ANEXO III
Bioexenciones Basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
ICH M9.

Tabla de contenido / Índice

1. INTRODUCCIÓN 2
1.1 Antecedentes y objetivos 2
1.2 Alcance 2
2. CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS. 3
2.1 Solubilidad. 3
2.2 Permeabilidad. 4
3. SELECCIÓN DE UNA ESPECIALIDAD MEDICINAL PARA SU BIOEXENCIÓN POR EL SCB. 5
3.1 Excipientes 6
3.2 Disolución in vitro 8
4. DOCUMENTACIÓN. 11
5. GLOSARIO. 12
ANEXO I: CONSIDERACIONES PARA EL ENSAYO DE PERMEABILIDAD EN CÉLULAS CACO-2. 12
ANEXO II: INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE LA EVALUACIÓN DE DIFERENCIAS DE EXCIPIENTES. 16
EJEMPLOS DE DIFERENCIAS ACEPTABLES EN EXCIPIENTES. 18

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes y objetivos

Dos especialidades Medicinales (EM) conteniendo el mismo Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) son consideradas bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos sus biodisponibilidades (la velocidad y el grado de absorción del IFA) luego de su administración en la misma concentración molar se encuentran dentro de los límites aceptados predefinidos. Estos límites se establecen para asegurar el desempeño comparable *in vivo*, es decir la similitud en términos de eficacia y seguridad. En los estudios de bioequivalencia *in vivo* los parámetros farmacocinéticos fundamentales AUC (área bajo la curva de concentración en función del tiempo) y C_{max} (concentración máxima) son usados fundamentalmente para evaluar la velocidad y el grado de absorción del fármaco.

El enfoque de bioexención basado en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) tiene como objetivo reducir la necesidad de estudios de bioequivalencia *in vivo*, es decir que pueden proporcionar un sustituto de los estudios *in vivo* de bioequivalencia. Los estudios de bioequivalencia in vivo pueden quedar exentos si es posible suponer una bioequivalencia *in vivo* justificada con datos *in vitro* satisfactorios. El SCB es un postulado científico basado en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal características del ingrediente farmacéutico activo (IFA). El SCB clasifica los IFAs en una de las siguientes cuatro clases:
CLASE I: alta solubilidad, alta permeabilidad.
CLASE II: baja solubilidad, alta permeabilidad.
CLASE III: alta solubilidad, baja permeabilidad.
CLASE IV: baja solubilidad, baja permeabilidad.

Esta guía proporciona las recomendaciones para respaldar la clasificación biofarmacéutica de IFAs y para la bioexención de estudios de bioequivalencia basada en el SCB para especialidades medicinales. Los principios de bioexención basada en el SCB pueden ser aplicados con otros objetivos relacionados a la bioequivalencia que no estén explícitamente especificados en esta guía, siempre y cuando puedan ser debidamente justificados científicamente.

1.2 Alcance

La bioexención basada en el SCB puede ser empleada para corroborar la bioequivalencia *in vivo.* Algunos ejemplos incluyen la comparación entre productos empleados durante el desarrollo clínico hasta la comercialización, los cambios posteriores a la aprobación y las solicitudes para medicamentos multifuente según las normativas vigentes locales.
La bioexención basada en el SCB sólo es aplicable para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata o para suspensiones diseñadas para distribuir la droga en la circulación sistémica. Especialidades medicinales con un índice de rango terapéutico estrecho están excluidas de ser consideradas para Bioexención por SCB en esta guía.

Especialidades Medicinales con asociaciones de IFAs a dosis fijas pueden ser consideradas para la bioexención basada en el SCB cuando todos los IFAs contenidos en la especialidad medicinal combinada cumplen los criterios definidos en las secciones 2 y 3 de esta guía.

2. CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.

La bioexención basada en el SCB es aplicable a especialidades medicinales donde el IFA exhibe alta solubilidad junto con alta permeabilidad (SCB Clase I) o baja permeabilidad (SCB Clase III).

La bioexención es aplicable cuando el IFA del producto test y del producto de referencia son idénticos. La bioexención es aplicable también si el IFA del producto test y del producto de referencia contienen diferentes sales, siempre y cuando ambas especialidades medicinales (EM) pertenezcan a la Clase I del SCB (alta solubilidad y alta permeabilidad). La bioexención no es aplicable cuando la EM en estudio contiene diferentes grupos éster, grupos éter, isómeros, mezcla de isómeros, complejos o derivados del IFA del producto de referencia, dado que estas diferencias pueden generar diferente biodisponibilidad que no pueden ser estimadas por medio de los experimentos empleados en el marco de la bioexención basada en el SCB. Los profármacos pueden ser considerados para la bioexención basada en el SCB cuando son absorbidos como profármacos.

2.1 Solubilidad.

Un IFA es clasificado como altamente soluble cuando una única dosis de la mayor concentración terapéutica es completamente soluble en 250 ml o menos en un medio acuoso con un rango de pH entre 1.2 - 6.8 a 37±1ºC. En los casos donde una única dosis de la mayor concentración terapéutica no cumple este criterio, pero la dosis de mayor potencia del producto de referencia es soluble en las condiciones mencionadas anteriormente, deberá presentarse documentación adicional que justifique la solicitud de bioexención basada en el SCB.

