliara, A.; Reist, M.; Geinoz, S.; Carrupt, P. A.; Testa, B. Evaluation and Prediction of Drug Permeation. *J Pharm Pharmacol* **1999**, *51*, 1339–1357.
- (24) Díez-Sampedro, A.; Pérez, M.; Cobo, M. T.; Martínez, J. A.; Barber, A. Effect of Different Beta-Adrenergic on the Intestinal Absorption of Galactose and Phenylalanine. *J Pharm Pharmacol* **1998**, *50*, 907–911.
- (25) Paul, E. C. A.; Hochman, J.; Quaroni, A. Conditionally Immortalized Intestinal Epithelial Cells. Novel Approach for Study of Differentiated Enterocytes. *Am. J. Physiol.* **1993**, *265*, C266–C278.
- (26) Tavelin, S.; Milovic, V.; Ocklind, G.; Olsson, S.; Artursson, P. A Conditionally Immortalized Epithelial Cell Line for Studies of Intestinal Drug Transport. *J Pharmacol Exp Ther* **1999**, *290*, 1212–1221.
- (27) Irvine, J. D.; Takahashi, L.; Lockhart, K.; Cheong, J.; Tolan, J. W.; Selick, H. E.; Grove, J. R. MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) Cells: A Tool for Membrane Permeability Screening. *J Pharm Sci* **1999**, *88*, 28–33.

- (28) Cho, M. J.; Thompson, D. P.; Cramer, C. T.; Vidmar, T. J.; Scieszka, J. F. The Madin–Darby Canine Kidney (MDCK) Epithelial Cell Monolayer as a Model Cellular Transport Barrier. *Pharm Res* **1989**, *6*, 71–77.
- (29) Horio, M.; Chin, K.-V.; Currier, S. J.; Goldenberg, S.; Williams, C.; Pasatan, I.; Gottesman, M. M.; Handler, J. Transepithelial Transport of Drugs by the Multidrug Transporter in Cultured Madin–Darby Canine Kidney Cell Epithelia. *J Biol Chem* **1989**, *264*, 14880–14884.
- (30) Hidalgo, I. J.; Raub, T. J.; Borchardt, R. T. Characterization of the Human Colon Carcinoma Cell Line (Caco-2) as a Model System for Intestinal Epithelial Permeability. *Gastroenterology* **1989**, *96*, 736–749.
- (31) Artursson, P. Cell Cultures as Models for Drug Absorption across the Intestinal Mucosa. *Crit Rev Ther Drug Carr. Syst* **1991**, *8*, 305–330.
- (32) Ungell, A. L.; Artursson, P.; Mannhold, R.; Kubinyi, H.; Folkers, G. An Overview of Caco-2 and Alternatives for Prediction of Intestinal Drug Transport and Absorption. *Drug Bioavailability. Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*, 2008, *40*, 133–159.
- (33) Balimane, P. V; Chong, S. Cell Culture-Based Models for Intestinal Permeability: A Critique. *Drug Discov Today* **2005**, *10*, 335–343.
- (34) Rousset, M. The Human Colon Carcinoma Cell Lines HT -29 and Caco-2: Two in Vitro Models for the Study of Intestinal Differentiation. *Biochimie* **1986**, *68*, 1035–1040.
- (35) Cabrera-Pérez, M. A.; Pham-The, H.; Bermejo, M.; González-Álvarez, I.; Garrigues, T. QSPR in Oral Bioavailability: Specificity or Integrality? *Mini Rev Med Chem* **2012**, *12*, 534–550.
- (36) Cruciani, G.; Pastor, M.; Mannhold, R. Suitability of Molecular Descriptors for Database Mining. A Comparative Analysis. *J Med Chem* **2002**, *45*, 2685–2694.
- (37) Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area

