

# Bioequivalencia: ¿Debemos exigirla?

LUIS BAVESTRELLO F.\*

## Bioequivalence: Should we compel it?

From year 2000 an increase in antimicrobial agents selling, mostly generic products is appreciated in the national market. It is important to know not only its pharmaceutical equivalence with trade mark products (equal active principle plus equal dose plus equal formulation) but its bioequivalence, it means its similar clinical effect. There are two forms to measure the bioequivalence: pharmacokinetic studies and clinical therapeutic trials. In this paper it is discussed recommended methods to establish this bioequivalence and its limitations to accept the pharmaceutical license of generic antimicrobial agents.

**Key words:** Bioequivalencia; Trade mark; Generic; Policies

Los antimicrobianos, que tenían una tendencia a disminuir sus ventas después de las medidas adoptadas en el año 1999, han registrado un aumento el año 2000, según datos de venta del IMS. (Tabla 1). Esta alza se debe al aumento de especialidades farmacéuticas de productos copias de los registrados inicialmente, más que a la aparición de nuevos fármacos.

Esta situación plantea el desafío de catalogar los productos farmacéuticos según su calidad y relación con el producto innovador u original.

Para ello se ha desarrollado el concepto de **bioequivalencia**, además de otros.

Entendemos por **equivalentes farmacéuticos** a dos presentaciones que contienen igual principio activo en igual dosis y misma formulación. Si ambas produjeran igual efecto clínico serían **bioequivalentes**.

Existen diferentes formas de estudiar la bioequivalencia:

- Equivalencia **farmacocinética** que consiste en comparar la **biodisponibilidad** en condiciones experimentales apropiadas, asumiendo la equivalencia **farmacodinámica** y **eficacia terapéutica**.
- Equivalencia **terapéutica**. La búsqueda de la equivalencia terapéutica se puede realizar a través de estudios de:
  - Farmacodinámica
  - Bioequivalencia *in vivo*.
  - Clasificación Biofarmacéutica *in vitro*.

Este sistema de clasificación biofarmacéutico simplifica los estudios pues se realizan *in vitro*, sin requerir estudios en humanos por lo que son

de menor costo y de mayor rapidez. Incluye solubilidad, cinética de disolución y permeabilidad frente a membranas biológicas. Esta clasificación sólo es aceptada para productos de alta solubilidad y alta permeabilidad.

Esta línea de trabajo se encuentra en pleno desarrollo y probablemente a futuro, con mayor estandarización, va a permitir categorizar una mayor gama de productos farmacéuticos incluyendo aquellos que no tengan las condiciones de solubilidad y permeabilidad mencionadas.

Se entiende por **biodisponibilidad** la cantidad y velocidad en que el ingrediente o molécula activa de un producto farmacéutico es absorbido y está disponible en el sitio de acción.

Se entiende por **bioequivalencia** la ausencia de diferencia significativa en la **velocidad** y **cantidad** de moléculas activas de **equivalentes farmacéuticos** o alternativas farmacéuticas que se disponen en el sitio de acción cuando son administradas en la **misma dosis** molar y bajo iguales condiciones dentro de un **estudio** diseñado en forma apropiada. Sirve para demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo son

Tabla 1. Mercado global nacional

AÑO	VALOR USD
1998	54.664.617
1999	40.851.561
2000	41.081.339

Fuente IMS

\* Unidad de Infectología, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

**terapéuticamente equivalentes** y por lo tanto **intercambiables** y constituye la base para la autorización de comercialización de los productos **genéricos**.

Para que un producto innovador o de marca sea autorizado y comercializado se requiere un *dossier* con datos biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos de eficacia y seguridad. El desarrollo de un producto innovador demora 12 a 15 años, de cada 5.000 moléculas evaluadas tan sólo una llega al mercado y cada proyecto cuesta 800 millones de dólares, de los cuales el 94% de ellos proviene de la industria.

El producto genérico, en cambio, es la formulación de un producto farmacéutico distinto del innovador, aunque con igual principio activo, con un precio inferior, lo que es la principal justificación de su existencia. La inversión realizada por el laboratorio es menor que en el caso de los innovadores. No es necesario en este caso demostrar: eficacia, relación riesgo/beneficio, describir indicaciones, esquema terapéutico, dosis, etc. Sólo es necesario demostrar que las concentraciones plasmáticas alcanzadas son similares a las que alcanza el producto original u innovador.

Los estudios de bioequivalencia se plantean necesarios tanto en los productos genéricos como en los cambios de formulación de productos de investigación. Cabe destacar que 60% de las formulaciones de productos de marca comercializados son diferentes de los utilizados en los ensayos clínicos fase II y III y sólo han demostrado bioequivalencia en voluntarios sanos.

La biodisponibilidad se calcula en base a concentración de fármaco en sangre ya que no es posible medirlo en el sitio de acción. Para ello se emplean parámetros:

**Estequemétricos:**

- Concentración máxima (Cmax)
- Área bajo la curva (AUC)

**Cinéticos:**

- Tiempo hasta alcanzar la máxima concentración (Tmax)
- Constante de velocidad de absorción (Ka)
- En fármacos cuyo efecto no depende de la concentración plasmática, Tiempo medio de residencia (MRT).

En el análisis de la normativa convencional, cuando la diferencia en velocidad y magnitud de

absorción entre productos es inferior al 20% se consideran bioequivalentes. Pero ¿es ésta una diferencia clínicamente significativa?