El laboratorio solicitante deberá establecer experimentalmente la solubilidad del IFA en el rango de pH: 1.2-6.8 a 37±1°C. Deberán ser realizados los ensayos en al menos 3 determinaciones de pH, incluyendo los buffers a pH: 1.2, 4.5 y 6.8. Adicionalmente deberá ser evaluada la solubilidad del IFA en el pH de menor solubilidad de la droga, si este pH está por fuera del rango anteriormente mencionado. Estos experimentos deberán demostrar que la solubilidad se mantiene a lo largo de un período de tiempo suficiente que contemple el tiempo de absorción esperado.

La solubilidad deberá ser evaluada con un método acorde a las propiedades del IFA.

Pueden realizarse experimentos de solubilidad en equilibrio, empleando la técnica de agitación en matraces u otro método alternativo siempre que sean debidamente justificados. Se podrán emplear pequeños/menores volúmenes del medio de solubilidad, si el aparato experimental disponible lo permite. Se deberá determinar el pH de cada solución luego de la

adición del IFA y al final del estudio de solubilidad para asegurar que la determinación de la solubilidad se realiza en el pH establecido. De ser necesario el pH podrá ser ajustado. El experimento deberá prolongarse el tiempo adecuado para que el sistema alcance el equilibrio.

Alternativamente pueden considerarse experimentos de solubilidad donde una única dosis de la mayor concentración terapéutica es evaluada en un volumen de 250 ml o una cantidad proporcionalmente menor de esta dosis es evaluada en una cantidad proporcionalmente menor de volumen de buffer.

Para clasificar el IFA se usará la menor solubilidad obtenida en el rango de pH: 1.2-6.8.

Para demostrar la solubilidad empleando métodos validados deberán realizarse como mínimo por triplicado las determinaciones para cada pH o condición de solubilidad empleando medios compendiados.

Adicionalmente deberá demostrarse la estabilidad del IFA en el medio empleado para la determinación de solubilidad. En los casos donde el IFA no sea estable con una degradación mayor al 10% durante el ensayo de solubilidad, la solubilidad no podrá ser determinada adecuadamente y por lo tanto el IFA no podrá ser clasificado. Además de los datos experimentales, podrán presentarse datos de bibliografía para sustentar y respaldar las determinaciones de solubilidad, teniendo en cuenta que los artículos científicos revisados por pares académicos pueden no contener toda la información necesaria de los ensayos que permitan emitir un dictamen sobre la calidad de los mismos.

2.2 Permeabilidad.

La evaluación de la permeabilidad debe basarse preferiblemente en el grado de absorción obtenido en los estudios farmacocinéticos en humanos, es decir en la biodisponibilidad absoluta o balance de masas.

Se puede concluir una alta permeabilidad si la biodisponibilidad absoluta es mayor al 85%. También se puede concluir una alta permeabilidad si más del 85% de la dosis administrada puede ser recuperada en la orina de forma inalterada (IFA) o como la suma del IFA original, los metabolitos de Fase 1 de oxidación y de Fase 2 de conjugación. En cuanto a los metabolitos en heces, solo los metabolitos de oxidación y los conjugados pueden ser considerados. Los metabolitos generados por reducción o hidrólisis no deben ser considerados, a menos que se demuestre que no son producidos antes de la absorción, es decir ser generados por microorganismos del tracto gastrointestinal. El IFA inalterado en heces no puede ser considerado para el grado de absorción a menos que, haya datos que respalden que la cantidad de IFA inalterado en heces a ser considerado como absorbido tenga como origen la excreción biliar, la secreción intestinal o provenga de un metabolito inestable (por ejemplo: glucurónido, sulfato, N-óxido), que haya sido reconvertido al IFA original por acción de los microorganismos.

Pueden ser aceptables los datos *in vivo* en humanos de literatura publicada (por ejemplo; información del producto y estudios de biodisponibilidad), teniendo en cuenta que los artículos

científicos revisados por pares académicos pueden no contener toda la información necesaria de los ensayos que permitan emitir un dictamen sobre la calidad de los mismos.

La permeabilidad también puede ser evaluada por medio de métodos *in vitro* validados y estandarizados usando células Caco-2 (ver Anexo 1). Los resultados del ensayo de permeabilidad en células Caco-2 deben ser analizados dentro del contexto de los datos disponibles de farmacocinética en humanos. Si una alta permeabilidad es deducida en base a este sistema celular in vitro, deberá probarse que la permeabilidad es independiente del transporte activo, como se indica en el Anexo 1 “Consideraciones para el ensayo de permeabilidad en células CACO-2”.

Si no se demuestra una alta permeabilidad, se considera que el IFA tiene baja permeabilidad para los fines de su clasificación en el SCB.

Estabilidad del IFA en el tracto gastrointestinal.

Si se emplea el balance de masas para demostrar alta permeabilidad, deberán presentarse datos adicionales que demuestren la estabilidad del IFA en tracto gastrointestinal, a menos que el 85% o más de la dosis se recupere en orina como el IFA inalterado. Debe demostrarse estabilidad en el tracto gastrointestinal si se emplean los estudios *in vitro* en células Caco-2 para demostrar que la permeabilidad es alta. La estabilidad en el tracto gastrointestinal puede documentarse usando fluidos gástricos o intestinales simulados o compendiados. Otros métodos relevantes pueden emplearse con una justificación adecuada. La solución conteniendo el IFA debe incubarse a 37ºC por un período de tiempo que sea representativo del tiempo de contacto del IFA con estos fluidos *in vivo,* es decir 1 hora en medio gástrico y 3 horas en medio intestinal. La concentración del IFA debe determinarse con un método adecuado y validado. Una degradación significativa mayor al 10% del IFA es excluyente para una alta permeabilidad según la clasificación del SCB.