- as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J Med Chem* **2000**, *43*, 3714–3717.
- (38) Ertl, P. Polar Surface Area. In *Molecular Drug Properties*; Mannhold, R., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: KGaA, Weinheim, 2007; pp. 111–126.
- (39) Martin, Y. C. A Bioavailability Score. *J Med Chem* **2005**, *48*, 3164–3170.
- (40) Waring, M. J. Defining Optimum Lipophilicity and Molecular Weight Ranges for Drug Candidates-Molecular Weight Dependent Lower logD Limits Based on Permeability. *Bioorg Med Chem Lett.* **2009**, *19*, 2844–2851.
- (41) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv Drug Deliv Rev* **1997**, *23*, 3–25.
- (42) Refsgaard, H. H.; Jensen, B. F.; Brockhoff, P. B.; Padkjaer, S. B.; Guldbrandt, M.; Christensen, M. S. In Silico Prediction of Membrane Permeability from Calculated Molecular Parameters. *J Med Chem* **2005**, *48*, 805–811.
- (43) Marrero-Ponce, Y.; Cabrera, M. A.; Romero, V.; Ofori, E.; Montero, L. A. Total and Local Quadratic Indices of the “Molecular Pseudograph’s Atom Adjacency Matrix”. Application to Prediction of Caco-2 Permeability of Drugs. *Int J Mol Sci* **2003**, *4*, 512–536.
- (44) Marrero Ponce, Y.; Cabrera, M. A.; Romero, V.; Bermejo, M.; Siverio, D.; Torrens, F. Prediction of Intestinal Epithelial Transport of Drug in (Caco-2) Cell Culture from Molecular Structure Using in Silico Approaches During Early Drug Discovery. *Internet Electron J Mol Des* **2005**, *4*, 124–150.
- (45) Wu, C. Y.; Benet, L. Z. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharm Res* **2005**, *22*, 11–23.
- (46) Kasim, N. A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo Sanz, M.;

- Lennernas, H.; Hussain, A. S.; Junginger, H. E.; Stavchansky, S. A.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Amidon, G.; Bermejo, M.; Lennerna, H. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Mol Pharm* **2004**, *1*, 85–96.
- (47) Lindenberg, M.; Kopp, 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* **2004**, *58*, 265–278.
- (48) Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L. X.; Amidon, G. L. A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol Pharm* **2006**, *3*, 631–643.
- (49) Dahan, A.; Wolk, O.; Kim, Y. H.; Ramachandran, C.; Crippen, G. M.; Takagi, T.; Bermejo, M.; Amidon, G. L. Purely in Silico BCS Classification: Science Based Quality Standards for the World's Drugs. *Mol Pharm* **2013**.
- (50) Pham-The, H.; Garrigues, T.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Monteagudo, M. C.; Cabrera-Perez, M. A. Provisional Classification and in Silico Study of Biopharmaceutical System Based on Caco-2 Cell Permeability and Dose Number. *Mol Pharm* **2013**, *10*, 2445–2461.
- (51) Polli, J. E. In Vitro Studies Are Sometimes Better than Conventional Human Pharmacokinetic In Vivo Studies in Assessing Bioequivalence of Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. *AAPS J* **2008**, *10*, 289–299.
- (52) Autores, C. de. *Cuadro Básico de Medicamentos*; Médicas, C. N. de I. de C., Ed.; Editorial de Ciencias Médicas: La Habana, 2014.
- (53) *The Merck Index*; 14th ed.; Merck Research Laboratories: Whitehouse Station, N.J., USA.
- (54) Yalkowsky, S. H.; He, Y.; Jain, P. *Handbook of Aqueous Solubility Data*; Second.; CRC Press Taylor & Francis Group: 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300 Boca Raton, FL 33487-2742, USA, 2010.

- (55) The United States Pharmacopeial Convention. *Farmacopea de Los Estados Unidos de América 35/ Formulario Nacional 30*; Rockville, Md., 2012.
- (56) Organization, W. H. *Annex 8: Proposal to Waive in Vivo Bioequivalence Requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-Release, Solid Oral Dosage Forms*; 40th ed.; WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations, 2006.
- (57) EMA. *EMA/CHMP: Guidelines on the Investigation of Bioequivalence*; London, 2010.
- (58) CDER/FDA. *FDA Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*; Rockville, MD, USA, 2015.
- (59) National Institute of Health Sciences. *Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms*. **2000**.
- (60) Committee, E. A.; Bioavailability, O. N. *Health Canada. Report on Bioavailability of Oral Dosage Formulations, Not in Modified Release Form, of Drugs Used for Systemic Effects, Having Complicated or Variable Pharmacokinetics. Expert Advisory Committee on Bioavailability*; 1992.
- (61) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Listing and Definition of Narrow Therapeutic Index or Range (NTI) Drugs*. **1988**.
- (62) Davit, B.; Braddy, A. C.; Conner, D. P.; Yu, L. X. *International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences*. *AAPS J* **2013**.
- (63) Borka, L; Halebian, J. K. *Crystal Polymorphism of Pharmaceuticals*. **1990**, 71–94.

