

Biodisponibilidad Bioequivalencia

MANUAL DE AUTOINSTRUCCION







I N D I C E

<u>Prólogo</u>	3
<u>Definiciones</u>	4
<u>Farmacocinética</u>	6
<u>Biodisponibilidad</u>	9
<u>Bioequivalencia</u>	12
Aplicación de los conceptos de	
<u>Biodisponibilidad y Bioequivalencia</u>	15
<u>Situación actual en Chile</u>	17
<u>Preguntas de autoevaluación</u>	19

RESOLUCION

Según resolución 1854 del Instituto de Salud Pública de Chile, del 18 de Julio de 1994, el Laboratorio de Farmacocinética del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, fue autorizado para ejercer las funciones que corresponden a un Laboratorio Externo de Control de Calidad, de productos farmacéuticos, alimentos de uso médico y cosméticos y pesticidas de uso sanitario y doméstico.



A los lectores.

El manual de autoinstrucción de biodisponibilidad / bioequivalencia constituye una faceta más de la vasta labor de la Corporación Nacional del Cáncer, CONAC, en su afán de colaborar con los profesionales del equipo de salud en aspectos científicos y tecnológicos que van, en último término, en beneficio de los pacientes.

La gran preocupación por la aplicación de una farmacoterapia exitosa para los numerosos pacientes asistidos y por, la carencia de políticas farmacéuticas en el país que les aseguren a esos pacientes medicamentos de excelente calidad, seguros, eficaces y de un costo adecuado, ha llevado a la Corporación a poner a disposición de los profesionales este manual, que contiene conceptos farmacológicos modernos poco conocidos en el medio. Demostrada la gran preocupación por el éxito en los tratamientos, CONAC reconoce que es necesario aplicar en nuestro medio las recomendaciones de los expertos de la OMS respecto a la calidad de los medicamentos. Para este efecto era necesario dar a conocer conceptos de farmacocinética, actualización en las definiciones y normas usadas en los países más desarrollados que el nuestro.

En el cumplimiento de estas premisas fundamentales, el manual representa una contribución directa a la aplicación del uso racional del medicamento, a la enseñanza de la Farmacocinética y propugna el desarrollo de un arsenal farmacológico de calidad, basado en evidencias científicas.

Felicitando la iniciativa, esperamos que este instrumento sea beneficioso para quienes tenga interés en la materia. A esos profesionales les solicitamos contribuir a su divulgación.

Prof. Dr. Iván Saavedra S.
Farmacología Molecular y Clínica
Facultad de Medicina
Universidad de Chile.



Algunas definiciones:

Fármaco o droga: sustancia dotada de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, la adquiere al ser incorporada al organismo (prodroga).

Los fármacos, de acuerdo a su uso, se administran en una forma farmacéutica, a saber: inyectables, comprimidos, cápsulas, supositorios, jarabes, parches, etcétera.

Producto farmacéutico o medicamento: toda sustancia natural o sintética o mezcla de ellas, que se destina a la administración al hombre o a los animales, con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas.

Producto farmacéutico innovador: es el medicamento o fármaco inicial, el que innova el mercado farmacéutico mundial.

Producto farmacéutico similar: es el medicamento que tiene igual dosis de principio(s) activo(s) e igual forma farmacéutica que el producto farmacéutico innovador.

Producto farmacéutico genérico: en Chile: producto farmacéutico similar con nombre INN (nominación común internacional), ejemplo: claritromicina, o denominación química genérica, ejemplo: ácido acetilsalicílico.

En USA, Canadá, Europa y Japón: producto farmacéutico similar, que ha demostrado su equivalencia terapéutica o bioequivalencia con el producto farmacéutico innovador.

Producto genérico de marca: producto farmacéutico similar que se denomina con nombre de fantasía, amparado en o no por una marca farmacéutica registrada, ejemplo Pre Clar (claritromicina).

Producto farmacéutico multiorigen: nomenclatura que usa la OMS para denominar a los similares.

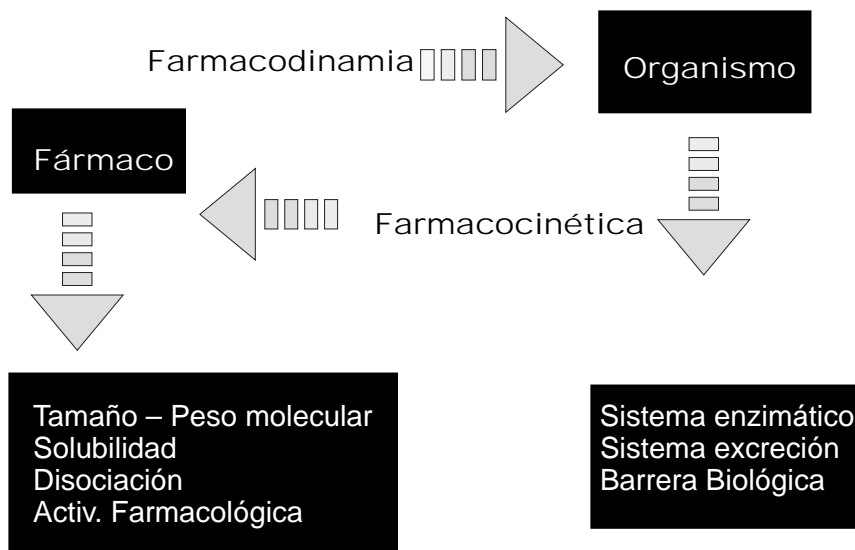
Producto OTC: producto farmacéutico con condición de venta directa, o sea, sin receta médica.