3. SELECCIÓN DE UNA ESPECIALIDAD MEDICINAL PARA SU BIOEXENCIÓN POR EL SCB.

Una Especialidad Medicinal puede ser considerada para su bioexención por el SCB siempre que el IFA(s) cumpla los criterios de solubilidad y permeabilidad (SCB Clase I y III), la EM sea una forma farmacéutica oral de liberación inmediata con acción sistémica y la EM tenga la misma concentración y forma farmacéutica que el producto de referencia. En los casos donde una única dosis de la mayor concentración terapéutica no cumple el criterio de alta solubilidad pero la mayor concentración terapéutica del producto de referencia es soluble en la condiciones requeridas, la bioexención basada en el SCB puede respaldarse demostrando que la farmacocinética es proporcional a la dosis (AUC y C_{max}) en un rango de dosis que incluya a la única dosis de la mayor concentración terapéutica.

Las Especialidades Medicinales de absorción bucal o sublingual no pueden solicitar la bioexención por el SCB. Además, la bioexención basada en el SCB sólo aplica cuando el modo de administración incluye agua. Si la administración sin agua también corresponde a

una de las formas de administración (por ejemplo bucodispersables), deberá realizarse un estudio de bioequivalencia en el cual la EM se administra sin agua.

Para que una EM pueda considerarse para su bioexención por el SCB, deberá cumplir los criterios relacionados con la composición (excipientes) y las características de disolución *in vitro.* Los criterios que debe cumplir la EM se describen en las siguientes secciones 3.1 y 3.2.

3.1 Excipientes

Idealmente la composición del producto test debería imitar la del producto de referencia. Sin embargo, cuando hay diferencias de excipientes, estas deben ser evaluadas respecto de su potencial de afectar la absorción *in vivo.* Esta evaluación debe incluir las propiedades del IFA así como los efectos de los excipientes. Para que una EM pueda considerarse para su bioexención por el SCB el solicitante deberá justificar porque las diferencias de excipientes no afectarán el perfil de absorción del IFA en estudio, es decir la velocidad y el alcance de su absorción, empleando un enfoque basado en el mecanismo y en el riesgo. El árbol de decisiones para realizar esta evaluación se describe en las figuras 1 y 2 del Anexo II.

Deberán considerarse los posibles efectos de los excipientes en los siguientes aspectos de la absorción *in vivo*: solubilidad, motilidad gastrointestinal, tiempo de tránsito y permeabilidad intestinal incluyendo los mecanismos de transporte. Los excipientes que pueden afectar la absorción incluyen a los alcoholes derivados de azúcares (por ejemplo: manitol, sorbitol) y surfactantes (por ejemplo: lauril sulfato de sodio. El riesgo de que un excipiente pueda afectar la absorción del IFA deberá ser evaluado metodológicamente considerando lo siguiente:
-La cantidad de excipiente usado.
-El mecanismo por el cual el excipiente podría afectar la absorción.
-Las propiedades de absorción del IFA (la velocidad, el alcance y el mecanismo de absorción).

Durante el desarrollo de la EM, deberá evaluarse la cantidad de excipiente que puede afectar la absorción en la EM solicitante y en la formulación del producto de referencia, para que los cambios en este excipiente sean los mínimos posibles. Pequeñas cantidades de componentes de las cubiertas de comprimidos o niveles inferiores a los límites documentados para efectos en un IFA específico, son de menor preocupación.

Por definición los IFAs correspondientes a la clase I del SCB son altamente solubles y no tiene límites de solubilidad ni de permeabilidad para su absorción. Por lo tanto, generalmente representan un grupo de compuestos de bajo riesgo con respecto a los posibles efectos de los excipientes en su absorción, comparado con IFAs correspondientes a las otras clases del SCB. La evaluación de los posibles efectos de los excipientes en las EM con IFAs de Clase I del SCB deben enfocarse en los posibles cambios que produzcan en la velocidad y el alcance de su absorción. Por ejemplo, si se sabe que el IFA tiene una alta permeabilidad debido a su recaptación/captación activa, los excipientes que pueden inhibir el transporte activo son motivo de preocupación. Para los IFAs de Clase I del SCB que tienen absorción lenta debería considerarse, para un determinado excipiente, el potencial de que éste aumente la velocidad de absorción del IFA.

Para los IFAs de Clase I del SCB se permite que haya diferencias cualitativas y cuantitativas en los excipientes, excepto para aquellos excipientes que puedan afectar la absorción; los cuales deberán ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares, por ejemplo: un ± 10% de la cantidad de excipiente contenido en el producto de referencia.