- (64) Raw, a. Regulatory Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2004**, *56*, 397–414.
- (65) Benet, L. Z.; Broccatelli, F.; Oprea, T. I. BDDCS Applied to Over 900 Drugs. *AAPS J.* **2011**, *13*, 519–547.
- (66) Dahan, A.; Wolk, O.; Zur, M.; Amidon, G. L.; Abrahamsson, B.; Cristofolletti, R.; Groot, D. W.; Kopp, S.; Langguth, P.; Polli, J. E.; Shah, V. P.; Dressman, J. B. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Codeine Phosphate. *J Pharm Sci* **2014**, 1–9.
- (67) Zur, M.; Hanson, A. S.; Dahan, A. The Complexity of Intestinal Permeability: Assigning the Correct BCS Classification through Careful Data Interpretation. *Eur J Pharm Sci* **2014**, *61*, 11–17.
- (68) Lassoued, M. A.; Khemiss, F.; Sfar, S. Comparative Study of Two In Vitro Methods for Assessing Drug Absorption: Sartorius SM 16750 Apparatus Versus Everted Gut Sac. *J Pharm Pharm. Sci* **2011**, *14*, 117–127.
- (69) Peternel, L.; Kristan, K.; Petruševska, M.; Rizner, T. L.; Legen, I.; Zner, R. I.; Legen, I.; Peternel, L.; Kristan, K.; Petruševska, M.; Rizner, T. L.; Legen, I.; Zner, R. I.; Legen, I. Suitability of Isolated Rat Jejunum Model for Demonstration of Complete Absorption in Humans for BCS-Based Biowaiver Request. *J Pharm Sci* **2012**, *101*, 1436–1449.
- (70) Galia, E.; Horton, J.; Dressman, J. B. Albendazole Generics-A Comparative In Vitro Study. *Pharm Res* **1999**, *16*, 1871–1875.
- (71) Bergstrom, C. A.; Andersson, S. B.; Fagerberg, J. H.; Ragnarsson, G.; Lindahl, A. Is the Full Potential of the Biopharmaceutics Classification System Reached? *Eur J Pharm Sci* **2013**.
- (72) Kataoka, M.; Yano, K.; Hamatsu, Y.; Masaoka, Y.; Sakuma, S.; Yamashita, S. Assessment of Absorption Potential of Poorly Water-Soluble Drugs by Using the Dissolution/permeation System. *Eur J Pharm Biopharm* **2013**, *85*, 1317–1324.

