

Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo*

Y. Baena¹, L.F. Ponce D'León^{1,2}

¹ Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 25479, Bogotá, Colombia.

² Correo electrónico: lfponced@unal.edu.co

Recibido para evaluación: julio 12 de 2007

Aceptado para publicación: marzo 10 de 2008

RESUMEN

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), publicado por Gordon Amidon y cols. en 1995, se basa en un sólido fundamento científico para clasificar un fármaco considerando los parámetros de solubilidad y permeabilidad, factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción, y plantea como objetivo, la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución *in vitro*, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco. Actualmente la aplicación del SCB está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar intercambio de medicamentos, presentados en forma sólida de liberación inmediata, de administración peroral y al aseguramiento de que los cambios realizados durante el escalonamiento o en las formulaciones o procesos de éstos, una vez aprobados, no tengan incidencia en su comportamiento *in vivo*. La proyección de la aplicación del SCB se está dando hacia su implantación como herramienta en el desarrollo de nuevos fármacos, en el diseño y desarrollo de medicamentos y en la posibilidad de bioexenciones para los sistemas de liberación controlada.

Palabras clave: Bioexención, permeabilidad, solubilidad, disolución.

SUMMARY

The biopharmaceutic drug classification, the theoretical basis and its importance in the biowaiver studies

The Biopharmaceutics Classification System (BCS), published in 1995 by Gordon Amidon and coworkers, is proposed based on recognizing the underlying process

that is controlling the drug absorption rate and extent, namely, drug solubility and intestinal membrane permeability, classifying a drug according to this. Its objective is the possibility to set standards for *in vitro* drug dissolution testing methodology which will correlate with the *in vivo* process, avoiding human studies. The BCS can be used to classify drugs and set standards for scale-up and post-approval changes to show that the efficacy has not been altered, as well as standards for *in vitro/in vivo* correlation for bioequivalence studies, for solid oral immediate release products. About this, exists discusses for further potential applications of the BCS in the development of new drugs and drug products and in the possibility of biowaivers for controlled-release products.

Key words: Biowaiver, permeability, solubility, dissolution.

INTRODUCCIÓN

Una de las preocupaciones mundiales es garantizar el acceso de los medicamentos a la mayoría de la población, por lo que la elaboración de medicamentos “genéricos” cobra gran importancia en este contexto. Éstos deben demostrar su bioequivalencia con el comparador para poder asegurar su intercambio, y requieren para ello la realización de estudios en voluntarios sanos, lo que involucra un problema de tipo ético y un alto costo financiero asociado a ello (1). Estos costos se reflejan en el precio del medicamento, pues el paciente es quien finalmente los cubre. En este marco de referencia se inician numerosas investigaciones con el ánimo de encontrar alternativas efectivas a los estudios *in vivo*; así las cosas, aparece en 1995 un sólido fundamento científico, que establece la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reúna ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. Esta opción de realizar los estudios *in vitro* propone un camino más sencillo a la hora de efectuar los trámites de registros sanitarios, generando así una contribución en el campo regulatorio que garantiza la seguridad, calidad y eficacia del medicamento a un costo menor (2).

Es así como en 1995 la publicación de los fundamentos para la clasificación biofarmacéutica de fármacos, hecha por el doctor Gordon Amidon y cols. sienta las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (3), acogido y adaptado inicialmente por la FDA (4) y difundido actualmente en todo el mundo, y que aparece en el anexo 7 del informe 40 de la OMS (1). Este sistema se funda en el análisis del proceso de absorción, en el que factores inherentes a él, como la solubilidad (en este caso relativa a la dosis) y la permeabilidad intestinal, permiten clasificar un fármaco e involucrar un cambio de paradigma, al centrarse en este proceso y no en el plasma, como hasta el momento se había venido trabajando (5). Una vez clasificado el fármaco, es posible establecer si los ensayos de disolución *in vitro* pueden ser sustitutos de las pruebas *in vivo*, y pueden conseguirse en este

caso correlaciones entre parámetros relacionados con la respuesta farmacológica y aquellos inherentes al desempeño de la forma farmacéutica (6, 7).