Los IFAs de Clase III del SCB se consideran más susceptibles a los efectos de los excipientes. Estos IFAs no son altamente permeables y es posible que cuenten con sitios de absorción específicos, por lo tanto, hay un gran número de mecanismos por los cuales un excipiente puede afectar su absorción en mayor medida de lo que sucede con los IFAs de Clase I del SCB. Para los IFAs de Clase III del SCB todos los excipientes deben ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares (excepto para los excipientes de la cubierta o de la cápsula) a los excipientes del producto de referencia. Los excipientes que puedan afectar la absorción deberán ser cualitativamente iguales y cuantitativamente similares, por ejemplo: un ± 10% de la cantidad de excipiente contenido en el producto de referencia y las diferencias acumuladas de todos los excipientes debe estar dentro de un ± 10%. Esto se define en la Tabla 1. Ejemplos sobre diferencias aceptables en los excipientes se muestran en el Anexo II. Diferencias en los colorantes y los saborizantes son permitidas siempre que sean en cantidades muy pequeñas respecto de la formulación.

Se entiende que hay limitaciones para aplicar los criterios de la Tabla 1, por ejemplo, la dificultad para determinar el peso de la cubierta del producto de referencia. La Tabla 1 se proporciona con el objetivo de aportar claridad a los solicitantes. Las desviaciones de estos criterios requerirán una justificación apropiada, basada en los principios mencionados anteriormente.

La bioexención basada en el SCB puede aplicarse a las Especialidades Medicinales con asociaciones de IFAs a dosis fijas, que posean la misma forma de dosificación y concentración. Las formulaciones con asociaciones de IFAs a dosis fijas que contengan sólo IFAs de la Clase I del SCB deberán cumplir los criterios establecidos para los excipientes de la Clase I del SCB. Las formulaciones con asociaciones de IFAs a dosis fijas que contengan sólo IFAs de la Clase III del SCB, o IFAs de la Clase I del SCB y la Clase III del SCB deberán cumplir los criterios establecidos para los excipientes de la Clase III del SCB.

Tabla 1: Criterios para demostrar la similitud cuantitativa para EM conteniendo IFAs de la Clase III del SCB.

Dentro del contexto de contar con una similitud cuantitativa, las diferencias en excipientes para las Especialidades Medicinales conteniendo IFAs de la Clase III del SCB, no deberán exceder los siguientes objetivos:	
Clase de excipiente	Porcentaje de la cantidad de excipiente en el producto de referencia.
Excipientes que pueden afectar la absorción: Por excipiente: Suma acumulada de las diferencias:	 10% 10%
	Diferencia de porcentaje relativa al peso del núcleo* (%P/P):
Todos los excipientes:	
Relleno	10%
Desintegrante	
Almidón	6%
Otros	2%
Aglutinante	1%
Lubricantes	
Estearatos	0.5%
Otros	2%
Deslizantes	
Talco	2%
Otros	0.2%
Porcentaje (%) total permitido para todos los excipientes (incluyendo los excipientes que pueden afectar la absorción)	

*Nota: el núcleo no incluye la cubierta de los comprimidos o la composición de las cápsulas.

3.2 Disolución in vitro

Al aplicar el enfoque de la bioexención basada en el SCB, los ensayos de disolución *in vitro* comparativos deben realizarse empleando un lote representativo del proceso de manufactura comercial para la EM en estudio en relación al producto de referencia. La EM en estudio debe provenir de un lote que sea al menos un 1/10 de la escala productiva o 100.000 unidades, la que sea mayor, a menos que se justifique lo contrario. Durante la fase de desarrollo clínico, lotes de tamaños menores son aceptables si son debidamente justificados. Los ensayos de disolución *in vitro* comparativos deben usar equipos compendiados y métodos analíticos adecuadamente validados.

En los estudios de disolución comparativa deben emplearse las siguientes condiciones para caracterizar el perfil de disolución de la EM:

- Equipos: paleta o canastilla.

- Volumen del medio de disolución: 900 ml o menos (se recomienda emplear el volumen seleccionado para el ensayo de control de calidad).

- Temperatura del medio de disolución: 37±1C.

- Agitación: equipo de paletas - 50 rpm.
  equipo de canastillo - 100 rpm.

- Para cada determinación del perfil de disolución deberán emplearse al menos 12 unidades del producto de referencia y del producto en estudio.

- Tres soluciones reguladoras (buffers): pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8. Deberán emplearse soluciones reguladoras compendiadas de farmacopeas. Si el pH donde la solubilidad es mínima es diferente de los citados anteriormente es posible que se requiera una investigación adicional.

- No se aceptan solventes orgánicos y no deben adicionarse surfactantes.

- Las muestras deberán filtrarse durante el muestreo, a menos que se empleen métodos *in situ* de detección.

- Para las cápsulas de gelatina o comprimidos con cubiertas de gelatina que hayan demostrado entrecruzamiento, el uso de enzimas podrá ser aceptado si se justifica debidamente.

Cuando se observa una alta variabilidad o formación de conos en el equipo de paletas a 50 rpm tanto para el producto de referencia y el producto en estudio, se recomienda el uso del

aparato de canastillo a 100 rpm. Adicionalmente se pueden considerar métodos alternativos para superar los inconvenientes relacionados al coning (por ejemplo, el uso de un peso u otras aproximaciones que sean debidamente justificadas), siempre que tengan sustento científico. Se deberán presentar todos los resultados experimentales.

