

***Aspectos técnicos y legales de la
Bioequivalencia en Colombia***

***Bio-exenciones basadas en el
Sistema de Clasificación
Biofarmacéutico***

Bogotá, 11 de agosto de 2016

*Dr. Alfredo García Arieta
Jefe de Servicio de Farmacocinética y Genéricos
División de Farmacología y Evaluación Clínica
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*

AVISO

Esta presentación representa únicamente la opinión personal del autor y, por tanto, no representa necesariamente la política o recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

El sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS)

- Clasifica los fármacos a través de:
 - Su **solubilidad** y
 - su **permeabilidad**
- Identificar los productos que conteniendo algunos de estos fármacos no tendrán problemas para demostrar bioequivalencia a través de:
 - Sus perfiles de **disolución**
 - Tras evaluar **los excipientes**

Biopharmaceutics Classification System (BCS)

- Publicado en 1995
- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR.
- A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability
- Pharm Res. 1995 Mar;12(3):413-20.

Solubilidad y permeabilidad para clasificar los fármacos

Solubilidad	Permeabilidad	Clase del SCB
Alta	Alta	I (ej. propranolol)
Baja	Alta	II (ej. glibenclamida)
Alta	Baja	III (ej. atenolol)
Baja	Baja	IV (ej. acetazolamida)

Utilidad

- Propósito de las bio-exenciones:
 - Evitar los estudios de bioequivalencia (BE) innecesarios
 - Disolución in vitro subrogado de BE *in vivo*
- Justificación:
 - Los datos de disolución in vitro garantizan la BE in vivo
 - Siempre que no haya excipientes problemáticos
 - No porque exista un IVIVC, sino porque son más discriminadores
 - Si los perfiles son distintos puede que sean BE
 - Si son semejantes serán BE

Exclusiones

- Fármacos de estrecho margen terapéutico
- Distintas formas farmacéuticas
- Productos sublinguales
- Productos bucales
- Productos de liberación modificada
- Productos bucodispersables
 - Incluso si no se absorben en la boca
 - Todavía no tenemos método de disolución en 5 mL
 - Solubilidad definida con 250 mL porque es para productos que se toman con una vaso de agua

Ámbito

- Sólo es para equivalentes farmacéuticos de formas sólidas orales de liberación inmediata de *acción sistémica*
- Con la misma sustancia activa
 - Podemos aceptar diferentes sales si son clase I
- Sólo es para fármacos altamente solubles y con datos de absorción en humanos independientemente de que sea alta o baja
 - Sólo posible en fármacos de clase I
 - Y quizá también fármacos de clase III

Ámbito de aplicación

- Para demostrar BE entre
 - Genérico e innovador
 - Variación: innovador nuevo y autorizado
 - Variación: genérico nuevo e innovador
 - Formulación de ensayos clínicos y formulación para comercialización
- No es para otros estudios de PK

Solubilidad

- Se considera altamente soluble si:
 - La dosis máxima que se puede administrar según el SPC en un toma única (incluye la toma de varios comprimidos simultáneos)
 - Se disuelve en 250 mL en todo el rango de pH desde 1 a 6.8 a 37 ± 1 °C
 - Para ello se deben ensayar varios pH y representar gráficamente la solubilidad frente al pH: “solubility profile”

¿Cómo medir la solubilidad?

- Solubilidad en equilibrio
- Método del matraz agitado
- Otros métodos aceptables si se justifica (p. ej. potenciometría)
- Al menos 3 réplicas, pero el número depende de la variabilidad

¿Cómo medir la solubilidad?

- Se debe medir al menos a pH 1.2, 4.5 y 6.8
- Y si es ácido o base débil a pKa
- Se debe verificar el pH del tampón antes y después de la adición del fármaco

Permeabilidad

- Absorción $> 85\%$ se considera demostración de alta permeabilidad
- Preferible usar datos en humanos
 - **Estudios de balance de masas**
 - Asegurar que los metabolitos se formaron tras la absorción
 - Asegurar que no hay degradación o metabolismo en los fluidos GI
 - **Estudios de biodisponibilidad absoluta**
 - Absoluta (vs. IV): $AUC(\text{oral}) > 0.85 * AUC(\text{IV})$
 - Puede no cumplirse por efecto de primer paso

BDDCS

- Phase 1 oxidative metabolism and conjugative phase II metabolism only occurs after absorption (i.e. it cannot occur in GI fluids)
- Mass balance studies show complete absorption if the sum of drug recovery in urine and oxidative phase I and conjugative phase II metabolites in urine and faeces are $\geq 85\%$ of the administered dose

Permeability or absorption

- Benet y Larregieu, 2010. The FDA Should Eliminate the Ambiguities in the Current BCS Biowaiver Guidance and Make Public the Drugs for Which BCS Biowaivers Have Been Granted. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88 (3): 405-407
- “The FDA should follow the EMA and explicitly indicate that extent of absorption in humans, based on absolute bioavailability or mass balance, should be the basis for a biowaiver of *in vivo* bioequivalence studies”

Datos de absorción en humanos

- Si la cinética lineal
 - Datos de absorción con cualquier dosis
- Si la cinética no es lineal
 - Datos de absorción con la dosis mayor

Disolución in vitro

- Demostrar similitud en los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5, 6.8 y pH de mínima solubilidad
 - No hace falta ninguna comparación matemática si se disuelve más del 85% en 15 minutos en ambos productos.
 - Cálculo del f_2 si T o R no cumple esto
- Clase I: disolución rápida
 - >85% en 30 min
- Clase III: disolución muy rápida
 - >85% en 15 min