Cuando se administra un fármaco en una determinada forma farmacéutica, se espera obtener un efecto farmacológico; sin embargo, esto no siempre ocurre del modo esperado.

Para obtener una mejor correlación entre la administración de un medicamento y su efecto en el paciente, nace la Farmacología Clínica. Esta disciplina, subespecialidad de la Medicina, pretende conocer como se comportan los medicamentos en el organismo, para así poder establecer esquemas de tratamiento y dosis, conocer y describir interacciones y reacciones adversas, aplicar los medicamentos en forma segura en pacientes en estados especiales como en el embarazo, edad, sexo, o bien con patologías determinadas.

En términos simples, la farmacología la podemos dividir en dos grandes capítulos, a saber, la Farmacodinamia y la Farmacocinética. La primera estudia el efecto de un fármaco sobre el organismo, en cambio la farmacocinética estudia el efecto del organismo sobre el fármaco.

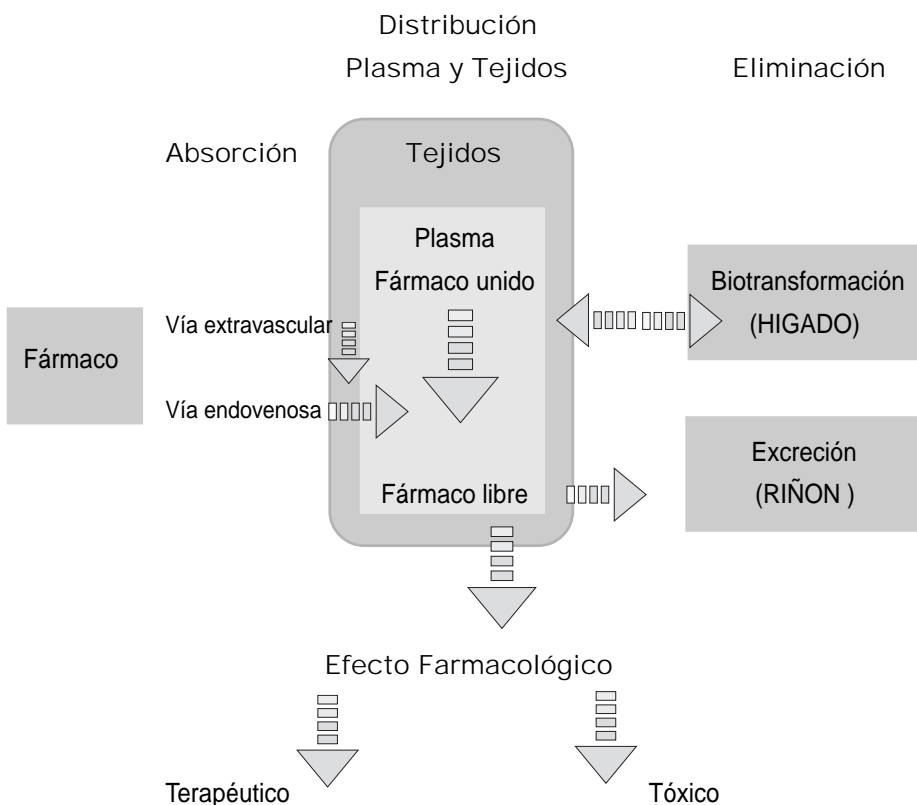


LADME: Liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción.



Trayectoria de los Fármacos en el organismo

Los medicamentos se introducen al cuerpo humano o animal utilizando una forma farmacéutica y una vía de administración desde las cuales llegan a la sangre a través de diversos mecanismos físico químicos, para ser distribuidos en todo el organismo. En este último proceso es donde esperamos que el fármaco llegue en una cantidad adecuada al sitio de acción (receptor) ó al tejido (órgano blanco).





Farmacocinética

La Farmacocinética es un capítulo de la Farmacología que estudia el complejo fenómeno involucrado desde la administración hasta la eliminación de una droga desde el organismo. (LADME).

Esta disciplina incluye el estudio de los procesos de:

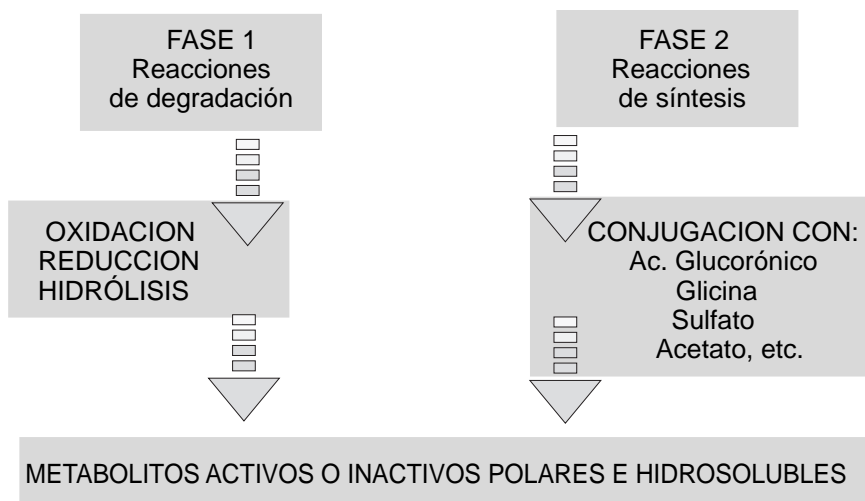
- **Absorción:** Proceso de transporte del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistemática.
- **Distribución:** Una vez ubicado en la sangre el fármaco se distribuye en todos los tejidos del organismo, en uno o más de los cuales ejercerá su acción. La distribución determina que cantidad de fármaco llega al sitio de acción.
- **Eliminación:** Suma de los procesos que conducen a la desaparición del fármaco del organismo. Este proceso se lleva a cabo a través de los procesos de metabolismo (biotransformación) y de excreción.

