



GUÍA DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Edición 2016



CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	3
2. ALCANCE	3
3. LINEAMIENTOS REGULATORIOS	3
4. INTRODUCCIÓN	3
5. REQUERIMIENTOS	4
6. ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD.....	5
7. BIBLIOGRAFÍA.....	8

GUÍA DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA

1. OBJETIVO

Establecer los criterios para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos sólidos y suspensiones orales de liberación modificada

2. ALCANCE

Aplica a los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos sólidos orales de liberación modificada, que serán sometidos ante la COFEPRIS.

Para la aplicación de los presentes lineamientos se entenderá Liberación Modificada a toda aquella formulación que no sea de liberación inmediata.

3. LINEAMIENTOS REGULATORIOS

Corresponde a los Terceros Autorizados la aplicación de estos lineamientos para la realización de estudios de intercambiabilidad de medicamentos de liberación modificada, administrados por vía oral.

Los Terceros Autorizados que realicen estas pruebas deben cumplir con los requisitos aplicables de la NOM-177 vigente y apegarse a lo dispuesto en la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Buenas Prácticas Clínicas (ICH) y demás disposiciones aplicables.

La evaluación de la conformidad en la realización de las pruebas de Intercambiabilidad corresponde a la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

4. INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas de liberación modificada son formulaciones en las que la velocidad y/o el sitio de liberación del fármaco, difiere de la forma de liberación inmediata administrada por la misma vía.

En la actualidad no existe una armonización con respecto a la terminología utilizada para describir a los diferentes sistemas de liberación modificada. Sin embargo, de manera general podría emplearse la siguiente clasificación de manera enunciativa y no limitativa:

Liberación retardada: Condición en la que la formulación permite retrasar la liberación del o los ingredientes activos. Las formas farmacéuticas de liberación retardada incluyen preparaciones gastroresistentes (FEUM).

La liberación del fármaco se lleva a cabo una vez que transcurre un periodo determinado después de la administración del medicamento, momento en el cual la liberación subsecuente es similar a la de una forma farmacéutica de liberación inmediata, iniciando así el proceso de absorción correspondiente.

Estas formas farmacéuticas solo exhiben un retraso en las concentraciones plasmáticas cuantificables del fármaco o su metabolito y no prolongan el efecto terapéutico. Generalmente, las formulaciones utilizan recubrimiento (p.ej., cubierta entérica o pH dependiente) que tienen el propósito de demorar la liberación del fármaco hasta que la forma farmacéutica llegue al sitio de absorción donde el pH permita la liberación del o los fármacos.

Liberación prolongada: Una forma farmacéutica formulada para lograr que el ingrediente activo se encuentre biodisponible en un periodo de tiempo mayor después de su administración.

La racionalidad en el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada se basa en la necesidad clínica de mejorar el apego del paciente a un tratamiento específico, mantener un efecto clínico del medicamento por más tiempo, reducir la frecuencia de administración, disminuir los eventos adversos y evitar las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas que se producen con la administración tradicional en varias dosis. Dentro de los sistemas de liberación prolongada se encuentran:

- Liberación sostenida
- Liberación extendida
- Liberación controlada
- Liberación repetida

5. REQUERIMIENTOS

Las pruebas de intercambiabilidad se deben realizar con un lote de producción elaborado de acuerdo con la NOM-059-SSA vigente, o su equivalente internacional.

El medicamento de referencia será el indicado por la autoridad sanitaria competente y deberá ser adquirido por el patrocinador o por el Tercero Autorizado, contenido en su envase original y con copia de la factura de compra.

Los medicamentos de prueba y de referencia deben tener una fecha de caducidad vigente durante la etapa clínica del estudio.

Los medicamentos de prueba y de referencia deben contar con un certificado de análisis en el que se señalen las pruebas de control de calidad realizadas, ya sea proporcionado por el patrocinador o por un laboratorio de prueba, Tercero Autorizado.

Las pruebas de control de calidad de los medicamentos de prueba y de referencia, deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, farmacopeas reconocidas internacionalmente o empleando métodos validados.