Factor de similitud f_2

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

Comentarios sobre los perfiles de disolución in vitro

- No hay interpretación biológica sobre la relevancia clínica
- No se basan en una IVIVC
- Los medios no son bio-relevantes
- Simplemente pH 1.2 (SGF), 4.5 y 6.8 (SIF)
- El pH de solubilidad mínima
- Hay que investigar varios lotes de T y R
- Números de lotes en el protocolo del estudio

Condiciones de los estudios de disolución in vitro

- Aparato:
 - Paleta: comprimidos
 - Cestillo: cápsulas, comprimidos que floten o si hay efecto de cono
- Volumen: 900 mL o menos
- Temperatura: $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$
- Agitación: normalmente
 - 50 rpm para paletas y 100 rpm para cestillo
- Tiempos: al menos 10, 15, 20, 30 y 45 min (asíntota)
- N=12

Condiciones de los estudios de disolución in vitro

- Los medios de disolución deben ser de Ph. Eur. para disolución:
 - 1.2 o SGF sin enzimas
 - 4.5
 - 6.8 o SIF sin enzimas
- Verificar el pH durante el ensayo
- No se pueden usar tensoactivos
- *Usar enzimas en caso de cápsulas de gelatina o cubiertas de gelatina*

Excipientes

- Cuando no son “problemáticos”
- El efecto en la biodisponibilidad de los clase I es improbable
- No puede excluirse por completo
- Evitar problemas en los clase I si se usan los mismos excipientes que el producto de referencia en cantidades similares
- Exigencia en los clase III: Q1 y Q2

Comentarios sobre excipientes

- En los clase I (si se justifica) puede ser aceptable usar:
 - Excipientes distintos a los de la referencia
 - Si son excipientes habituales
 - En cantidades habituales
 - No son excipientes “problemáticos”

Comentarios sobre excipientes

- Los excipientes “problemáticos” deben encontrarse en la misma cantidad que en el producto de referencia
 - Edulcorantes: manitol, sorbitol
 - Tensoactivos: laurilsulfato sódico, polisorbato 80
 - Otros: Cremophor EL, Cremophor RH40, pirofosfato sódico ácido, chitosanes, vitamina E-TPGS (TPGS 1000), Pluronic, ciclodextrinas, PEG 400

Bioexenciones para fármacos de clase I

- Si la disolución es $>85\%$ en 30 min
- Similar entre T y R
- Los excipientes pueden ser distintos a los de la referencia si son habituales y en cantidades habituales
- Si el producto de referencia contiene algún excipiente “problemático”, el test debe contenerlo en la misma cantidad

Desacuerdo con la FDA

- In general, using excipients that are currently in FDA-approved IR solid oral dosage forms will not affect the rate or extent of absorption of a highly soluble and highly permeable drug substance that is formulated in a rapidly dissolving IR product. To support a biowaiver request, the quantity of excipients in the IR drug product should be consistent with the intended function (e.g., lubricant).
- Large quantities of certain excipients, such as surfactants (e.g., polysorbate 80) and sweeteners (e.g., mannitol or sorbitol) may be problematic
- En nuestra opinión: cualquier cantidad puede ser problemática y depende del fármaco

WHO

WHO Technical Report Series
937

WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Fortieth Report



Geneva

Annex 7

Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability

9. In vitro testing
 - 9.1 In vitro testing and the Biopharmaceutics Classification System
 - 9.2 Qualification for a biowaiver based on the Biopharmaceutics Classification System
 - 9.3 Biowaivers based on dose-proportionality of formulations
 - 9.4 Biowaivers for scale-up and post-approval changes

- Bioexenciones por BCS:
 - Clase I
 - Clase III
 - Clase II, ácidos débiles altamente solubles a pH 6.8

Desacuerdo con OMS

- Evidence that each excipient present in the multisource product is well established and does not affect gastrointestinal motility or other processes affecting absorption, can be documented using the following information:
 - i) the excipient is present in the comparator product, or the excipient is present in a number of other products which contain the same API as the multisource drug product and which have marketing authorizations in countries participating in the International Committee on Harmonisation (ICH) or associated countries; and
 - ii) **the excipient is present in the multisource product in an amount similar to that in the comparator, or the excipient is present in the multisource drug product in an amount typically used for that type of dosage form.**
- **Nuestro criterio: la presencia en el innovador o un genérico no es suficiente. La cantidad debe ser muy similar**

Absorción de risperidona

- Risperidona es un fármaco altamente permeable
 - Biodisponibilidad absoluta >85% en metabolizadores lentos
 - 100% de Biodisponibilidad absoluta de risperidona + 9-OH risperidona
 - Huang et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54:257–268.
 - Balance de masas: absorción de al menos 82% tas dosis oral de ¹⁴C- risperidona
 - Mannens et al. *Drug Metab Dispos* 1993; 21:1134-1141
 - Lugar de acción: SNC
 - Metabolismo: CYP 2D6

Solubilidad de Risperidona

Buffer	Solubility (g/100 mL)
HCl 0.1 N	4.1
HCl 0.01 N	0.41
Citrate-phosphate buffer pH 2.2	8.7
Citrate-phosphate buffer pH 4.0	2.6
Citrate-phosphate buffer pH 6.0	0.18
Citrate-phosphate buffer pH 8.0	0.0088
Borate-NaOH buffer pH 9.0	0.0040

- Altamente soluble (debido a la formación de sales):
- pH de mínima solubilidad pH 8.0: 8.8 mg/100 ml
- 22 mg pueden disolverse en 250 mL y la dosis más alta: 6 mg
- Agua: 64 mcg/mL, 16 mg pueden disolverse en 250 mL
- Benet et al. *AAPS J.* 2011 Dec;13(4):519-47
 - BDDCS applied to over 900 drugs: Risperidona es clase I

Bioexención para la solución oral de risperidona

- La solución oral del innovador no contiene sorbitol.