- (73) Liu, W.; Okochi, H.; Benet, L. Z.; Zhai, S. D. Sotalol Permeability in Cultured-Cell, Rat Intestine, and PAMPA System. *Pharm Res* **2012**, *29*, 1768–1774.
- (74) Yang, Y.; Faustino, P. J.; Volpe, D. A.; Ellison, C. D.; Lyon, R. C.; Yu, L. X. Biopharmaceutics Classification of Selected α -Blockers: Solubility and Permeability Class Membership. *Mol Pharm* **2007**, *4*, 608–614.
- (75) Khandelwal, A.; Bahadduri, P. M.; Chang, C.; Polli, J. E.; Swaan, P. W.; Ekins, S. Computational Models to Assign Biopharmaceutics Drug Disposition Classification from Molecular Structure. *Pharm Res* **2007**, *24*, 2249–2262.
- (76) Lennernas, H. Human In Vivo Regional Intestinal Permeability : Importance for Pharmaceutical Drug Development. *Mol Pharm* **2014**, *11*, 12–23.
- (77) Shono, Y.; Jantratid, E.; Dressman, J. B. Precipitation in the Small Intestine May Play a More Important Role in the in Vivo Performance of Poorly Soluble Weak Bases in the Fasted State: Case Example Nelfinavir. *Eur J Pharm Biopharm* **2011**, *79*, 349–356.
- (78) Kis, O.; Walmsley, S. L.; Bendayan, R. In Vitro and In Situ Evaluation of pH-Dependence of Atazanavir Intestinal Permeability and Interactions with Acid-Reducing Agents. *Pharm. Res.* **2014**, *3*, 2404–2419.
- (79) Chaves, J.; D'Arcy, D. M.; Reis Serra, C. H.; Nunes Salgado, H. R. Darunavir : A Critical Review of Its Properties , Use and Drug Interactions. *Pharmacology* **2012**, *90*, 102–109.
- (80) Snider, D. a.; Addicks, W.; Owens, W. Polymorphism in Generic Drug Product Development. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2004**, *56*, 391–395.
- (81) Vogelpoel, H.; Welink, J.; Amidon, G. L.; Junginger, H. E.; Midha, K. K.; Moller, H.; Olling, M.; Shah, V. P.; Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol. *J Pharm Sci* **2004**, *93*, 1945–1956.

- (82) Soares, K. C.; Redigueri, C. F.; Souza, J.; Serra, C. H.; Abrahamsson, B.; Groot, D. W.; Kopp, S.; Langguth, P.; Polli, J. E.; Shah, V. P.; Dressman, J. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Zidovudine (Azidothymidine). *J Pharm Sci* **2013**, *102*, 2409–2423.
- (83) Verbeeck, R. K.; Junginger, H. E.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on System (BCS) Literature Data: Chloroquine Phosphate, Chloroquine Sulfate, and Chloroquine Hydrochloride. *J Pharm Sci* **2005**, *94*, 1389–1395.
- (84) Manzo, R. H.; Olivera, M. E.; Amidon, G. L.; Shah, V. P.; Dressman, J. B.; Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Amitriptyline Hydrochloride. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 966–973.
- (85) Becker, C.; Dressman, J. B.; Amidon, G. L.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Stavchansky, S.; Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Pyrazinamide. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 3709–3720.
- (86) Becker, C.; Dressman, J. B.; Amidon, G. L.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Stavchansky, S.; Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Ethambutol Dihydrochloride. *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 1350–1360.
- (87) Strauch, S.; Jantratid, E.; Dressman, J. B.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Stavchansky, S.; Barends, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Lamivudine. *J Pharm Sci* **2011**, *100*, 2054–2063.
- (88) Becker, C.; Dressman, J. B.; Amidon, G. L.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Shah, V. P. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Isoniazid. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 522–531.
- (89) Vogt, M.; Derendorf, H.; Kramer, J.; Junginger, H. E.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Stavchansky, S.; Dressman, J. B.; Barends, D. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Prednisone. **2007**, *96*, 1480–1489.

- (90) Potthast, H.; Dressman, J. B.; Junginger, H. E.; Midha, K. K.; Oeser, H.; Shah, V. P.; Vogelpoel, H.; Barends, D. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen. *J Pharm Sci* **2005**, *94*, 2121–2130.
- (91) Tsume, Y.; Mudie, D. M.; Langguth, P.; Amidon, G. E.; Amidon, G. L. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in Vivo Predictive Dissolution (IPD) Methodology and IVIVC. *Eur J Pharm Sci* **2014**.
- (92) Jantratid, E.; Strauch, S.; Becker, C.; Dressman, J. B.; Amidon, G. L.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Stavchansky, S.; Barends, D. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Doxycycline Hyclate. *J Pharm Sci* **2010**, *99*, 1639–1653.
- (93) Koeppe, M. O.; Cristofolletti, R.; Fernandes, E. F.; Storpirtis, S.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Stavchansky, S.; Dressman, J. B. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Levofloxacin. *J. Pharm. Sci.* **2011**, *100*, 1628–1636.
- (94) Cook, J. A.; Davit, B.; Polli, J. E. Impact of Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers. *Mol Pharm* **2010**, *7*, 1539–1544.