La gran mayoría de las drogas y sus metabolitos se eliminan por el riñón ó por las heces. También hay un grado de eliminación a través de la respiración, leche, sudor, saliva y lágrimas.

Los productos polares (solubles en agua) son excretados más rápido que aquellos no polares.

- **Biotransformación ó Metabolización:** Proceso de transformación química de los fármacos en el organismo.

El organismo trata de eliminar toda sustancia extraña empleando diversos mecanismos bioquímicos. Los fármacos se transforman en metabolitos (activos ó inactivos) más polares, a través de procesos metabólicos como hidrólisis, redox, síntesis, etcétera, todos enzimáticos. Estas reacciones ocurren principalmente en el hígado, pero también las hay en el plasma, riñón y otros tejidos. Existen dos tipos ó fases en la Biotransformación de los fármacos:



- **Excreción:** Proceso por el cual se elimina del organismo un fármaco sin modificación o su metabolito. El riñón es el principal órgano de excreción.


Se podría pensar que la vía intravenosa sería la de administración más adecuada para un fármaco, pues se dispondría de él en forma inmediata sin pasar por el proceso de absorción; sin embargo, existen factores de distribución y eliminación que afectan la concentración de fármaco final. Como vemos cualquiera sea la vía de administración, los factores mencionados anteriormente se encuentran presentes y afectan la concentración final del medicamento y su efecto.

Considerando que la vía de administración oral es la más común y que presenta los cuatro factores farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolización y excreción), es necesario analizar lo siguiente:

- a) La cantidad de droga que alcanza la circulación general.
- b) La velocidad con que esto sucede.

Es sobre estos dos factores donde influye, en forma importante, la tecnología en la elaboración del medicamento. Un medicamento puede diferir de otro similar en estos dos factores.



Vías de Administración	Absorción	Distribución	Metabolismo	Eliminación
Endovenosa		●	●	●
Oral	● 	●	●	●

Biodisponibilidad: Es un término absoluto que implica la medición de:

- la velocidad y de
- la cantidad total (extensión) del principio activo (droga) que llega a la circulación general a partir de la forma farmacéutica administrada. Se expresa en porcentaje (%) y se calcula a partir de la curva de concentración de la droga v/s tiempo transcurrido desde la administración de la droga.

Los estudios de Biodisponibilidad se realizan cuando:

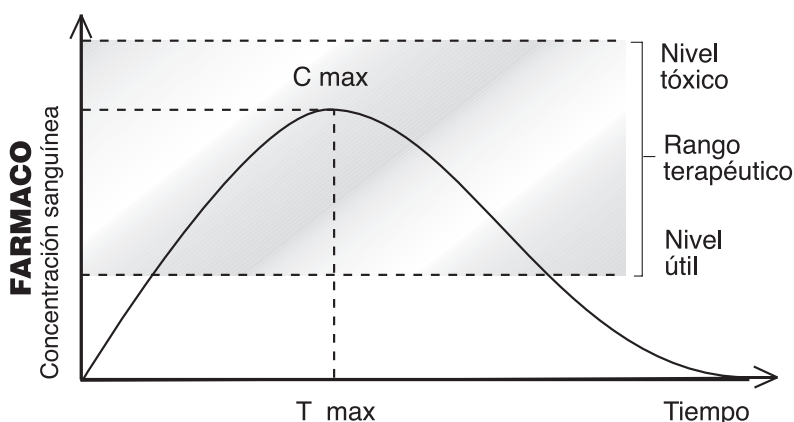
- 1.- Se requiere aprobar una nueva droga o producto farmacéutico innovador. Esto ocurre en el mundo desarrollado, no en Chile.
2. En medicamentos innovadores ya aprobados y en casos individuales, cuando:
 - la dosis terapéutica es cercana a la dosis tóxica
 - en pacientes que presentan anomalías farmacodinámicas como absorción variable y síndrome de mala absorción.
3. De acuerdo a OMS, en medicamentos similares cuando es necesario probar equivalencia terapéutica a través de estudios de **bioequivalencia** con el innovador.



Curva Concentración v/s Tiempo

Esta curva es la base para determinar diferentes parámetros farmacocinéticos y la biodisponibilidad. Se construye en un rango de tiempo determinado, midiendo las distintas concentraciones de medicamento en la sangre.

Evolución del nivel sanguíneo de la droga



En la primera parte de la curva (fase ascendente) influye mucho la absorción y la distribución de la droga y en la segunda parte (fase descendente) la eliminación: metabolismo y excreción.

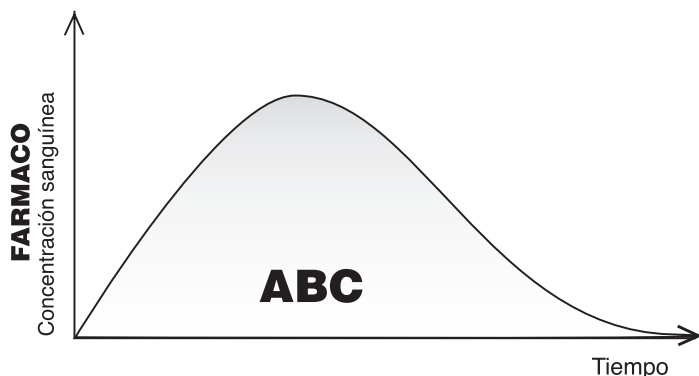
Cinética de los niveles sanguíneos de la droga

La farmacocinética, estudia la variación de la concentración sanguínea de los fármacos en el tiempo como también la velocidad de cambio de todos los procesos involucrados, es decir, se relaciona una variable independiente (tiempo) con la variable dependiente (concentración) en la sangre, orina y/o tejidos.