Para calificar para una bioexención basada en el SCB para IFAs de la Clase I del SCB tanto el producto en estudio como el producto de referencia deberán mostrar ambos características *in vitro* de disolución muy rápidas (≥85% del porcentaje promedio disuelto en ≤ 15 minutos), o rápidas (≥85% del porcentaje promedio disuelto en ≤ 30 minutos) y similares características de disolución in vitro (es decir, basado en la comparación del f2), bajo todas las condiciones definidas. En los casos donde un producto tiene una disolución rápida y el otro tiene una disolución muy rápida, deberá demostrarse la similitud en los perfiles de disolución como se muestra a continuación.

Para comparar perfiles de disolución, cuando sea aplicables, deberá estimarse el factor de similitud f2 empleando la siguiente fórmula:

$$f2 = 50 \cdot log\left\{\left[1 + (1/n)\sum_{t=1}^{n}(Rt - Tt)^2\right]^{-0.5} \cdot 100\right\}$$

En esta ecuación el $f2$ es el factor de similitud, n es el número de tiempos evaluados, $R(t)$ es el promedio del porcentaje disuelto del IFA de referencia en el tiempo t luego de iniciar el ensayo y $T(t)$ es el promedio del porcentaje disuelto del IFA en estudio en el tiempo t luego de iniciar el ensayo.

La evaluación del factor de similitud se basa en las siguientes condiciones:

- Un mínimo de tres tiempos (el xero queda excluido).
- Los tiempos deben ser los mismos para ambos productos.
- Para cada producto el promedio de los valores individuales para cada tiempo.
- Para ambos productos no más de 1 valor promedio mayor e igual al 85% disuelto.
- Para poder emplear el valor promedio, el coeficiente de variación no deberá ser mayor al 20% en los primeros tiempos (hasta los 10 minutos), y no deberá ser mayor al 10% en los otros tiempos.

Dos perfiles de disolución se consideran similares cuando el valor de $f2$ es ≥50. Cuando tanto el producto de referencia y el producto a evaluar demuestran que la cantidad de IFA declarada

se disuelve un ≥85% en 15 minutos, la comparación con el cálculo del $f2$ no es necesaria y los perfiles de disolución se consideran similares.

Para calificar para una bioexención basada en el SCB para IFAs de la Clase III del SCB, tanto el producto de referencia y el producto a evaluar deben demostrar tener características de disolución *in vitro* muy rápidas (≥85% del porcentaje promedio disuelto en ≤ 15 minutos) bajo las condiciones definidas.

Para las formulaciones con asociaciones de IFAs a dosis fijas, los perfiles de disolución de todos los IFAs de la formulación deberán cumplir los criterios para ser considerados. Las formulaciones con asociaciones de IFAs a dosis fijas que contengan solo IFAs de la Clase I del SCB deberán cumplir los criterios de disolución para los IFAs de la Clase I del SCB. Las formulaciones con asociaciones de IFAs a dosis fijas que contengan solo IFAs de la Clase III del SCB deberán cumplir los criterios de disolución para los IFAs de la Clase III del SCB. Para las formulaciones con asociaciones de IFAs a dosis fijas que contengan IFAs de la Clase I del SCB e IFAs de la Clase III del SCB deberán aplicarse, para cada componente, los criterios de disolución para la Clase del SCB correspondiente.

Para EM con más de una concentración, la bioexención basada en el SCB deberá aplicarse para cada concentración, es decir se espera que los perfiles de disolución del producto de referencia y del producto a ser evaluado sean comparados en cada una de las concentraciones.

4. DOCUMENTACIÓN.

El solicitante deberá presentar información completa referente a los atributos de calidad críticos del IFA a evaluar y de la EM y la mayor cantidad posible de información sobre el producto de referencia incluyendo, entre otros: forma polimórfica y pureza enantiomérica; e información sobre problemas del IFA o la EM en referencia a su biodisponibilidad o bioequivalencia, incluyendo investigaciones de literatura y estudios realizados por el solicitante. Todos los protocolos y reportes de los estudios deberán ser presentados.

La información sobre la validación de los métodos empleados deberá ser apropiadamente detallada según las normas y guías regulatorias vigentes.
El formato de los informes deberá incluir tablas y gráficos que muestran los resultados individuales y promedio, además de un resumen de los estadísticos.
El informe deberá incluir todos los excipientes, indicando las diferencias cualitativas y, de corresponder, cuantitativas entre el producto de referencia y la EM a evaluar.
Deberá presentarse una descripción completa de los métodos analíticos empleados incluyendo la validación y la calificación de los parámetros analíticos. Deberá presentarse también una descripción detallada de todos los métodos y medios de evaluación, incluyendo la información de los lotes del producto de referencia y de la EM a evaluar (unidad de dosificación (concentración y valoración), número de lote, fecha de elaboración, tamaño de lote cuando sea conocido, fecha de vencimiento). El informe de disolución deberá incluir una descripción de todo el proceso de puesta a punto experimental y los métodos analíticos, incluyendo la información sobre las condiciones de disolución como el equipo, la desaireación, la filtración durante el muestreo, el volumen, etc.

Adicionalmente, si corresponde, deberá presentarse la información completa con una descripción detallada de los métodos empleados para los ensayos de permeabilidad en células Caco-2.