Siendo el proceso de absorción el componente fundamental sobre el que se cimienta este sistema, es necesario considerar lo que le sucede al medicamento cuando es administrado por vía oral. Una vez ingerida la forma farmacéutica, el fármaco sufre diferentes procesos hasta llegar a disolverse en el fluido del tracto gastrointestinal (TGI) y posteriormente ser absorbido como se presenta en la Figura 1. El medicamento, en primer lugar, se desintegra en gránulos o agregados; a continuación estos gránulos se rompen y originan partículas individuales, en las cuales posteriormente entran en solución las del fármaco. Estando en solución, el fármaco está en posibilidad de ser absorbido, para lo que debe sufrir un proceso de permeación y posterior conducción hacia la sangre (3, 5, 8). La disolución representa el último paso de la liberación del fármaco a partir del sistema de entrega, estado que se requiere para que pueda ser absorbido y así ejerza su efecto farmacológico (la excepción serían aquellos fármacos que no requieren ser absorbidos por tener una acción local) (3). Cada uno de estos procesos involucra diferentes propiedades fisicoquímicas del fármaco que determinan la velocidad a la que estos eventos ocurren y por ende definen la velocidad de absorción. En el caso de la disolución, la solubilidad es la propiedad fundamental que la define, sin dejar de lado otros factores como la superficie y el coeficiente de difusión (8, 9). La permeación está determinada por el coeficiente de permeabilidad, el cual a su vez depende del coeficiente de reparto del principio activo. Sin embargo, no es el coeficiente de reparto una de las propiedades que permite la clasificación del fármaco, porque en términos generales, la permeabilidad refleja mejor el comportamiento *in vivo* ya que esta considera, además del coeficiente de reparto, al coeficiente de difusión y al espesor de la membrana (10).

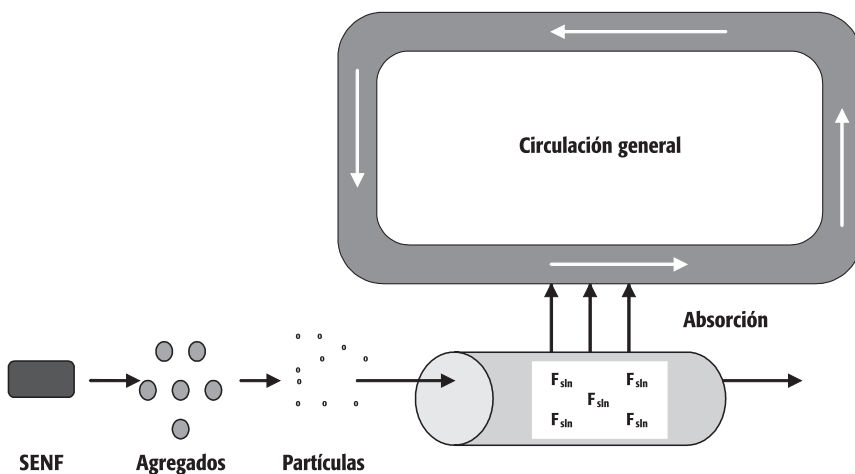


Figura 1. Movimiento del fármaco en el TGI.

El SCB es un marco científico para clasificar un fármaco considerando su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, y en combinación con la disolución del medicamento, considera los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida de un principio activo, a partir de formas farmacéuticas sólidas de administración oral (3). Para entender el papel que desempeña cada una de estas propiedades en el proceso de absorción y con objeto de desarrollar un modelo cuantitativo y predictivo de dicho proceso, a continuación se presenta la fundamentación relacionada con este tema.

FUNDAMENTACIÓN

La biodisponibilidad sistémica de un fármaco depende de la fracción absorbida y del metabolismo intestinal o hepático que pueda darse (5). Esta fracción absorbida corresponde a la cantidad de fármaco que pasa del lumen intestinal al torrente sanguíneo y que puede ser obtenida a partir de las concentraciones plasmáticas por diferentes métodos matemáticos como los de Wagner-Nelson, Loo-Riegelman y de deconvolución (11) o estimadas a partir de valores de permeabilidad (5,12). Este paso del fármaco del sitio de administración a la sangre involucra su absorción, definida a su vez por los procesos de disolución y permeación del mismo. Existen muchos factores del TGI que limitan tanto la velocidad de disolución de un fármaco como su velocidad de permeación. Esto es especialmente crítico para fármacos poco solubles en agua, para los cuales la solubilidad puede verse influida por variables como el volumen de los fluidos gastrointestinales, el pH y la presencia de sales biliares y alimentos. Incluso el vaciado gástrico y el tránsito gastrointestinal son aspectos importantes que se han de considerar al hablar de la absorción de fármacos (2).