De esta curva se obtienen los parámetros que definen la biodisponibilidad de una droga, que de acuerdo a las normas del FDA en orden de importancia, serían:

1. **Concentración plasmática máxima, ($C^{m\acute{a}x}$):** Es la cantidad mayor de medicamento que encontraremos en el plasma en un tiempo determinado ($t^{m\acute{a}x}$) luego de la administración. Por lo tanto, factores como la absorción y la vía de administración son muy importantes.
2. **Area bajo la curva de concentraciones plasmáticas de la droga en el tiempo (ABC):** Es el parámetro más importante y se obtiene a partir de la curva concentración v/s tiempo. Se determina matemáticamente y mide el total de la droga absorbida.



Este parámetro es la mejor estimación a la que se puede llegar para determinar la cantidad de droga absorbida desde una forma farmacéutica y que se encuentra disponible en el organismo para ejercer su acción farmacológica. El área bajo la curva junto a $C^{m\acute{a}x}$ son los parámetros que el FDA utiliza para demostrar bioequivalencia.

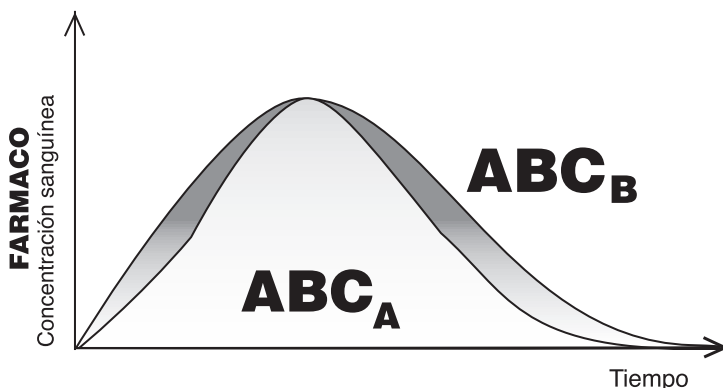
Además de estos dos parámetros se pueden obtener otros de los cuales destacaremos:

3. **Tiempo máximo ($t^{m\acute{a}x}$):** tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima.
4. **Tiempo de Vida media ($t^{1/2}$)** Es el tiempo que demora la concentración plasmática de una droga en bajar a exactamente a la mitad.



5. Otros parámetros como la constante de absorción (K_a), constante de eliminación (K_e), tiempo medio de residencia (TMR), volumen de distribución (V_d), depuración o Clearance (Cl), etcétera.

Comparación de dos biodisponibilidades.



Al comparar las curvas (ABC) de dos medicamentos similares, A y B se puede deducir:

ABC(A) < ABC(B): La cantidad de fármaco disponible de B es mayor que la cantidad de fármaco disponible de A, es decir, la **BIO-DISPONIBILIDAD** de B es mayor que la de A, por lo tanto hay mayor probabilidad de obtener el efecto terapéutico con B que con A.

La parte de la dosis administrada que fue **absorbida** y que se encuentra **disponible para ejercer su efecto terapéutico** se conoce como Biodisponibilidad.

Cantidad de fármaco absorbido + velocidad del proceso  BIODISPONIBILIDAD

Para poder manejar adecuadamente diferentes formulaciones de un mismo fármaco, será necesario conocer las características de la biodisponibilidad de cada formulación y ajustar la dosis en función de ésta, a fin de obtener una respuesta farmacológica equivalente. Por ejemplo, Ketoprofeno inyectable v/s Ketoprofeno oral.

De ahí el interés y la necesidad de conocer la biodisponibilidad de los medicamentos bajo diversas condiciones que reflejan la situación real dónde el medicamento será utilizado.



Existen dos tipos de estudios de biodisponibilidad:

1. **Biodisponibilidad absoluta:** El área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) del fármaco administrado por vía oral es comparada con el ABC del mismo fármaco administrado por vía endovenosa.
2. **Biodisponibilidad relativa:** El área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) del fármaco administrado por vía oral es comparada con el ABC del mismo fármaco administrado por otra vía disSrente a la endovenosa.

Los estudios de biodisponibilidad también permiten determinar si un producto similar alcanzará las concentraciones adecuadas para producir el efecto farmacológico similar al producto innovador u original.

Concepto de Biodisponibilidad

Si nosotros tiráramos en un piscina con 100 L de agua Ketoprofeno en cápsula, luego en otro piscina igual un supositorio y finalmente en otra una cucharada de solución, observaríamos que las velocidades de disolución en las que encontraríamos droga en el agua serían diferentes y estarían directamente relacionadas con las formas farmacéuticas.

Con este ejemplo podemos visualizar en forma aproximada que las características de la forma farmacéutica tienen un efecto directo en el concepto de biodisponibilidad (velocidad y cantidad liberada, por lo tanto, absorbida y disponible).

La biodisponibilidad se define como: “la fracción ó porcentaje de la dosis administrada de un fármaco (fármaco activo contenido en una forma farmacéutica) que entra a la circulación general y la velocidad con que se realiza el proceso ”

Si al comprar formulaciones distintas de un mismo producto se estima que tienen una biodisponibilidad idéntica, como por ejemplo, que paracetamol en gotas tiene una capacidad de entrega



similar a paracetamol comprimidos, se dice entonces que las formulaciones son bioequivalentes. Si dos productos son bioequivalentes, o sea tienen biodisponibilidad similar, se asume que van a producir la misma respuesta farmacológica.