Ingrediente / mL	Referencia	Genérico A	Genérico B
Risperidona	1 mg	1 mg	1 mg
Ácido tartárico	A mg	A mg	A mg
Ácido benzoico	B mg	B mg	B mg
NaOH para pH 3	C mg	C mg	C mg
Sorbitol líquido (70%)	-	10.0 mg	71.43 mg
Agua c.s.p.	1 mL	1 mL	1 mL

- ¿Cuánto sorbitol es necesario para modificar la biodisponibilidad? 0.7 ó 5%

Resultados de los estudios

- Sorbitol 5% con n=30

	Punto medio	90% CI
Cmax	88.52	76.20 – 102.82
AUCt	95.45	83.31 – 109.36
AUCinf	95.53	83.72 – 109.01

- Sorbitol 0.7% con n=30 (mismo centro y protocolo)

	Punto medio	90% CI
Cmax	87.4	77.0 – 99.2
AUCt	90.3	81.7 – 99.8
AUCinf	90.9	83.0 – 99.6

Solución oral vs. comprimidos

van Os et al. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007; 45(5):293-9

Table 2. Summary table of the comparative bioequivalence data.

	Parameter	Geometric LSM		Ratio oral solution/tablet	90% confidence limits	
		oral solution	tablet		lower	upper
Risperidone	AUC _(0-t) (ng × h/ml)	28.4	33.7	84.1	76.2	92.9
	AUC _(0-inf) (ng × h/ml)	30.1	35.4	85.2	77.9	93.2
	C _{max} (ng/ml)	6.0	7.3	83.3	75.0	92.6
	C _{max} /AUC _(0-inf) (h ⁻¹)	0.20	0.21	97.8	93.6	102.2

- Sorbitol: 60 mg/mL (6%). N=32
- 1 sujeto tuvo un cociente T/R <50%
 - T/R= 0.32 for C_{max}, T/R= 0.36 for AUC
- 1 sujeto tuvo un cociente entre 50 y 60%
- 5 sujetos tuvieron un cociente entre 60 y 70%
- 2 sujetos tuvieron un cociente entre 70 y 80%

Risperidona + Laurilsulfato sódico

- Formulación A: dosis 1 mg / SLS: 3.64 mg

N=34	Punto medio	IC 90%
Cmax	78.00	70.01 – 86.80
AUCt	82.80	74.74 – 91.72
AUCinf	82.93	74.95 – 91.77

- Disolución:
 - HCl 0.1N, pH 1.2, 500 ml, paletas a 50 rpm
 - Tampón fosfato pH 6.8, 500 ml, paletas a 50 rpm.
 - Ambos T y R contienen SLS: >85% en 7.5 min T / 10 min R.
 - Lo mismo habría ocurrido a pH 4.5
 - Menor solubilidad a pH 6.8

Este no es un caso aislado

- Formulación B: 1 mg / SLS 1.5 mg

	IC 90%
C _{max}	77.9 – 95.0
AUC _t	80.7 – 98.1
AUC _{inf}	81.6 – 98.5

- La presencia de SLS disminuye el poder discriminador de los ensayos de disolución in vitro
- O quizá el SLS disminuye la permeabilidad

Conclusión

- Ciertos excipientes pueden afectar (disminuir) la biodisponibilidad de los fármacos de clase I.
- No sólo cuando están en grandes cantidades, sino también en cantidades pequeñas
 - 3,64 ó 1,5 mg de SLS
 - 7, 50 y 60 mg de sorbitol
- Incluso si están presentes en el producto de referencia (o en un genérico ICH)

Chen et al. Pharm Res. 2006

- Sorbitol 2.5 g/15 ml sorbitol afecta a ranitidina (Clase III)
- Pero sorbitol 1.25 g/15 ml no afecta a ranitidina

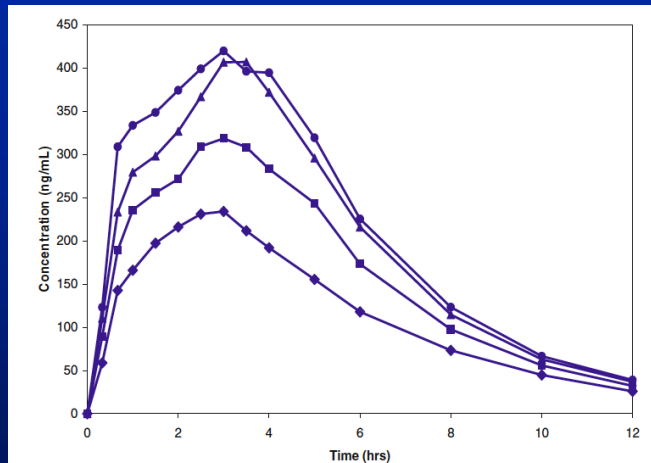


Fig. 4. Mean plasma concentrations of ranitidine in 24 healthy volunteers after administration of 150 mg ranitidine solution with addition of 0 (closed circle), 1.25 (triangle), 2.5 (square), and 5 Gm (diamond) of sorbitol.