Tratando de simplificar el ambiente complejo que constituye el TGI, Amidon y *cols.* realizaron estudios que soportan su análisis en uno de los pilares básicos de este sistema que es la Primera Ley de Fick (3, 5, 13):

$$J_w = P_{eff} * C_w \quad (E 1)$$

En la que:

J_w : Transporte de masa a través de la pared intestinal (masa / área * tiempo).

P_{eff} : Permeabilidad efectiva (distancia / tiempo).

C_w : Concentración del fármaco en la membrana (masa / volumen).

Esta ley refleja la velocidad de absorción de un fármaco en cada punto de la membrana intestinal, en condiciones de "sink" (de no saturabilidad).

Considerando la superficie total gastrointestinal:

$$\frac{dM}{dt} = \iint_A P_{eff} C_w dA \quad (E 2)$$

En la cual:

A = área superficial.

La doble integral representa la superficie total gastrointestinal.

Expresándolo en términos de cantidad absorbida (M) a tiempo t :

$$M(t) = \int_0^t \iint_A P_{eff} C_w dA dt \quad (E 3)$$

A partir de las Ecuaciones 1 y 2 se puede establecer el siguiente principio de biodisponibilidad (3):

“Si dos medicamentos, contienen el mismo fármaco y el mismo perfil de concentración a lo largo del tiempo, en la superficie de la membrana intestinal, se podrá decir que presentarán la misma velocidad de absorción y de cantidad de fármaco absorbido”.

El cual, además, implica que:

“Si dos medicamentos tienen el mismo perfil de disolución *in vivo*, en todas las condiciones lumbales, ellos presentarán la misma velocidad y cantidad de fármaco absorbido”.

Estos principios generales suponen que no hay otros componentes en la formulación que afecten la permeabilidad de la membrana o el tránsito intestinal, o ambos.

Con objeto de desarrollar un modelo más cuantitativo y predictivo para las velocidades de absorción de los fármacos, el doctor Amidon propuso modelos fundamentados en el análisis microscópico del flujo de la disolución y de la permeación que están ocurriendo en el intestino. Uno de los modelos más simples es aquel que considera un segmento de intestino con permeabilidad constante, con un movimiento de partículas suspendidas en el fluido intestinal, que sigue un flujo laminar, sin interacciones entre las moléculas y con una disolución que se da en el límite inferior del tamaño de partícula. Este planteamiento se representa por dos ecuaciones diferenciales: la Ecuación 4, que corresponde a la partícula, y la Ecuación 5, a la solución (3, 5, 14):

$$\frac{dr}{dz} = \frac{D\pi R^2(C_s - C_l)}{Q\rho r} \quad (\text{E } 4)$$

$$\frac{dC_l}{dz} = \frac{DN_o}{V} * \frac{4\pi R^2}{Q} r(C_s - C_l) - \frac{P_{eff}}{Q} \frac{2\pi R}{Q} C_l \quad (\text{E } 5)$$

A causa del gran número de variables involucradas, estas ecuaciones se pueden modificar efectuando algunos reemplazos y presentándolas en forma adimensional, para lo cual es necesario considerar las siguientes expresiones (5, 14).

$$C^* = C_l / C_s \quad (\text{E } 6)$$

$$z^* = z / L \quad (\text{E } 7)$$

$$z = \bar{v}^* t \quad (\text{E } 8)$$

$$r^* = r / r_o \quad (\text{E } 9)$$

$$t^* = t / t_{res} \quad (\text{E } 10)$$

$$t_{res} = L / \bar{v} \quad (\text{E } 11)$$

$$t_{dsln} = r_o^2 \rho / 2DC_s \quad (\text{E } 12)$$

$$t_{abs} = R / P_{eff} \quad (\text{E } 13)$$

$$t_{res} = V / Q = \pi R^2 L / Q \quad (\text{E } 14)$$

En las cuales:

L = longitud total del tubo; z = elemento de longitud del tubo considerado; R = radio del tubo; Q = velocidad de flujo del fluido; D = coeficiente de difusión del fármaco; C_l = concentración del fármaco en el lumen; C_s = solubilidad del fármaco; r_o = radio inicial de la partícula del fármaco; r = radio de la partícula del fármaco en cualquier momento t ; t = tiempo del ensayo; t_{res} = tiempo de residencia en el tubo; ρ = densidad del fármaco; P_{eff} = permeabilidad efectiva y V = volumen del tubo.

Realizando los reemplazos correspondientes con las expresiones anteriores en las Ecuaciones 4 y 5 y haciendo las simplificaciones posteriores, se llega a plantear que (5, 14):

$$dr^* / dt^* = - \left(Dn / 2 \right)^{1-C^*} / r^* \quad (\text{E } 15)$$

$$dC^* / dt^* = \frac{3}{2} DoDnr^* (1 - C^*) - 2AnC^* \quad (\text{E } 16)$$

Estas ecuaciones involucran tres parámetros adimensionales: el número de absorción (An), el número de disolución (Dn) y el número de Dosis (Do), que en conjunto son útiles para predecir la fracción de la dosis absorbida. Cada parámetro se define de la siguiente manera (1, 3, 4, 5, 14):

NÚMERO DE DOSIS

$$Do = \frac{M_o / V_o}{C_s} \quad (E 17)$$

En la cual:

M_o = Dosis, V_o = Volumen tomado para ingerir el medicamento (250 mL es el establecido).

Número de disolución

$$Dn = \frac{2DC_s * t_{res}}{r_o^2 \rho} = \frac{t_{res}}{t_{ds \ln}} \quad (E 18)$$

Número de absorción:

$$An = \frac{P_{eff} * t_{res}}{R} = \frac{t_{res}}{t_{abs}} \quad (E 19)$$

La Ecuación 16 plantea la relación existente entre los números adimensionales y la variación de la concentración del fármaco con el tiempo en la superficie de la membrana intestinal, y permite soportar los principios de biodisponibilidad mencionados. Estos parámetros adimensionales a su vez involucran la solubilidad y la permeabilidad como los factores fundamentales de los que depende la absorción del fármaco.

Para ilustrar la aplicación de estos parámetros, se muestra a continuación la Tabla 1, que presenta los datos de dosis, solubilidad, número de dosis y número de disolución estimados para algunos fármacos. Dos ejemplos clásicos de principios activos pobremente solubles en agua son la digoxina y la griseofulvina, que al tener solubilidades parecidas (0,015 mg/mL y 0,024 mg/mL, respectivamente), permitirían suponer que tendrían una magnitud de absorción similar. Sin embargo, las dosis normalmente administradas son diferentes; por consiguiente, el volumen que se requiere para tenerlas disueltas para cada uno de los fármacos es distinta (aproximadamente 20 mL para la digoxina y 33,333 L para la griseofulvina), lo cual hace que el número

de dosis difiera entre ellos (133 para la griseofulvina y 0,08 para la digoxina), lo que estaría indicando que la fracción de dosis absorbida sería mayor para la digoxina que para la griseofulvina (2, 3, 5).

Tabla 1. Parámetros calculados para algunos fármacos.

Fármaco	Dosis (mg)	C _s ^{min} (mg/mL) ^a	V _{sol} (mL) ^b	Do ^c	Dn ^d
Piroxicam	20	0,007	2,857	11,4	0,15
Gliburida	20	<0,100	133,00	>0,80	0,78
Cimetidina	800	6,000	556,00	0,53	129
Hidroclorotiazida	500	0,786	636,00	2,54	17,0
Digoxina	0,5	0,024	20,800	0,08	0,52
Griseofulvina	500	0,015	33333	133	0,32
Carbamazepina	200	0,260	769,00	3,08	5,61

^a Las solubilidades fisiológicas mínimas fueron determinadas en el rango de pH fisiológico (1-8) y a 37 °C.

^b Volumen de solvente necesario para disolver completamente la dosis a la mínima solubilidad fisiológica.