Sin embargo, esto no siempre ocurre. De hecho existen factores que pueden alterar la liberación de una droga desde una forma farmacéutica y por lo tanto su posterior absorción, como son:

Diferencias en los excipientes de la forma farmacéutica: La forma farmacéutica o medicamento, además de la droga contiene otras sustancias denominadas excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, dispersantes, colorantes, saborisantes y otros.

Diferencia en las características de los fármacos: Los fármacos o drogas empleadas suelen tener diferencias de acuerdo a su origen tales como el tamaño de partículas, formas de cristalización (amorfos o cristalinos) llamado polimorfismo, superficie de las partículas, tipo de sustancia (sal ó éster), grados de hidratación, solubilidad, permeabilidad, etcétera.

Calidad del fabricante. Diferencias en los métodos de manufactura ó equipos empleados en la fabricación de las formas farmacéuticas y para el control de calidad: los medicamentos, de acuerdo a su forma farmacéutica pueden mostrar diferentes cualidades de acuerdo a su manufactura. Por ejemplo, si hay diferencias en la presión aplicada en la compresión de un comprimido, esto hará que el comprimido se disgregue en diferente forma y la droga sea más ó menos absorbible.

Por estas razones los expertos de la OMS recomiendan la aplicación de las prácticas de buena manufactura (GMP). Las GMP son un conjunto de normas entregadas por la OMS y supervisadas por las Agencias de Aprobación, Registro e Inspección de los medicamentos que estandarizan todos los procesos involucrados en la elaboración de un medicamento.

En Chile, la Agencia de Medicamentos es el Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública, (ISP), organismo responsable de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Se han dictado las normas que establecen la implementación de las GMP para los laboratorios nacionales, los cuales



disponen de un plazo de dos años para llevarlas a cabo (Mayo 2002). Las normas establecidas son una adaptación de las internacionales, con menos requisitos.

Hoy en día, de 63 laboratorios que producen, solamente fabrican con normas GMP (Laboratorio Saval, Laboratorio Labomed y planta Cerrillos de Laboratorios Chile, producción de líquidos e inyectables).

Diferencias dadas por los problemas de estabilidad química y física del principio activo, como asimismo de la forma farmacéutica: Las drogas y/o las formas farmacéuticas pueden alterarse con el tiempo, por el calor, la humedad, el transporte, el almacenaje, etcétera; para lo cual es importante la calidad del envase, del blister y la forma de almacenar el medicamento. Todo puede alterar la biodisponibilidad del principio activo. Ejemplos: Tipo de envases primario en amoxicilina (hidroscópica), no es lo mismo un blister Aluminio PVC que un blister Aluminio/aluminio.

Las diferencias anotadas indican que son susceptibles de encontrarse variaciones en la biodisponibilidad entre preparados farmacéuticos de un mismo principio activo, en iguales dosis y en formas farmacéuticas similares, pueden comportarse de manera diferente al ser administrados al organismo, por presentar diferencias en la biodisponibilidad.



Otros factores que modifican la biodisponibilidad de los medicamentos son:

Desintegración	Características de la forma farmacéutica
Dilución	pH jugo gástrico y flora intestinal Tipo de paciente (edad, estado fisiológico, etc)
Contacto mucosa intestinal	Tiempo de contacto Vaciamiento gástrico
Metabolismo pre sistémico	Algunos medicamentos administrados por vía oral, presentan el llamado efecto de primer paso, que es la metabolización que sufre el medicamento administrado por vía oral al pasar por el hígado antes de llegar a la circulación general. Si el agente es metabolizado ampliamente en el hígado (efecto de primer paso grande), la disponibilidad será baja (ej: propranolol y metoprolol)
Otros	Alimentos que retardan la absorción, alcohol que altera la velocidad de metabolización hepática, la administración concomitante de dos o más fármacos (interacciones) y el efecto de las enfermedades (insuficiencia renal y hepática por ejemplo)

Tabla Resumen

Forma farmacéutica	Características del paciente	Otras sustancias en el tracto digestivo	Características farmacocinéticas
Tiempo de Desintegración	Velocidad de vaciamiento gástrico	Interacciones	Absorción incompleta o errática
Tiempo de disolución	Tiempo de tránsito intestinal	Interacciones con alimentos	Metabolismo de primer paso
Excipiente y coadyuvantes	Enfermedad gastrointestinal	Complejación	Acidolabilidad
Formulaciones de complejo	Capacidad individual de Eliminación	Absorción	
	Enfermedades		



Concepto de Bioequivalencia

La Bioequivalencia indica que una droga contenida en dos o más formas farmacéuticas similares, de diferentes orígenes, llega a la circulación general con la misma velocidad relativa y en la misma extensión relativa.

Es decir, que las curvas de concentración sanguínea de la droga v/s tiempo (ABC), son superponibles, dentro de límites razonables (85% a 125% para medicamentos de rango terapéutico ancho o 90% a 110% para medicamentos de rango terapéutico estrecho).

El hecho de comprobar que un producto similar es bioequivalente al original, tiene especial importancia al presentarse al arsenal terapéutico, para ofrecer al cuerpo médico un producto de calidad, que garantice eficacia y seguridad, características que hoy implícitamente se le atribuye a la copia, solamente por el hecho de haber sido registrado por el ISP.