Table II. Statistical Summary of Ranitidine Study with Various Amounts of Sorbitol^a

Parameter	Geometric mean	% Reference ^b	90% confidence interval
C_{max}, ng/ml			
Trt. 1	259	47.9	(43–53)
Trt. 2	378	70.3	(63–78)
Trt. 3	487	92.7	(83–104)
Trt. 4	528	–	–
AUC(0–∞), ng × hr/ml			
Trt. 1	1,464	54.5	(50–60)
Trt. 2	2,014	75.0	(68–82)
Trt. 3	2,493	92.8	(85–102)
Trt. 4	2,685	–	–

^aTreatment (Trt.) 1: a 15-ml aqueous solution with 150 mg ranitidine and 5 gm sorbitol. Trt. 2: a 15-ml aqueous solution with 150 mg ranitidine and 2.5 gm sorbitol. Trt. 3: a 15-ml aqueous solution with 150 mg ranitidine and 1.25 gm sorbitol. Trt. 4: a 15-ml aqueous solution with 150 mg ranitidine and no sorbitol.

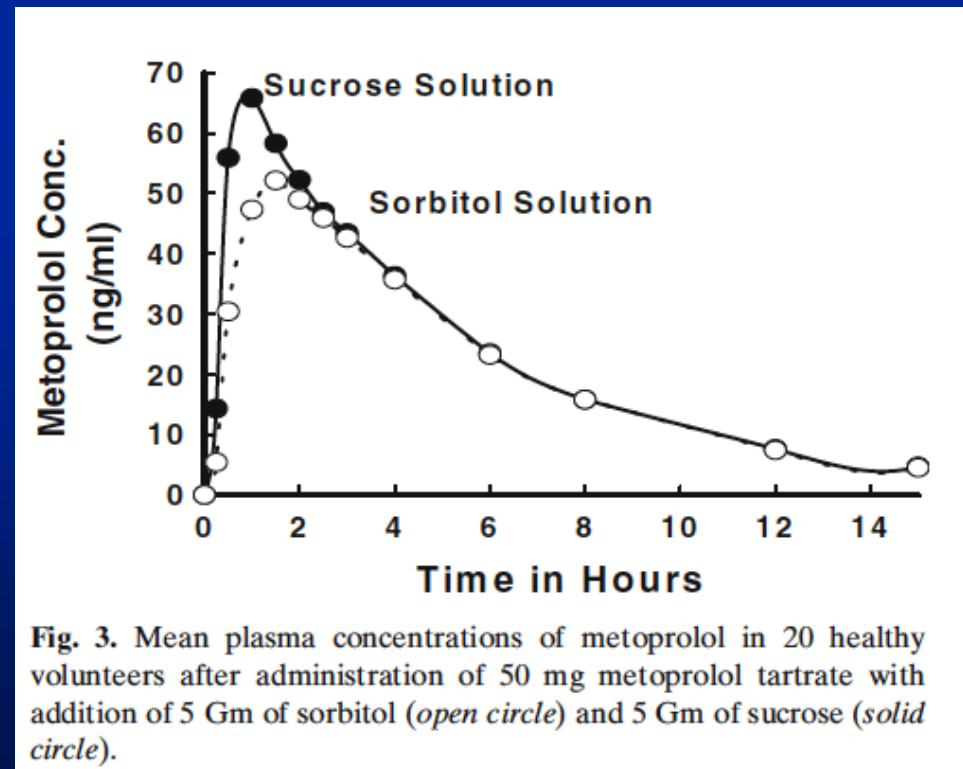
^bTreatment 4 is the reference.

Chen et al. Pharm Res. 2006

- Sorbitol 5 g/15 ml afecta la BD de un fármaco de clase I, metoprolol
- Tmax retrasado 30 minutos
- 23% disminución en Cmax
- 7% disminución en AUC
- Interacción subject-por-formulación in Cmax

Table 1. Summary Data for the Study Comparing Sorbitol and Sucrose^a

Parameter	Test	Reference	T/R ratio	90% confidence interval	Subject-by-formulation interaction
Metoprolol ^a					
Cmax					0.12
Geo. mean (ng/ml)	49.3	63.8	0.77	(70.5-84.7)	
Intersubj. SD	0.477	0.476	1.00	-	
Intrasubj. SD	0.186	0.213	0.87	-	
AUC(0-∞)					0
Geo. mean (ng×h/ml)	292.7	316.4	0.93	(85.6-99.9)	
Intersubj. SD	0.612	0.654	0.94	-	
Intrasubj. SD	0.246	0.180	1.37	-	



Chen et al. Pharm Res. 2006

- Sorbitol 5 g/15 ml afecta la BD de un **clase III, ranitidina**
- Cmax disminuye un 50%
- AUC disminuye un 45%
- Interacción subject-por-formulación en Cmax y AUC

Parameter	Test	Reference	T/R ratio	90% confidence interval	Subject-by-formulation interaction
Ranitidine ^b					
Cmax					0.13
Geo. mean (ng/ml)	233.7	478.2	0.49	(44.0-54.2)	
Intersubj. SD ^c	0.236	0.225	1.05	-	
Intrasubj. SD	0.237	0.235	1.01	-	
AUC(0-∞)					0.15
Geo. mean (ng×h/ml)	1,514.7	2,681.1	0.56	(51.7-61.8)	
Intersubj. SD	0.132	0.243	0.54	-	
Intrasubj. SD	0.196	0.162	1.21	-	