^c Do=Dosis / vo / C_s^{min}. V_o = 250 mL.

^d Se supone r_o=25 μm, D=5*10⁻⁶ cm²/seg, ρ=1,2 g/cm³, t_{res}=180 min.

La fracción de dosis absorbida es totalmente dependiente de la concentración de fármaco que se encuentre disuelta en la membrana intestinal y obviamente de su facilidad de permear a través de ella. Por tanto, el máximo flujo presentado por un fármaco de gran permeabilidad para atravesar la membrana es definido por la Primera Ley de Fick, considerando el valor de la solubilidad (3, 5):

$$J^{MAX} = P_{eff} C_s \quad (E 20)$$

Dado que la determinación de los números adimensionales permite predecir la fracción absorbida de un fármaco, la máxima fracción que podría llegar a obtenerse se podría calcular aplicando la Ecuación 21 (3, 5):

$$F = \frac{2An}{Do} \quad (E 21)$$

Esta ecuación sugiere que no existe dependencia de la fracción absorbida con el número de disolución, puesto que aplicando lo planteado en la Ecuación 20, la disolución no variaría al estar en la zona de máxima concentración posible de fármaco, es decir, su solubilidad.

Basados en la zona límite presentada en la Ecuación 21, la solubilidad (implícita en el número de dosis) y la permeabilidad (involucrada en el número de absorción), definen la máxima fracción absorbida de un fármaco, y constituyen el fundamento del SCB (3, 5).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

De acuerdo con el SCB, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad, como se presenta en la Tabla 2 (3).

Tabla 2. Clasificación de los fármacos de acuerdo con el SCB.

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Según sea la solubilidad o la permeabilidad del fármaco el factor limitante, se define cuál de ellas determina el proceso de absorción, lo cual permite relacionar la clasificación del fármaco con la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* (CIVIV) (15).

Al momento de realizar la clasificación se deben conocer los límites a los que se hace referencia en cada uno de los casos, tanto para la solubilidad como para la permeabilidad y que se encuentran establecidos en las guías de la FDA y en el anexo 7 del informe 40 de la OMS (1, 4):

- Solubilidad: se considera de alta solubilidad, cuando el fármaco en su mayor dosis (recomendada por la OMS o disponible en el mercado como forma sólida oral) es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1,2 - 7,5, según la FDA, y de 1,2 - 6,8, según la OMS.
- Permeabilidad: se clasifica como altamente permeable, si la cantidad absorbida en humanos es mayor al 85%, según la OMS, y 90%, según la FDA.

Es posible determinar la solubilidad por el método clásico (16) en el rango de pH establecido y a la temperatura de 37 °C. La permeabilidad se puede conocer a partir de la fracción absorbida, obtenida mediante parámetros farmacocinéticos *in vivo* en humanos, mediante estudios de perfusión en humanos o en animales (*in situ* o *ex vivo*) (5, 17), y evaluándola en cultivos celulares (Caco-2) (18), en membranas artificiales (19, 20) o mediante predicción *in silico* (5, 21). Los últimos dos métodos son objeto de varias investigaciones en los últimos años para evaluar su posible empleo futuro como métodos predictivos, por lo que aún se encuentran en fase de estudio.

Una vez clasificado el fármaco de acuerdo con estas propiedades, se evalúa la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del comportamiento *in vivo* del medicamento, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones requeridas, lo cual se ilustra en la Tabla 3.

Tabla 3. Correlaciones *in vitro-in vivo* esperadas para productos de liberación inmediata, sobre la base de la clasificación biofarmacéutica (3).

Clase	Correlación CIVIV esperada
I	CIVIV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada* o puede no existir.
II	Se espera CIVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad <i>in vivo</i> , exceptuando los casos en que la dosis sea muy elevada.
III	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y la CIVIV limitada* o no por la etapa de disolución.
IV	La CIVIV es limitada*, o simplemente puede no existir.

* Una correlación limitada significa que la velocidad de disolución, mientras no esté controlada, puede ser similar a la velocidad de absorción y el grado de la correlación dependerá de las velocidades relativas.