La bioequivalencia es especialmente importante en productos con estrecho margen terapéutico, es decir en aquellos productos en que la dosis terapéutica es muy cercana a la dosis tóxica (ej. teofilina, carbamazepina, gentamicina, digoxina, etc.)

Si se utiliza un producto que presenta mayor biodisponibilidad, se puede producir una sobredosificación, con aumento de la probabilidad de presentar reacciones adversas y/o intoxicación. Si, por el contrario, se utiliza un producto de menor biodisponibilidad, se produce una subdosificación, llevando a perder el control de la enfermedad (reaparición de síntomas)

De hecho, en algunos países desarrollados se ha establecido el requisito de bioequivalencia para los productos farmacéuticos similares. Por esto, la autoridad sanitaria determina un producto que se considera como estándar ó de referencia que generalmente es el producto original ó innovador, dado a que representa la formulación utilizada para la realización de estudios clínicos. De esta manera, todos los productos similares deben demostrar igual biodisponibilidad que la del original ó innovador, mediante procedimientos establecidos por la propia autoridad sanitaria.



Por consiguiente, la bioequivalencia implica la comparación de dos ó más productos, basada en la velocidad y magnitud de la absorción. Estos estudios se realizan con una muestra estadística de voluntarios sanos o pacientes, de acuerdo a un protocolo aprobado por una Comisión de Ética.

Mientras esto no se verifique, dos productos no podrán ser considerados bioequivalentes, aún cuando obtengan resultados equivalentes de los ensayos tradicionales de laboratorio (test de disolución, uniformidad de contenidos de principio activo, estudios de estabilidad, tiempo de desintegración, etcétera).

Sin embargo, hay medicamentos que para probar equivalencia terapéutica no es necesario realizar estudios clínicos de bioequivalencia u otros; en este caso, la Autoridad Sanitaria pide solamente los estudios de equivalencia farmacéutica mencionados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la FDA han definido muy recientemente estos conceptos:

- **Equivalente Farmacéutico:** Los productos farmacéuticos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma sustancia activa en la misma forma farmacéutica; si cumplen las mismas normas ó normas equivalentes; y si está previsto que se administren por la misma vía. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en los excipientes ó el proceso de fabricación pueden dar por resultado diferencias en el modo de actuar del producto. Ej: Se considera que Ac. Acetilsalicílico 500 mg del Laboratorio A y del Laboratorio B son equivalente farmacéuticos, por tener la misma cantidad del principio activo y ambos son comprimidos.
- **Alternativa Farmacéutica:** Son productos que contienen igual principio activo, pero no en la misma cantidad ó forma farmacéutica. Ej: Se consideran alternativa farmacéutica una cápsula de 250 mg de ampicilina con una de 500 mg de ampicilina. También lo son la suspensión de palmitato ó estearato de cloramfenicol.

Ambos grupos de productos cuentan con identidad química, sin



embargo no se les puede considerar bioequivalentes hasta que hayan demostrado, en condiciones experimentales similares, que su velocidad y magnitud de absorción no muestran diferencias significativas.

Por lo tanto:

Productos Bioequivalentes: Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes desde el punto de vista farmacéutico y su biodisponibilidad (tasa y grado de biodisponibilidad), después de su administración en la misma dosis molar, es semejante a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

Algunos equivalentes farmacéuticos ó alternativas farmacéuticas pueden ser equivalentes en cuanto a la magnitud de la absorción, pero no en la velocidad de este proceso y pueden considerarse bioequivalentes siempre que tales diferencias en la velocidad de absorción sean:

- **Intencionales (formulación Retard)**
- **Estén debidamente informadas.**
- **No sean esenciales en el logro de una concentración efectiva del fármaco en el campo durante su uso crónico.**
- **Sean consideradas médicamente insignificantes en la forma farmacéutica particular en estudio.**

Agregando a la definición anterior se puede decir que:

1. Cuando un equivalente farmacéutico demuestra in vivo idéntico efecto terapéutico se le considera **Equivalente Terapéutico.**
2. Cuando una alternativa farmacéutica se indica para el mismo objetivo clínico ó terapéutico, se le considera **Alternativa Terapéutica.**

Como hemos visto, la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos puede ser muy variable y el problema consiste en determinar si la variación de la absorción de los productos puede tener consecuencias terapéuticas, debido a la producción de síntomas tóxicos ó a la reducción del efecto terapéutico.

Muchas veces es difícil dimensionar una diferencia terapéutica a simple vista, especialmente cuando la curva dosis-respuesta tiene

un amplio rango de efectividad, es decir, cuando sólo grandes variaciones de la biodisponibilidad pueden llevar a respuestas terapéuticas inadecuadas, como en el caso del cloramfenicol.

Objetivos de los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia. En general, los objetivos de los estudios de biodisponibilidad pueden ser resumidos de la manera siguiente:

- I. Establecer equivalencia
 - Entre diferentes formulaciones farmacéuticas
 - Entre diferentes partidas de la misma formulación.
 - Entre productos comerciales del mismo fármaco.
- II. **Establecer posologías.**
 - Importancia de la dosis y de la forma de administración.
 - Elección de la vía de administración.
 - Consideraciones farmacocinéticas.
- III. Estudio de interacciones
 - Compatibilidad con excipientes, alimentos y otros fármacos.
 - Tratamiento de intoxicaciones debido a sobredosis.
 - Interferencia con el metabolismo: inhibición ó potenciación.
- IV. **Estudio de correlaciones “in vivo – in vitro”.**
- V. **Estudio de correlaciones entre la biodisponibilidad y actividad farmacológica.**

Dentro de los criterios mencionados por la FDA para establecer los requerimientos de bioequivalencia se mencionan:

1. Evidencia clínica que determinados productos no tienen iguales efectos terapéuticos.
2. Evidencia de estudios de bioequivalencia que indican que dos productos no lo son.
3. Evidencia de estrecho margen terapéutico.
4. Determinación médica que la falta de bioequivalencia podría llevar a efecto adverso serio en el tratamiento ó prevención de una enfermedad.
5. Evidencias físico-químicas: baja solubilidad en agua ó dosis muy grande para el volumen gástrico, tamaño de partícula, presencia de polimorfos, etc.