5. GLOSARIO.

AUC: Área debajo de la curva.
SCB: Sistema de clasificación biofarmacéutico.
C_{max}: Concentración máxima.
QC: control de calidad.
rpm: revoluciones por minuto.

ANEXO I: CONSIDERACIONES PARA EL ENSAYO DE PERMEABILIDAD EN CÉLULAS CACO-2.

Los ensayos de permeabilidad que utilizan un cultivo monocapa de células Caco-2 epiteliales derivadas de la línea celular de adenocarcinoma de colon humano, son ampliamente empleados para estimar la absorción de drogas en humanos. Las células Caco-2 experimentan una diferenciación morfológica y bioquímica espontánea a enterocitos, y expresan la polaridad celular con un ribete en cepillo apical, uniones estrechas intercelulares y varios transportadores activos como en el intestino delgado. Debido a la potencial falta o disminución de transportadores o bombas de eflujo (por ejemplo: P-gp, BCRP, MRP2) y de recaptación (por ejemplo: PepT1, OATP2B1, MCT1), el uso del ensayo en células Caco-2 como único dato para sustentar una permeabilidad alta según la clasificación del SCB, está limitado sólo al transporte pasivo de IFAs (ver más abajo: Consideraciones del ensayo).

Validación del método:
Cuando se emplea el ensayo en células Caco-2 para determinar la permeabilidad según el SCB, debe demostrarse la adecuabilidad del ensayo estableciendo relaciones de orden entre los valores de permeabilidad experimentales y el alcance de absorción del IFA en humanos usando IFAs modelo para permeabilidad cero, baja (<50%), moderada (50-84%) y alta (≥85%). Para la validación se recomienda emplear un número suficiente de IFAs modelo para caracterizar las permeabilidades alta, moderada y baja (como mínimo 5 para cada una), además del marcador de permeabilidad cero; los ejemplos se muestran en la Tabla 2. Además deberán emplearse un número suficiente (al menos 3) de réplicas del ensayo en células para proporcionar una estimación fundada de la permeabilidad de la droga. Las relaciones establecidas deberán permitir diferenciar entre IFAs de permeabilidad baja, moderada y alta.

Deberá confirmarse la integridad de la monocapa de células Caco-2 comparando las medidas de resistencia eléctrica transepitelial (REET) y/o otros indicadores adecuados, antes y después del experimento.
Además, la integridad de la monocapa de células deberá demostrarse empleando compuestos con permeabilidad cero demostrada (ver tabla 2).

El reporte de validación del método deberá incluir una lista de los IFAs modelo seleccionados junto con los datos de absorción alcanzados en humanos (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación) empleados para establecer la adecuación del método, los valores de permeabilidad para cada IFA modelo (promedio, desviación estándar, coeficiente de variación), la clase de permeabilidad de cada IFA, y un gráfico de la extensión de absorción en función de la permeabilidad (promedio ± desviación estándar o el 95% del intervalo de confianza) con la identificación de los límites de permeabilidad alta y el IFA modelo seleccionado para la permeabilidad alta empleados para clasificar el IFA a evaluar.

Además, deberá proporcionarse una descripción del método de evaluación, las concentraciones del IFA en los fluidos donados y una descripción de los métodos analíticos y ecuaciones empleadas para calcular la permeabilidad. Adicionalmente deberá proporcionarse información sobre el potencial de eflujo, por ejemplo, datos de transporte bidireccional para sustratos conocidos.

Consideraciones para el ensayo.

Debe demostrarse el transporte pasivo del compuesto a evaluar. Puede verificarse mediante el uso de un sistema adecuado que exprese transportadores de eflujo conocidos, por ejemplo: demostrando la independencia de la permeabilidad *in vitro* medida a las concentraciones iniciales de la droga como por ejemplo, 0.01, 0.1 y 1 veces la concentración más alta disuelta en 250ml, o en la dirección del transporte (relación de eflujo, es decir, la relación entre la permeabilidad aparente (P_{app}) entre las direcciones basolateral - apical y apical - basolateral <2 para las concentraciones del IFA seleccionadas).

Relación de eflujo: $P_{appBL \rightarrow AP}/P_{appAP \rightarrow BL}$

Debe verificarse que la expresión funcional de los transportadores de eflujo empleando estudios de transporte bidireccional que demuestren la permeabilidad asimétrica de sustratos blanco de los transportadores de eflujo. por ejemplo: digoxina, vinblastina, rodamina 123 a concentraciones no saturadas.

Deben justificarse las concentraciones del IFA a evaluar que se emplearon en el estudio de permeabilidad. Un método validado de Caco-2 usado para las determinaciones de permeabilidad de IFAs debe emplear las condiciones establecidas durante la validación e incluir IFAs modelos de alta y moderada permeabilidad en el fluido donante junto con los IFAs a evaluar como estándares internos para demostrar la consistencia del método. La elección de estándares internos deberá basarse en la compatibilidad con el IFA en estudio, es decir: no deben mostrar ninguna interacción física, química o permeación relevante. La permeabilidad de los estándares internos puede determinarse luego de la evaluación del IFA en estudio en la misma monocapa o en las monocapas del mismo plato, cuando no es posible incluir el estándar interno en el mismo well de cultivo celular como en la evaluación de la prueba de permeabilidad de la droga.