Solamente cuando el proceso de absorción está limitado por la velocidad de disolución se pueden obtener correlaciones *in vitro-in vivo*. El objetivo final del SCB es tener la posibilidad de utilizar estas correlaciones para predecir el comportamiento de medicamentos de liberación inmediata de administración peroral (22, 23).

Con el fin de explicar la Tabla 2, es necesario aclarar los límites definidos para la disolución, y los establecidos para la solubilidad, la permeabilidad y los tipos de CIVIV existentes.

- Medicamento de disolución muy rápida: se considera como tal, cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 15 min, a pH 1,2, 4,5 y 6,8, en las condiciones establecidas (1).
- Medicamento de disolución rápida: se considera tal, si no menos del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se ha disuelto en 30 min, a pH 1,2, 4,5 y 6,8, en las condiciones establecidas (1).

Las CIVIV se definen como un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una característica *in vitro* de la forma de dosificación y una variable respuesta *in vivo*. La característica *in vitro* más utilizada es la fracción disuelta (F_d) a un determinado tiempo, y la variable respuesta *in vivo* es la fracción absorbida (F_a) al mismo tiempo. Se han definido tres niveles diferentes de correlación: A, B y C (6, 11).

Correlación nivel A

Representa una relación punto a punto entre la disolución *in vitro* y la fracción absorbida *in vivo* (F_a Vs. F_d). En general las correlaciones son lineales pero las no lineales, aunque menos habituales, también pueden ser apropiadas. Cualquiera que sea el método utilizado para establecer un nivel A, el modelo debe predecir los niveles plasmáticos a partir de los datos *in vitro*. Esta correlación es la que brinda mayor información en comparación con las demás, y es la única posible de emplear para predecir el comportamiento de un fármaco *in vivo* a partir de los estudios de disolución *in vitro*.

Correlación nivel B

Utiliza la teoría de análisis de los momentos estadísticos. El tiempo medio de disolución *in vitro* (TMD) se compara, por ejemplo, con el tiempo medio de residencia *in vivo* (TMR). En este tipo de correlación, como en la de nivel A, se utilizan todos los datos, pero en este caso no se considera una correlación punto a punto. La correlación de nivel B no es única, porque diferentes curvas *in vivo* pueden producir valores similares de TMR.

Correlación nivel C

Establece la relación entre un parámetro de disolución *in vitro* y uno farmacocinético (ABC, C_{max}, T_{max}) para cada velocidad de disolución. Este tipo de correlación no refleja la forma completa de la curva plasmática.

Tanto las correlaciones de nivel B como las de nivel C se emplean en el campo de diseño de medicamentos como herramientas útiles para mejorar formulaciones.

La relación existente entre la clasificación dada al fármaco y la posibilidad de tener CIVIV se explica de la siguiente manera para cada caso (3):

1. Clase I. Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad

En este caso el principio activo se absorbe bien y el paso limitante de la velocidad de absorción es la velocidad de disolución o el vaciamiento gástrico, si la disolución es muy rápida. Controlando la velocidad de disolución es posible obtener CIVIV de nivel A. Para formas farmacéuticas de liberación inmediata que se disuelven muy rápidamente, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad del vaciamiento gástrico y en este caso no se espera que se presente correlación con la velocidad de disolución.

2. Clase II. Fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad

En esta clase la velocidad de absorción es mayor que la de disolución, y es ésta la que controla la velocidad de absorción *in vivo* (con excepción de medicamentos con dosis muy elevadas). Para este grupo de fármacos, la absorción normalmente es más

baja que para los de la clase I. Ya que los cambios de los contenidos lumbales y de las membranas a lo largo del intestino y a que mayor porción de éste se encuentra expuesto al fármaco, el perfil de disolución determina el perfil de concentración a lo largo del intestino, durante un tiempo mucho mayor. Por tanto, el proceso de absorción ocurre durante un tiempo más prolongado. Los perfiles obtenidos son más dependientes del tipo de formulación que se tenga y de las condiciones *in vivo*, por lo que estos factores son incidentes a la hora de obtener una buena correlación. Para los medicamentos con esta clase de fármacos es posible obtener CIVIV lineales de nivel A, con medios biorrelevantes.