6. Evidencias farmacocinéticas de absorción localizada en algún tramo particular del intestino, baja absorción del activo, rápido metabolismo, inestabilidad del fármaco en el tracto intestinal, cinética dosis dependiente y estrecho margen terapéutico.

Aplicación de los conceptos de Biodisponibilidad/Bioequivalencia

La Bioequivalencia entrega una herramienta competitiva a los Laboratorios de Investigación.

Por todo lo anteriormente expuesto, queda claro que no basta decir “somos iguales”, sino que hay de demostrarlo. Esto lo podemos ejemplificar con un caso real ocurrido a un médico con un paciente que presentaba una infección producida por hongos en las uñas de los pies.

El tratamiento con terbinafina para esta indicación dura 12 semanas. En Chile existen tres similares de menor precio. Al utilizar uno de ellos, el tratamiento no fue efectivo luego de diez semanas de tratamiento. El médico no cambió el tratamiento, pero aconsejó el uso del producto original. A las tres semanas el paciente había respondido a la terapia.

Lo anterior demuestra que lo dicho con anterioridad deja en evidencia la necesidad de establecer bioequivalencia como **criterio terapéutico**.

Lo importante, y que el médico debe entender, es que la responsabilidad de demostrar efecto terapéutico equivalente no recae en el innovador, sino que en el similar, el que debe demostrar ser al menos igual al innovador al momento de salir al mercado.

¿Por qué no se exige este tipo de estudios en Chile?

1. Este tipo de estudios no son exigibles al momento de presentar a registro un producto similar.
2. Las normas GMP son una base fundamental para la validación de la bioequivalencia, garantizando la identidad entre los distintos lotes de producción. Si un laboratorio no tiene normas GMP, el estudio de bioequivalencia es válido solamente para ese lote en particular y no para una cadena de producción en el tiempo.



3. El costo de estos estudios (entre \$7 y 20 millones de pesos) es un punto importante que no estimula su realización por parte de los laboratorios, lo que se traduciría en un precio de venta al público más alto, sacrificando el mayor argumento de marketing que ellos poseen (menor costo), es decir, sacrifican eficacia y seguridad por un argumento comercial.
4. En el mismo sentido, al realizar estos estudios impide el cambio de proveedor, ya que estos estudios son válidos para un producto con un determinado origen, si este cambia el estudio se invalida.
5. Además, según la legislación los estudios clínicos realizados por el original ó innovador no pueden extrapolarse a los productos similares, si éstos no tienen estudios de Bioequivalencia. Los estudios sólo pueden garantizar resultados con el producto con el que se realizó.

La Biodisponibilidad en Chile. Situación actual

No obstante, la Universidad de Chile en su afán de colaborar con el desarrollo del país y con la salud de sus habitantes, realiza rutinariamente estos estudios en dos Centros; a saber, la sección de Farmacocinética y Biodisponibilidad del Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina y, el Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Ambos grupos hacen estudios de bioequivalencia para Industrias Farmacéuticas Nacionales e Internacionales. En el caso de los estudios solicitados por Industrias Nacionales han sido hechos en forma totalmente voluntaria, sin exigencias de la Autoridad Sanitaria.

Preguntas de autoinstrucción

1. ¿ Qué es un fármaco ?

Toda sustancia extraña al organismo capaz de modificar de algún modo las funciones de éste.

2. Explique brevemente que es la Farmacocinética.

Es una disciplina que se dedica a estudiar como actúa el organismo sobre el fármaco.



3. Explique brevemente que es la Farmacodinamia.

Es una disciplina que se dedica a estudiar el efecto de un fármaco sobre el organismo.

4. Defina los siguientes conceptos:

Absorción: Proceso de transporte del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica.

Distribución: Proceso de transporte del fármaco desde la sangre a todos los tejidos entre los cuales se encuentra el tejido blanco donde ejerce su acción. La distribución determina que cantidad de fármaco llega al sitio de acción.

Eliminación: Suma de los procesos que conducen a la desaparición del fármaco en el organismo, depende del metabolismo y excreción.

Metabolización: Proceso de alteración química de los fármacos en el organismo, los cuales deben transformarse en metabolitos (activos ó inactivos) que sean más polares, a través de procesos metabólicos como hidrólisis, óxido-reducción, síntesis, etcétera. Ocurre principalmente en el hígado.

Excreción: Proceso por el cual se elimina del organismo un fármaco ó un metabolito sin modificar su forma química. La gran mayoría de las drogas ó metabolitos se eliminan por el riñón ó las heces. También hay un grado de eliminación a través de la leche, sudor, saliva y lágrimas.

5. ¿Cuál es la utilidad de determinar la curva de velocidad v / s tiempo ?

Esta curva es la base para determinar los parámetros farmacocinéticos y determinar la biodisponibilidad. Esta curva se va construyendo en un rango de tiempo determinado, midiendo las distintas concentraciones de medicamentos en la sangre.

6. Defina de manera clara y sencilla el concepto de Biodisponibilidad.

Cantidad de principio activo que absorbe y que se encuentra disponible en el sitio de acción y la velocidad con que este proceso se realiza.