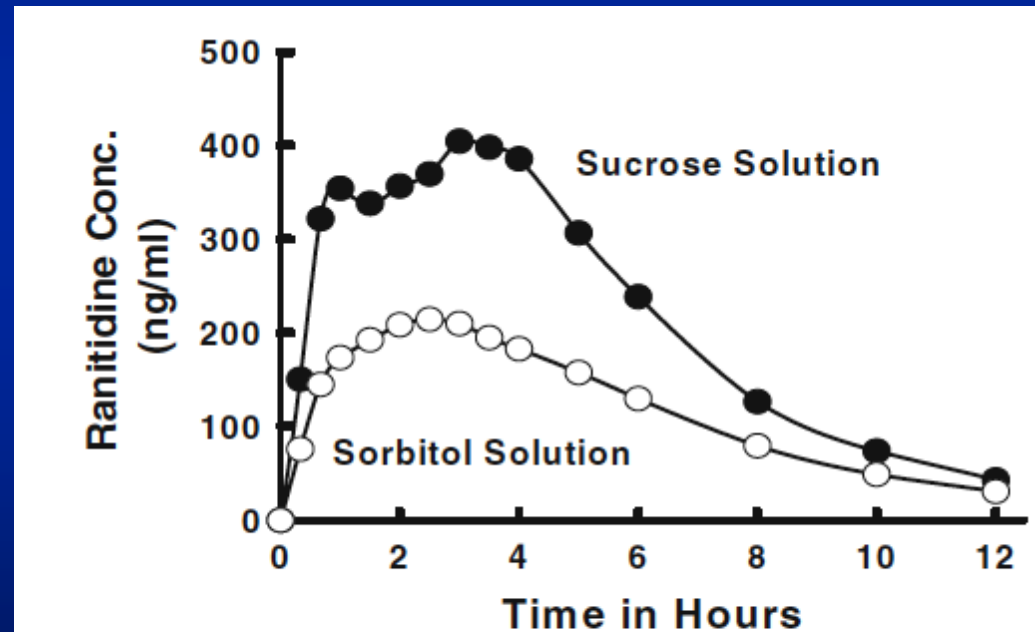


Fig. 1. Mean plasma concentrations of ranitidine in 20 healthy volunteers after administration of 150 mg ranitidine solution with addition of 5 Gm of sorbitol (*open circle*) or 5 Gm of sucrose (*solid circle*).

Interacción sujeto-por-formulación

- Algunos sujetos son sensibles al sorbitol
- Todos los sujetos pasan a ser poco absorbedores

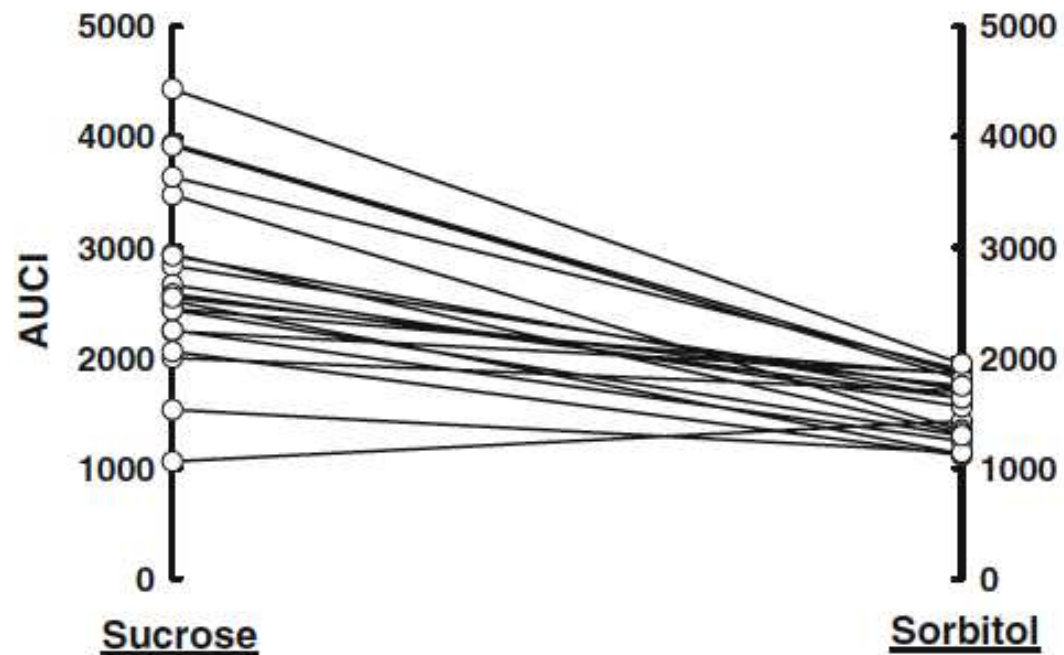


Fig. 2. Stick plot for individual AUC(0-∞) values of ranitidine between sucrose and sorbitol solution, indicating a large subject-by-formulation interaction.