Los valores de permeabilidad de los estándares internos deben ser consistentes entre las diferentes pruebas, incluyendo aquellos realizados durante la validación del método. Deben establecerse los criterios de aceptación para los estándares internos y el IFA modelo de eflujo.

Debe evaluarse la recuperación media del IFA y de los estándares internos al final del ensayo. Para recuperaciones <80%, debe evaluarse el balance de masas incluyendo las determinaciones de la cantidad residual de la droga en la monocapa de células y en el aparato de prueba.

La evaluación de la permeabilidad del IFA en estudio, para su clasificación por el SCB, se puede facilitar seleccionando un estándar interno de alta permeabilidad cuya permeabilidad sea muy cercana a los límites de la clase de permeabilidad moderada a alta. El IFA en estudio se considera altamente permeable cuando el valor de su permeabilidad es igual o mayoral al del estándar interno seleccionado de mayor permeabilidad.

La información para sustentar la alta permeabilidad de un IFA en estudio (promedio, desvío estándar, coeficiente de variación) debe incluir datos sobre la permeabilidad del IFA en estudio, los estándares internos, información sobre la estabilidad gastrointestinal *in vitro* y datos que demuestren el mecanismo de transporte pasivo.

Tabla 2. Ejemplos de IFAs modelo para la validación de los ensayos de permeabilidad.

Grupo	IFA
Permeabilidad alta (f_a≥85%)	Fenazona Cafeína Ketoprofeno Naproxeno Teofilina Metoprolol Propranolol Carbamazepina Fenitoína Disopiramida Minoxidil
Permeabilidad moderada (f_a= 50 - 84%)	Clorfeniramina Creatinina Terbutalina Hidroclorotiazida enalapril Furosemida Metformina Amilorida Atenolol Ranitidina
Permeabilidad baja (f_a<50%)	Famotidina Nadolol Sulpirida Lisinopril Aciclovir Foscarnet Manitol Clorotiazida Polietilenglicol 400 Enalaprilat
Permeabilidad cero	FITC-Dextrán Polietilenglicol 400 Amarillo de Lucifer Inulina Lactulosa
Sustratos de eflujo	Digoxina Paclitaxel Quinidina Vinblastina

ANEXO II: INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE LA EVALUACIÓN DE DIFERENCIAS DE EXCIPIENTES.

Figura 1. IFAs de la Clase I del SCB.

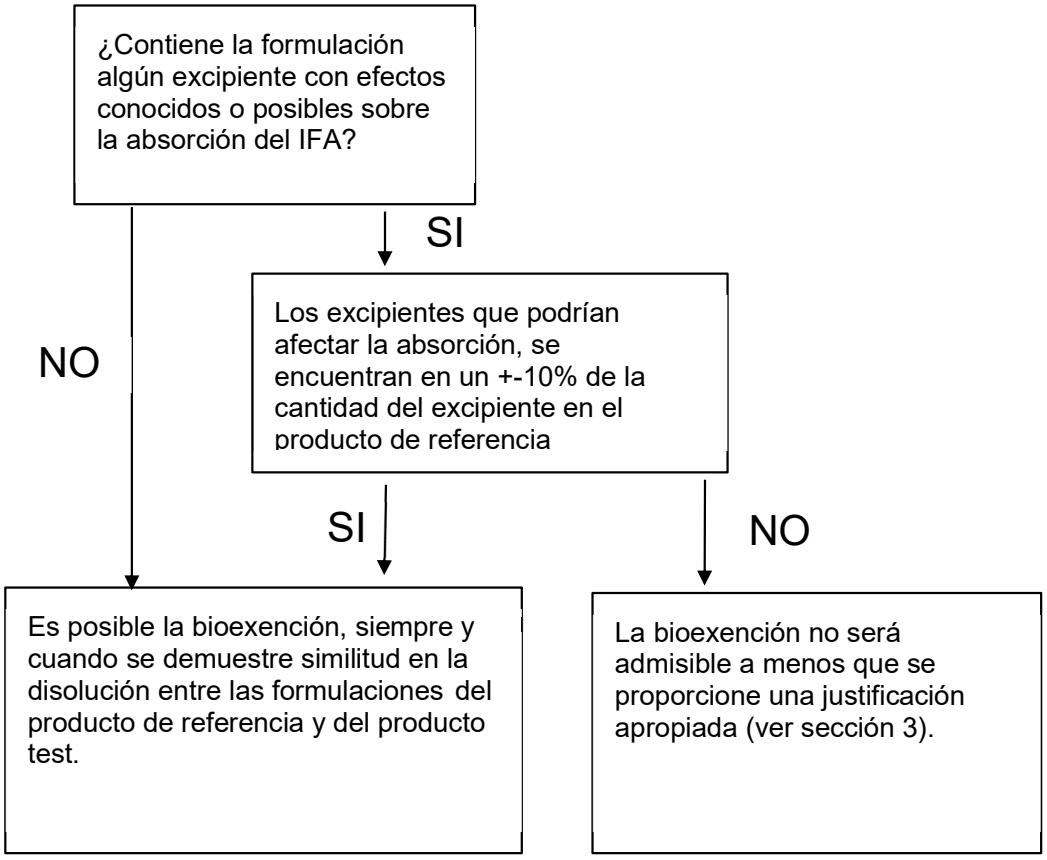
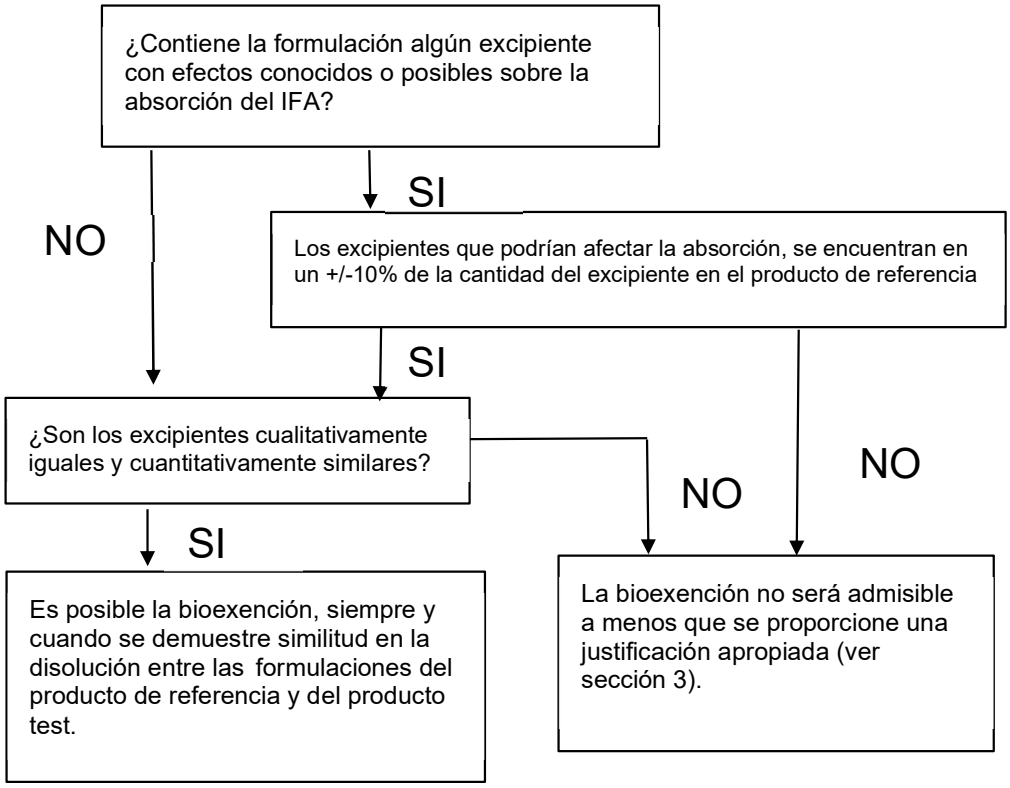