El número de sujetos de investigación evaluables no debe ser menor a 12 y se debe justificar previamente en el protocolo.

Para las formas farmacéuticas orales de liberación modificada que contengan fármacos que tengan una solubilidad más alta en soluciones alcohólicas comparadas con agua, la autoridad podrá solicitar la realización de estudios in vitro para evaluar la liberación del ingrediente activo en diferentes concentraciones de alcohol (bajas o altas) a un tiempo determinado conforme a los procedimientos que serán publicados en la página de COFEPRIS.

6. ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD

La intercambiabilidad deberá demostrarse comparando la forma farmacéutica de prueba con la referencia que determine la autoridad sanitaria.

La comparación del perfil farmacocinético entre una formulación de liberación modificada vs inmediata se considerarán como exploratorios.

Los estudios de bioequivalencia para los medicamentos orales de liberación modificada están diseñados para demostrar que:

- La formulación posee las propiedades de liberación modificada que se le atribuyen.
- La formulación de prueba y referencia son intercambiables después de ser administradas en dosis única o en dosis múltiple (en estado estacionario), según aplique.
- El efecto que ejercen los alimentos sobre ambas formulaciones (prueba y referencia) es semejante.

Las recomendaciones generales con respecto al diseño del estudio, conducción, evaluación y reporte de estudios de bioequivalencia establecidos en la NOM-177 vigente, son aplicables también para los medicamentos de liberación modificada, con las siguientes particularidades:

Estudios requeridos para demostrar bioequivalencia de formulaciones de liberación modificada para administración oral:

- a) Estudio de dosis única en ayuno comparando el medicamento de prueba y referencia.

- b) Estudio de dosis única con alimentos, comparando el medicamento de prueba y el de referencia.

Recomendaciones para la realización de los estudios de bioequivalencia para las formulaciones de liberación modificada.

Estudios en dosis única

Los estudios en dosis única pueden ser realizados eligiendo uno de los siguientes esquemas:

- 1) Dos estudios en diseño cruzado, ambos con dos periodos y dos secuencias de administración del medicamento de prueba y referencia. Un estudio deberá ser realizado en condiciones de ayuno y el otro después de la ingesta de alimentos a un tiempo específico antes de la administración del tratamiento.
- 2) Un estudio en diseño cruzado, con cuatro periodos, con cuatro secuencias para cuatro tratamientos. Tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia deberán ser evaluados en condiciones de ayuno y después de la ingesta de alimentos a un tiempo específico antes de la administración del tratamiento.

Estudios con alimentos

Con el fin de evaluar el efecto de los alimentos sobre el comportamiento de una formulación de liberación modificada, se deberá administrar el medicamento con 250 mL de agua, 30 minutos después de la ingesta de la siguiente dieta que deberá tener un alto contenido en lípidos (aproximadamente el 50 por ciento del contenido calórico total del alimento) y alto en calorías (aproximadamente 800 a 1000 kcal), la cual deberá derivar en aproximadamente 150, 250 y 500-600 kcal de proteínas, carbohidratos y lípidos, respectivamente. La composición del alimento deberá estar descrita en el protocolo clínico con respecto al contenido de proteínas, carbohidratos y lípidos, especificado en gramos, calorías y contenido calórico relativo (%). Si la composición de los alimentos difiere de lo descrito anteriormente, se deberá justificar científicamente.

Parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos que deben ser analizados en función del tipo de liberación y características del estudio son los siguientes:

Parámetros farmacocinéticos	
	Estudio dosis única en ayuno o alimentos
Medicamentos liberación modificada	$T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}^{(1)}$, ABC extrapolada, K_e , $t_{1/2}$ y TMR

(1) Un ABC truncada a 72 horas (ABC_{0-72}) no es aceptable por principio para la evaluación de la bioequivalencia entre medicamentos de liberación modificada de interés para la presente guía, por lo que su uso deberá ser justificado científicamente.