7. ¿De qué manera podremos diferenciar biodisponibilidad absoluta y biodisponibilidad relativa?

Biodisponibilidad absoluta: El área bajo la curva (ABC) de las concentraciones plasmáticas v/s tiempo del fármaco vía oral es comparada al ABC del mismo producto administrado por vía endovenosa.

Biodisponibilidad relativa: : El área bajo la curva (ABC) de las concentraciones plasmáticas v/s tiempo del fármaco administrado por cualquier vía comparada al ABC del mismo producto administrado tomado como patrón de comparación. Se utiliza como referencia la presentación ya conocida del mismo medicamento.

8. Mencione cuatro factores que pueden afectar la biodisponibilidad de un determinado medicamento.

- La calidad de los excipientes.
- Las características físico químicas de los fármacos (cristalinidad).
- Las diferencias en los métodos de manufactura.
- Las diferencias dadas por la estabilidad química ó física del principio activo.

8. Mencione los factores metabólicos que pueden alterar la biodisponibilidad.

- Alteración química y/o metabolización en el tubo digestivo.
- Metabolismo presistémico.
- Alimentos.
- Interacciones medicamentosas.
- Enfermedades.

8. ¿Cuándo podemos asegurar que dos medicamentos son Bioequivalentes?

Cuando dos productos equivalentes farmacéuticos demuestran biodisponibilidad comparable bajo condiciones experimentales semejantes.

9. Establezca diferencias entre:

- **Equivalente farmacéutico:** Productos que contienen cantidades idénticas del mismo principio activo.
- **Alternativas farmacéuticas:** Productos que contienen idéntica especie terapéutica ó su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad ó forma farmacéutica ó la misma sal ó éster.



- **Productos bioequivalentes:** Son equivalentes farmacéuticas ó alternativas farmacéuticas cuya velocidad y magnitud de la absorción no muestra una diferencia significativa cuando se administran en la misma dosis molar de la porción terapéutica, bajo condiciones experimentales similares.

- **Equivalente terapéutico:** Formas farmacéuticas que contienen el mismo principio terapéutico y que originan idénticos efectos "in vivo".

- **Alternativas terapéuticas:** Formas farmacéuticas que contienen diferentes principios activos que son indicados para el mismo objetivo clínico ó terapéutico.

8. Mencione los objetivos de los estudios de biodisponibilidad.

- Establecer equivalencias.
- Establecer posologías.
- Establecer interacciones.

8. Mencione los métodos para evaluar la biodisponibilidad.

Determinación de $C_{máx}$, ABC y $t_{máx}$.

Determinación de parámetros farmacocinéticos de excreción urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benet, L. Z.; Kroetz, D. L. & Sheiner, L. B. Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman 9ª Edición (1) Mc Graw-Hill Interamérica pag. 3- 30. 1996.
2. Harvey, S. C. & Withrow, C. D. "Farmacocinética Básica" En Remington Farmacia 17ª Edición (1), Cap. 38. Editorial Médica Panamericana. 1985.
3. Disanto A. R. "Pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia". En Remington Farmacia, 17ª Edición (2), Cap. 77. Editorial Médica Panamericana. 1985.
4. Erskine C. R. "Seguridad y Control de Calidad". En Remington Farmacia 17ª Edición (2), Cap. 83. Editorial Médica Panamericana. 1985.
5. Saavedra, I.; "Conceptos de farmacodinamia y farmacociné-



tica en la perspectiva clínica". En, Rosselot, E. & Biagini, L. (eds.) *Farmacología Clínica en Medicina Interna. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago, Editorial Mediterráneo, Vol. VII (1): 15-27.*

6. "Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability", WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty Four Report (*WHO Technical Report Series, N° 863*), Geneva, 1996.
7. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos, hecha por la Asociación Médica Mundial en la Asamblea del Helsinki, Finlandia, en 1964. En *Ética Médica normas y documentos. Colegio Médico de Chile AG. Graphos Comunicaciones Ltda.* 1986; 91-95.
8. Guidance for industry. "BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations" *Draft Guidance, US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research*, 1999.
9. Guidance for industry. "Disolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Form" *US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research. 1998.*
10. Code of Federal Regulations. *Título 21, part. 320. "Bioavailability and bioequivalence Requirements" Washington*, 1999.
11. Dressman J, Amidon G, Reppas C., Shah V. Disolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharmaceutical Research*, Vol 15, N° 1 1998.
12. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de uso Médico y Cosméticos. DS 1876/95. Ministerio de Salud, Chile 1995.
13. "Prácticas de Buena Manufactura". Resolución 2088 del 6 de diciembre de 1999, Ministerio de Salud, Chile. Basado en las recomendaciones de la OMS, Informes N° 32 y 33 del Comité de Expertos de OMS. Aprobado por Resolución WHA 47.11, del 10 de mayo de 1994. Asamblea Mundial de la Salud.
14. U.S. Pharmacopeia/National Formulary, USP 23 /NF 18, Fifth Suppl. 1088 "In vitro and in vivo Evaluation of Dosage Forms" 1090 "In vivo Bioequivalence Guidance" USA, 1995.



Biodisponibilidad - Bioequivalencia

Manual de Propiedad Corporación Nacional
del Cáncer, CONAC

Representante legal:
Catalina Agosin Rosenberg

Registro:

N° de Ejemplares: 2.000

Preparado por: Médico Iván Saavedra

Casa Central:
Capellán Abarzúa 027 Providencia
Fono: 7375520, Fax 732 9540

Prohibida su reproducción total o parcial