3. Clase III. Fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad

Para este tipo de principios activos, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción. En este caso, tanto la velocidad como la cantidad absorbida del fármaco pueden ser muy variables, pero si la disolución es rápida esta fluctuación se deberá a la variabilidad en el TGI, los contenidos lumbales y a la permeabilidad de la membrana, más que a factores dependientes de la forma farmacéutica. Es posible obtener CIVIV, según la velocidad de disolución.

4. Clase IV. Fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad

Los principios activos pertenecientes a esta clase presentan problemas significativos para una liberación oral efectiva. Difícilmente se pueden obtener CIVIV.

Considerando lo explicado, finalmente es importante definir cuándo un fármaco formulado en una forma farmacéutica de liberación inmediata, de administración peroral, puede ser eximido de los estudios *in vivo* (bioexención). Esto es deseable, por ejemplo, cuando se quiere establecer una bioequivalencia o cuando se quiere demostrar que algún cambio realizado a la formulación o al proceso de manufactura no tiene marcada incidencia en la biodisponibilidad, evaluada inicialmente *in vivo* (17).

Al clasificar un fármaco en el SCB, se tiene la posibilidad de acceder a una bioexención, de acuerdo con su clasificación. Actualmente, según lo establecido en el anexo 7 del informe 40 de la OMS, se puede solicitar bioexención en los siguientes casos (1):

- Fármacos clasificados en la categoría 1.
- Fármacos clasificados en la categoría 2: para aquellos que son ácidos débiles, que requieran 250 mL o menos para disolver la dosis a pH 6,8, el medicamento debe ser de disolución rápida y los perfiles de disolución entre el comparador y el comparado, muy similares en el rango de pH establecido.
- Fármacos clasificados en la categoría 3, siempre y cuando la velocidad de disolución del medicamento (tanto el comparado como el comparador) sea muy rápida.

En el inicio del SCB solamente podían ser eximidos de estudios *in vivo* los fármacos incluidos en la clase 1 (17). Hoy día, después de numerosas discusiones científicas y publicaciones realizadas respecto al tema (24), la bioexención se ha ampliado a las categorías explicadas anteriormente.

CONCLUSIONES

El SCB se funda en un sólido marco científico, que en los últimos diez años ha cambiado el paradigma que se tenía respecto a la biodisponibilidad de fármacos, trasladando la mirada desde la cuantificación del fármaco que aparece en el torrente sanguíneo al proceso ocurrido para que éste sea absorbido (5, 17). Este cambio de enfoque exige considerar la solubilidad y la permeabilidad como los factores determinantes de este proceso de absorción para así poder extrapolar, en algunos casos, ensayos realizados *in vitro* a comportamientos *in vivo*, los cuales se consolidan como una herramienta de predicción muy útil que permite disminuir la experimentación en seres humanos, lo cual incide directamente en los costos asociados a un producto, contribuye a facilitar los trámites de registros sanitarios de medicamentos y garantiza la seguridad y eficacia de éstos. La investigación en el tema ha proliferado notablemente en los últimos años, lo que soportará futuras aplicaciones del sistema a otro tipo de medicamentos, como son los de liberación controlada, a otros campos diferentes de los de interés en el ámbito regulatorio (bioequivalencia, cambios en el proceso o formulación del medicamento después de estar registrado), como son el desarrollo de nuevos fármacos, y en las etapas iniciales del diseño de un medicamento (15, 25).

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Who Technical Report Series, fortieth report, Geneva, Annex 7, 2006, pp. 358-413.
2. R. Lobenberg y G. L. Amidon, Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 3-12 (2000).
3. G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah y J. R. Crison, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability, *Pharm. Res.*, **12** (3), 413-420 (1995).
4. U. S. Department of Health and Human Services, "FDA Guidance for industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification Sys-