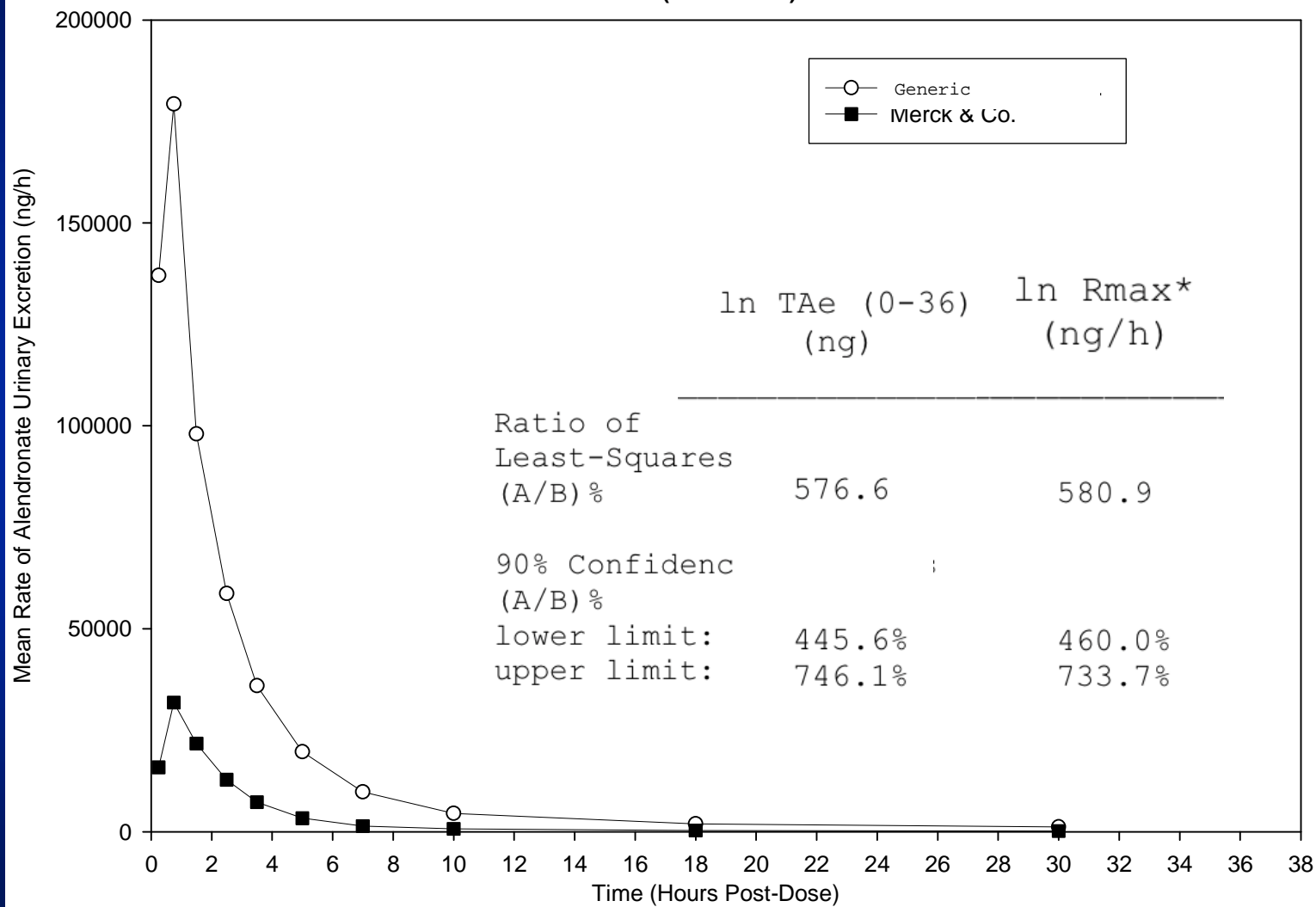
Bioexenciones para fármacos de clase III

- Aunque son:
 - Fármacos poco permeables ($f_a < 85\%$) o
 - No es posible demostrar su alta permeabilidad debido a falta de datos
- Si la alta solubilidad se demuestra (fácil)
- Y tiene los mismos excipientes que el producto de referencia (Q1)
- En una cantidad muy similar (Q2)
- Se puede conceder una bioexención BCS
- Si la disolución de T y R es muy rápida (85% en 15 min)

“Excipientes problemáticos” y alendronato, un fármaco de clase III

- Fosamax 10 mg comprimidos (MSD):
 - Celulosa microcristalina
 - Lactosa anhidra
 - Croscarmelosa sódica
 - Estearato magnésico
 - Cera carnauba
- Genérico 10 mg comprimidos:
 - Alendronato monosódico trihidrato 13.05 mg
 - Manitol 60: 60 mg
 - Pearlitol SD200 (manitol): 118.95 mg
 - Crospovidona: 2.00 mg
 - Lauril sulfato sódico: 4.00 mg
 - Esterato de magnesio: 2.00 mg
 - Cubierta Sepifilm 002

Figure 2
Project No. AA01838
Mean Rate of Alendronate Urinary Excretion
Over Each Collection Interval
(Linear-Plot)



s:\pk\proj\AA01838\Graphs\AA01838 Graphs.JNB

¿Se usan estos excipientes con alendronato en países ICH?

- Manitol se usa como excipiente en un genérico de alendronato aprobado en la Unión Europea
 - Alendronate Ranbaxy
 - <http://db.cbg-meb.nl/mri/spc/nlh-0788-002.pdf>
- SLS se usa como excipiente en un genérico aprobado en EEUU
 - Alendronate Mylan 35 mg tablet
 - <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=40930>

Combinaciones a dosis fijas

- Las bioexenciones BCS son aceptables **si todos** los fármacos de la combinación son clase I o III y se cumplen los requisitos correspondientes
- **Si no, un estudio in vivo es necesario**

Fármacos de clase II

- No son aceptable las bioexenciones BCS
- Ni siquiera para los ácidos débiles que son altamente solubles a pH a pH 6.8
- Ejemplo: Ibuprofeno
- Álvarez C, Núñez I, Torrado JJ, Gordon J, Potthast H, García-Arieta A. “**Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen**” *J Pharm Sci.* 2011 Jun;100(6): 2343-9