Hay casos en que un aumento de biodisponibilidad oral no modifica su eficacia ni seguridad como por ejemplo, el aumento en 30% de la biodisponibilidad en penicilina oral.

Los estudios de bioequivalencia se iniciaron en 1977, cuando la FDA solicitó determinaciones farmacocinéticas para bioequivalencia, medidos en AUC (cantidad de absorción) y Cmax (velocidad de absorción). La solicitud fue originada debido a problemas surgidos en ese entonces, con genéricos de: digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos e hipoglicemiantes orales

Los parámetros actuales rigen desde los 90' y el último Draft de la FDA corresponde a julio del 2002.

Un diseño de estudio clásico de bioequivalencia puede ser:

- Cruzado de 2 secuencias y 2 periodos
- Con asignación al azar
- Formulación Testeada (T) y referencial (R)
- Dosis única diaria en ayunas
- Período de lavado de 5 vidas media.

Diseño de un estudio de bioequivalencia clásico, cruzado de 2 períodos y 2 secuencias

	Período 1	Período 2
Secuencia 1	R	T
Secuencia 2	T	R

Estos estudios requieren:

- Minimizar variabilidad
- Voluntarios sanos
- Ambos sexos
- Peso normal
- Hábitos (No fumar ni beber)
- Edad (18 -55 años)
- Número no menor de 12 (24 a 36)
- Método analítico validado
- 12 a 18 muestras por formulación
- Puede medirse metabolito si la concentración plasmática es muy baja o la vida media muy corta.
- Debe medirse metabolito siempre si es profármaco
- Parámetros de evaluación:
  - AUC por método trapezoidal (1°) desde AUC 0-T o extrapolar a AUC, que no sea > 20%
  - Cmax (1°) y Tmax (2°) medidos directamente o Cmax / AUC.
- Vida media (2°), como controlador de referencias y períodos de lavado

Análisis estadístico:

- Varianza con intervalo de confianza del 90% para la diferencia entre las medias de las 2 formulaciones. (AUC y Cmax) no deben exceder 20%
- AUC y Cmax no suelen seguir una distribución normal y se recomienda transformación logarítmica de esos parámetros.
- Riesgo no mayor de 5% (aceptarlo cuando no lo es)
- Riesgo no mayor de 20% (rechazarlo cuando lo es)

Factores que influyen en los resultados:

Efecto secuencia  
Efecto período  
Efecto formulación  
Efecto de arrastre  
Variabilidad intraindividual

**Casos en que se requieran sólo estudios *in vitro*:**

Formulaciones orales de liberación inmediata con:

- Principio activo sin rango terapéutico estrecho
- Metabolismo de primer paso < 70%, cinética lineal
- Alta solubilidad en agua
- Absorción intestinal > 80%
- Excipientes que no produzcan alteración cinética.

Soluciones orales acuosas con igual concentración y sin excipientes que puedan alterar absorción.

Formulaciones parenterales para administración *ev* que contengan la misma concentración.

Formulaciones parenterales para administración *im* o *sbc* que tenga el mismo tipo de solución, igual concentración y excipientes iguales o similares.

Cumplimiento de las **GMP** (*Good Manufacturing Practices*). Certificación por parte de los laboratorios farmacéuticos.

Existen dudas acerca de las recomendaciones internacionales en la actualidad, referidas a las dosis a utilizar, el diseño de dosis única o múltiple, el diseño paralelo o cruzado, repetido o no, la formulación de referencia, la duración del período de lavado, el sexo de los participantes, raza, población a estudiar, edad de los voluntarios sanos, número de muestras para hacer el perfil, el tratamiento de los datos farmacocinéticos, la estimación de la constante de eliminación y el cálculo del área extrapolada.

Los antimicrobianos se pueden clasificar se-

gún sus características farmacocinéticas en aquellos con:

- Dinámica **Tiempo – Dependiente**, como los antibióticos de techo bajo ( $\beta$ -lactámicos)
- Dinámica **Concentración - Dependiente** como los antibióticos de techo alto (aminoglucósidos - fluoroquinolonas)
- La relación en ambos casos es directa e influida por parámetros cinéticos

La equivalencia terapéutica de los antimicrobianos se caracteriza por el margen terapéutico, el cual en general, no es estrecho para los antimicrobianos orales, pero las biodisponibilidades son, en general, bajas (en muchos casos inferiores al 50%). También se caracteriza por el estrecho margen de toxicidad en algunos.

La equivalencia terapéutica es clave en la *switch* terapia precoz y en tratamientos abreviados. La equivalencia es crítica en nuevos antivirales y antifúngicos.

## Resumen

En el mercado nacional se aprecia desde el año 2000 un incremento en la venta de antimicrobianos, principalmente del tipo genéricos. Es importante conocer no sólo su equivalencia farmacéutica con los productos originales (igual principio activo más igual dosis más igual formulación) sino que además su bioequivalencia, es decir su similar efecto clínico. Existen dos grandes formas de medir la bioequivalencia: estudios farmacocinéticos y de eficacia terapéutica. Se discuten en este artículo los métodos recomendados para establecer bioequivalencia y sus limitaciones para otorgar la licencia farmacéutica a antimicrobianos genéricos.

## Conclusiones

- Se requiere estudiar la bioequivalencia antes de aceptar un genérico o un cambio de formulación de un original.
- Es necesario conocer las dudas y limitaciones de los estudios
- Hay que constituir masa crítica que exija los estudios tanto a los laboratorios farmacéuticos como a nuestras autoridades sanitarias, en los casos necesarios.
- ¡¡ Debemos saber exigirla !!