- tem", Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, U.S.A. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.htm>, 2000.
5. M. Bermejo y G. L. Amidon, "Modern Biopharmaceutics", 6th version, TSRL inc., Michigan, U.S.A., 2003, Predicting Fa module.
 6. The United States Pharmacopeial Convention, Farmacopea de los Estados Unidos de América 29/ Formulario Nacional 24, Edición Anual en Español, Rockville, Md., 2005, pp. 3191-3193.
 7. J. B. Dressman, G. L. Amidon, C. Reppas y V. P. Shah, Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms, *Pharm. Res.*, **15** (1), 11-22 (1998).
 8. M. Ashford, Bioavailability-physicochemical and dosage form factors, en: "Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design", editado por M. E. Aulton, Churchill Livingstone, España, 2002, pp. 234-252.
 9. P. J. Sinko, "Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences", Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2006, pp. 337-354.
 10. A. Avdeef, "Absorption and Drug Development. Solubility, Permeability and Charge State", editado por John Wiley & Sons, Inc, Wiley-Interscience, EE.UU., 2003, pp. 7-11.
 11. N. Sirisuth y N. D. Eddington, In-Vitro-in-Vivo Correlation Definitions and Regulatory Guidance, *International Journal of Generic Drugs*, URL: <http://www.locumusa.com>
 12. L. X. Yu y G. L. Amidon, A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption, *Int. J. Pharm.*, **186**, 119-125 (1999).
 13. P. J. Sinko, G. D. Leesman y G. L. Amidon, Predicting Fraction Dose Absorbed in Humans Using a Macroscopic Mass Balance Approach, *Pharm. Res.*, **8** (8), 979-988 (1991).
 14. D. Oh, R. L. Curl y G. L. Amidon, Estimating the Fraction Dose Absorbed from Suspensions of Poorly Soluble Compounds in Humans: A Mathematical Model, *Pharm. Res.*, **10** (2), 264-270 (1993).
 15. E. Lipka y G. L. Amidon, Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems, *J. Control. Rel.*, **62**, 41-49 (1999).
 16. Y. Baena, J. A. Pinzón, H. J. Barbosa y F. Martínez, Temperature-Dependence of the Solubility of Some Acetanilide Derivatives in Several Organic and Aqueous Solvents, *Physics and Chemistry of Liquids*, **42** (6), 603-613 (2004).

17. M. Lindenberg, S. Kopp y J. Dressman, 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.*, **58**, 265-278 (2004).
18. P. Artursson, K. Palm y K. Luthman, Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **46**, 27-43 (2001).
19. M. Kansy, F. Senner y K. Gubernator, Physicochemical High Throughput Screening: Parallel Artificial Membrane Permeation Assay in the Description of Passive Absorption Processes, *J. Med. Chem.*, **41** (7), 1007-1010 (1998).
20. G. Corti, F. Maestrelli, M. Cirri, S. Furlanetto y P. Mura, Development and evaluation of an in vitro method for prediction of human drug absorption I. Assessment of artificial membrane composition, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **27**, 346-353 (2006).
21. A. Mälkiä, L. Murtomäki, A. Urtti y K. I. Kontturi, Drug permeation in biomembranes In vitro and in silico prediction and influence of physicochemical properties, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **23**, 13-47 (2004).
22. B. Abrahamsson y H. Lennernas, "Application of the Biopharmaceutic Classification System Now and in the Future", en: *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability, Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, editado por H.V. Waterbeemd, H. Lennernas y P. Artursson, Wiley-vch, Germany, 2003, Volumen 18, pp. 520-521.
23. J. E. Polli, J. R. Crison y G. L. Amidon, Novel Approach to the Analysis of *in Vitro-in Vivo* Relationships, *J. Pharm. Sci.*, **85** (7), 753-760 (1996).
24. J. E. Polli, L. X. Yu, J. A. Cook, G. L. Amidon, R. T. Borchardt, B. A. Burnside, P. S. Burton, M. Chen, D. P. Conner, P. J. Faustino, A. A. Hawi, A. S. Hussain, H. N. Joshi, G. Kwei, V. H. L. Lee, L. J. Lesko, R. A. Lipper, A. E. Loper, S. G. Nerurkar, J. W. Polli, D. R. Sanvordeker, R. Taneja, R. S. Uppoor, C. S. Vattikonda, I. Wilding y G. Zhang, Summary Workshop Report: Biopharmaceutics Classification System - Implementation Challenges and Extension Opportunities, *J. Pharm. Sci.*, **93** (6), 1375-1381 (2004).
25. J. Dressman, J. Butler, J. Hempenstall y C. Reppas, The BCS: Where do we go from here?, *Pharmaceutical Technology*, julio, 68-76 (2001).