Figura 2. IFAs de la Clase III del SCB.



EJEMPLOS DE DIFERENCIAS ACEPTABLES EN EXCIPIENTES.

Ejemplo 1: Bioexención para la Clase I del SCB.

La formulación de la especialidad medicinal a evaluar es cualitativamente la misma que la del producto de referencia. Adicionalmente, contiene sorbitol, un excipiente con efectos conocidos o posibles sobre la absorción del IFA. La cantidad de sorbitol en la formulación a evaluar está dentro del rango permitido de 45 mg -55 mg basado en la cantidad de sorbitol en la formulación de referencia (es decir, 50mg ±10%).

Componentes	**Cantidad (mg) de referencia**	**Cantidad (mg) a evaluar**
IFA	100	100
celulosa microcristalina (excipiente de relleno)	100	95
Sorbitol (excipiente de relleno)	50	55
HPMC (ligante)	10	10
Talco (deslizante)	5	5
Total	265	265

Ejemplo 2: Bioexención para la Clase III del SCB.

La formulación a evaluar es cualitativamente la misma que la formulación de referencia. Adicionalmente, contiene sorbitol, un excipiente con efectos conocidos o posibles sobre la absorción del IFA. La cantidad de sorbitol en la formulación a evaluar está dentro del rango permitido de 9 mg -11 mg basado en la cantidad de sorbitol en la formulación de referencia (es decir, 10mg ±10%). Las diferencias en la cantidad de los otros excipientes están dentro del criterio establecido en la Tabla 1, sección 3.1.

Componentes	**Producto de Referencia**		**Producto a evaluar**		**Diferencia absoluta en %, relativa al peso del núcleo.**
	composición (mg)	**Proporción relativa al peso del núcleo (%P/P)**	**composición (mg)**	**Proporción relativa al peso del núcleo (%P/P)**	
IFA	100	49.3%	100	46.5%	–
Lactosa monohidrato (excipiente de relleno)	85	41.9%	97	45.1%	3.2%
Sorbitol (excipiente de relleno)	10	4.9%	9	4.2%	0.7%
Croscarmelosa sódica (desintegrante)	6	3.0%	7	3.3%	0.3%
estearato de Magnesio (lubricante)	2	1.0%	2	0.9%	0.1%
TOTAL	203	100%	215	100%	
Cambio Total					**4.3%**

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2026-108284768-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 6 de Noviembre de 2026

Referencia: ANEXO III

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.11.06 12:10:49 -03:00

LUIS EDUARDO FONTANA
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.11.06 12:10:50 -03:00