Table 1. Results of the Four Bioequivalence Studies

	<i>T/R</i> (%)	90% Confidence Interval	Coefficient of Variation (%)
Study 1 (<i>n</i> = 24) ^a			
AUC _{0-t}	99.76	94.97–104.79	9.95
AUC _{0-∞}	100.33	95.82–105.06	9.31
<i>C</i> _{max}	84.54	77.85–91.81	16.76
<i>C</i> _{max} /AUC _{0-t}	84.75	79.73–90.08	12.36
<i>T</i> _{max}	2.33 vs. 1.66		
Study 2 (<i>n</i> = 24) ^b			
AUC _{0-t}	104.28	101.16–107.50	6.13
AUC _{0-∞}	105.08	101.87–108.39	6.26
<i>C</i> _{max}	79.23	73.25–85.70	15.93
<i>C</i> _{max} /AUC _{0-t}	75.97	70.45–81.93	15.32
<i>T</i> _{max}	1.88 vs. 1.00		
Study 3 (<i>n</i> = 10) ^c			
AUC _{0-t}	100.48	96.03–105.14	5.45
AUC _{0-∞}	100.41	96.03–104.98	5.36
<i>C</i> _{max}	90.82	85.71–96.24	6.97
<i>C</i> _{max} /AUC _{0-t}	90.39	85.93–95.08	6.09
<i>T</i> _{max}	1.50 vs. 1.25		
Study 4 (<i>n</i> = 18) ^d			
AUC _{0-t}	102.43	98.83–106.16	6.15
AUC _{0-∞}	102.14	98.37–106.05	6.46
<i>C</i> _{max}	95.92	87.48–105.18	15.93
<i>C</i> _{max} /AUC _{0-t}	93.65	85.36–102.73	16.02
<i>T</i> _{max}	1.75 vs. 1.77		

^aTest 1 versus Ref 1.^bTest 2 versus Ref 2.^cTest 3 (batch P04/06) versus Ref 3.^dTest 3 (batch Z-1) versus Ref 3.

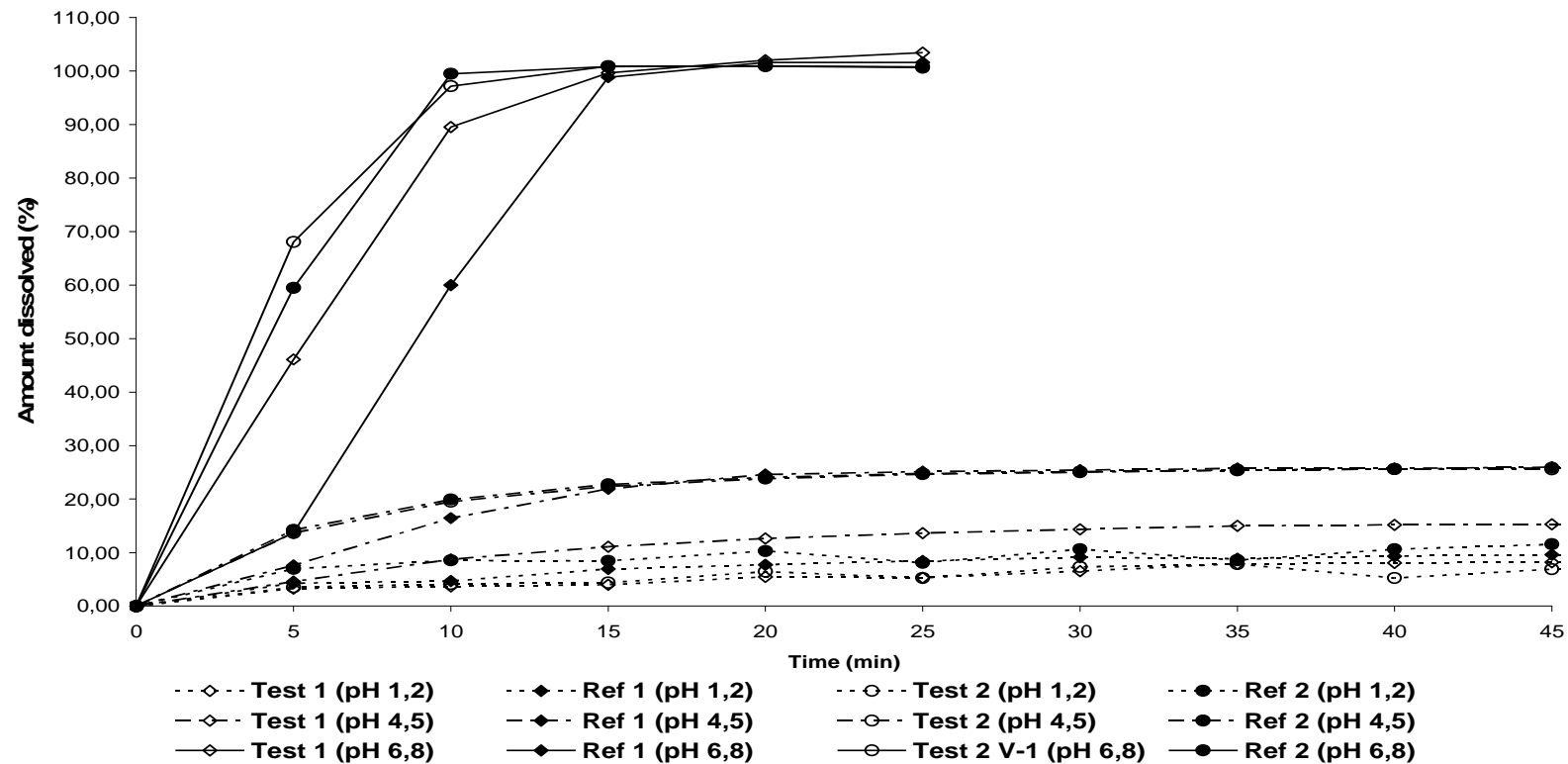


Figure 2. Mean dissolution profile of generic and reference products in different Biopharmaceutics Classification System (BCS) buffers (pH 1.2, 4.5 and 6.8) at 75 rpm for the following batches: S-10 (Test 1), R-210 (Ref 1), V-1 (Test 2) and 134578D (Ref 2).