Evaluación estadística y criterios de aceptación

El criterio para dictaminar bioequivalencia entre los medicamentos de prueba y de referencia para formulaciones de liberación modificada, son los intervalos de confianza (IC) al 90% del cociente de medias geométricas (prueba/referencia) para los parámetros farmacocinéticos de interés después de ser transformados a su logaritmo, los cuales se deben encontrar entre 80 y 125%, con base en la tabla que se muestra a continuación:

Parámetros farmacocinéticos para dictaminar bioequivalencia entre medicamentos de liberación modificada	
	Estudio dosis única en ayuno o alimentos
Medicamentos de liberación modificada	$C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$

Para dictaminar intercambiabilidad será necesario que ambos estudios (bajo condiciones de ayuno y con alimentos) concluyan bioequivalencia.

Para fármacos con alta variabilidad intrasujeto demostrada y que no presenten un margen terapéutico estrecho, el criterio de aceptación para el IC al 90% para el parámetro de $C_{m\acute{a}x}$ podrá ampliarse previa justificación científica de la variabilidad intrasujeto en el protocolo clínico del estudio.

La justificación de la alta variabilidad intrasujeto puede ser obtenida a partir de la literatura científica o de resultados de estudios realizados por un tercero autorizado, en población mexicana.

La ampliación del criterio de aceptación para el parámetro de C_{\max} también es posible.

Exenciones del estudio de Bioequivalencia

En el caso de que existan varias concentraciones para un medicamento de liberación modificada (no aplica para suspensiones), los estudios de bioequivalencia pueden ser realizados con la concentración más alta o alguna concentración menor si la seguridad de los voluntarios se encuentra comprometida y los resultados pueden ser extrapolables para las otras concentraciones. El medicamento de prueba deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- a) Existe proporcionalidad en el contenido del (os) fármaco(s) y aditivo(s) en la fórmula cualitativa con respecto al medicamento que fue declarado bioequivalente (por ejemplo formas de dosificación en gránulos o comprimidos).
- b) Las concentraciones a exentar deberán tener el mismo proceso de fabricación, misma procedencia de activo y excipientes que la concentración con la que se demostró bioequivalencia.
- c) Las concentraciones a exentar deben encontrarse dentro del intervalo de dosis donde el (los) fármaco (s) han demostrado farmacocinética lineal.
- d) El perfil de disolución es similar entre el medicamento bioequivalente y el medicamento con la(s) concentración(es) a exentar, mismo que deberá ser realizado por un Tercero Autorizado.
- e) Que el (los) fármaco(s) no se considere de estrecho margen terapéutico o dosis crítica.

Para cualquier propuesta alternativa a los lineamientos establecidos en la presenta guía, se deberá sustentar científicamente en el protocolo del estudio clínico de intercambiabilidad para que pueda ser evaluado por COFEPRIS.

7. BIBLIOGRAFÍA

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), EMA. February 2013.

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms

(EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), EMA. November 2014

Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — 2 General Considerations.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

Guía para la denominación de los productos farmacéuticos en Chile.

http://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA_TECNICA_PARA_LA_DENOMINACION_DE_PF.pdf.

Extended release formulation BCS Class I Drugs. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Volume 4, Issue 04, 1676-1688. 30 March 2015.

Mamidala, R. K., Ramana, V., Sandeep, G., Lingam, M., Gannu, R., & Yamsani, M. R. (2009). Factors influencing the design and performance of oral sustained/controlled release dosage form. International journal of pharmaceutical science and nanotechnology, 2(3), 583-594.

Formas farmacéuticas de liberación prolongada y estereoisómeros. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Volumen 13, N° 1 Febrero 2005.

Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. Guidance for Industry. Diciembre 2002

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126833.pdf>.

Galgatte UC, Jamdade VR, Aute PP, Chaudhari PD. Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada. Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ. 2014;22(5):391-402. doi:10.1016/j.jsps. Mayo 2013.

Ummadi, S., Shrivani, B., Rao, N. R., Reddy, M. S., & Sanjeev, B. (2013). Overview on controlled release dosage form. *System*, 7, 8. Junio 2013.