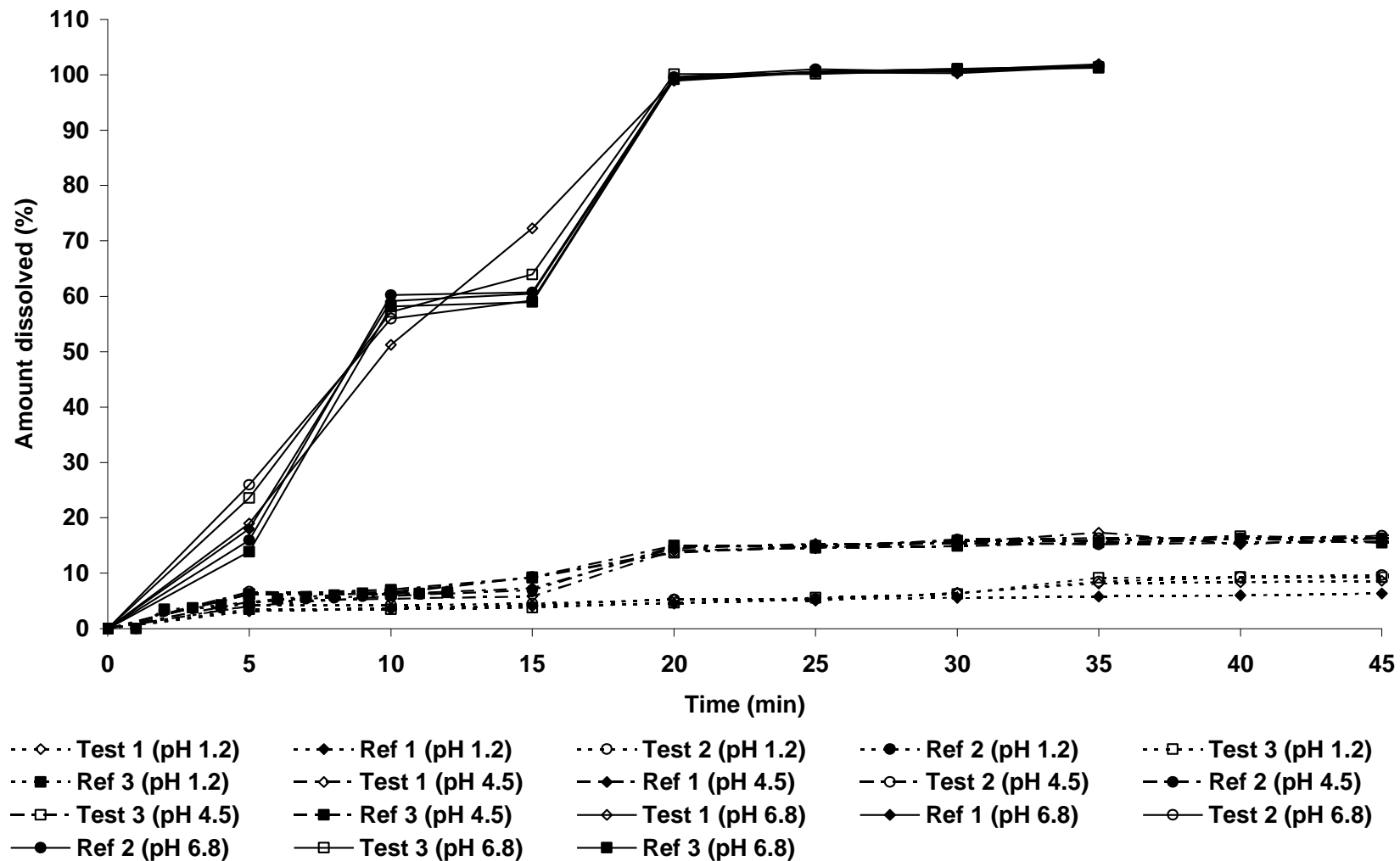


Figure 3. Mean dissolution profile of generic and reference products in different BCS buffers (pH 1.2, 4.5 and 6.8) at 50 rpm for the following batches S-10 (Test 1), R-210 (Ref 1), V-1 (Test 2) and 134578D (Ref 2), P04/06 (Test 3) and 361878D (Ref 3).

Fármaco X, fármaco de clase II

- El producto de referencia contenía Poloxamer 188
- El Poloxamer fue eliminado y la nueva formulación fue BE (in vivo) con la formulación inicial.
- Un genérico que contiene 4 mg of Poloxamer no fue capaz de demostrar BE en C_{max} (IC90%: 112 – 127%) n=60
- Tras reducir la cantidad de Poloxamer a 2 mg el genérico fue BE en C_{max} (IC90%: 94 – 113%) n=23
- Los tensoactivos pueden afectar a la BD de fármacos latamente permeables (ej. aplicable a soluciones oral y variaciones)

Muchas gracias por su atención