

# Bioequivalencia de medicamentos *in vivo* e *in vitro* (Bioexención)

Alfonso Zavaleta Martínez-Vargas<sup>1</sup>, María Salas Arruz<sup>2</sup>, Carlos Zavaleta Boza<sup>3</sup>

## Resumen

El desarrollo de los medicamentos químicos de los últimos 50 años ha permitido la obtención de notables mejoras en la salud humana. La calidad, seguridad y eficacia así como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), son exigencias implantadas en la industria farmacéutica en la mayoría de los países. La aparición y desarrollo de las especialidades farmacéuticas genéricas en los últimos 35 años ha acompañado al desarrollo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* (Bioexención). Se revisa los avances en estudios de Bioequivalencia en el Perú y los requisitos de la Ley de medicamentos aprobada en 2009. Los estudios de Bioequivalencia principalmente farmacocinéticos constituyen el estándar para que los organismos regulatorios en materia farmacéutica asuman la equivalencia terapéutica. Esta a su vez es un criterio aceptado para asumir intercambiabilidad del medicamento. En este artículo se revisan las definiciones, los diferentes tipos de diseños empleados en los estudios de Bioequivalencia, sus requisitos principales así como los criterios de aceptabilidad y rechazo de los resultados de los estudios de Bioequivalencia. Se hace especial mención a la posición de la OMS, la FDA y EMEA en los últimos años. Se describe la Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que considera cuatro grupos y su aplicación para la bioexención, bajo los criterios de la FDA y de la OMS.

**Palabras clave:** Bioequivalencia *in vivo*, biodisponibilidad *in vitro*, bioexención, Perú.

## Abstract

In the last 50 years the development of the chemical medicines has allowed to achieve remarkable improvements in human health care. In many countries the pharmaceutical industry regulations on quality, safety and effectiveness as well as Good Manufacturing Practices (GMP) and Good Laboratory Practices (GLP) are mandatory requirements. Generic pharmaceutical products have been developed in the last 35 years, along with studies of bioavailability, bioequivalence *in vivo* and *in vitro* (Biowaiver). In this article the progress in Bioequivalence studies in Peru will be reviewed as well as the requirements of the Medicines Act adopted in 2009. The pharmacokinetic Bioequivalence is the standard for pharmaceutical regulatory agencies; in this way they are able to establish pharmaceutical therapeutic equivalence and this is an accepted criteria for the medication interchangeability. The most important requirements of acceptability and rejection of the results of the studies of Bioequivalence are reviewed in this article, as well as the criteria and the definitions related to them and the different programs designed for these studies. In this article we review definition, different study designs used bioequivalence, their requirements and the criteria of acceptability and rejection of the results bioequivalence studies. The position of the WHO, the FDA and EMEA in the last few years has a special reference in the article. The Biopharmaceutics Classification System (BCS), that consider four groups and their application to biowaiver, under the criteria of FDA and WHO is reviewed.

**Keywords:** Bioequivalence *in vivo*, bioequivalence *in vitro*, bioavailability, biowaiver, Peru.

## Introducción

En las últimas décadas el desarrollo científico ha permitido la obtención de nuevos principios activos (protegi-

dos por patentes) y el desarrollo de numerosos medicamentos genéricos (multifuentes) de menor costo: Los profesionales de la salud han encontrado luego un gran número de productos multifuentes de los cuales deben seleccionar productos

<sup>1</sup>Médico Cirujano, Doctor en Farmacología. Profesor Principal, Departamento Académico de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias y Filosofía, Miembro, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. email: Alfonso.zavaleta@upch.pe <sup>2</sup>Biólogo, Magister en Fisiología. Profesor Principal, Departamento Académico de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia. email: maria.salas@upch.pe <sup>3</sup>Cirujano Dentista. Profesor Auxiliar, Departamento Académico de Odontología Social, Facultad de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. email: carol.zavaleta@upch.pe

equivalentes terapéuticos. Sin embargo esta no ha sido una fácil elección<sup>(1)</sup>. Luego, las regulaciones de los países incorporaron progresivamente los requisitos de calidad de estas preparaciones farmacéuticas dentro de las Leyes de medicamentos y sus correspondientes reglamentos. Es así que es necesario demostrar la calidad mediante estudios químicos, microbiológicos, farmacológicos y toxicológicos para garantizar su seguridad. La eficacia es evaluada mediante estudios clínicos controlados mientras la producción de los medicamentos debe realizarse siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura y el control de calidad siguiendo las Buenas Prácticas de Laboratorio.

A comienzos de los 60s se desarrolló un intenso trabajo en farmacocinética, que condujo a evidencias científicas de cómo variaciones en la composición y forma de dosificación de un producto pueden afectar las propiedades *in vivo*, así como los efectos terapéuticos. Las diferencias entre resultados terapéuticos de los medicamentos se atribuyeron a diferencia en los excipientes, proceso de manufactura o las propiedades del medicamento, reconociéndose la importancia de la biodisponibilidad<sup>(1)</sup> y a la aceptación de que la utilización de medicamentos equivalentes farmacéuticos no garantiza que exista eficacia terapéutica en el paciente, si no se garantiza la intercambiabilidad del medicamento. La OMS, la FDA y la EMEA, importantes organismos reguladores han incorporado progresivamente regulaciones y requisitos de biodisponibilidad, bioequivalencia y equivalencia terapéutica como elementos que sustentan la necesidad de intercambiabilidad de los medicamentos<sup>(2-12)</sup>.

En el Perú se aprobó en 2009, La ley 29459 "Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios". En esta Ley se introduce la exigencia de estudios de bioequivalencia, o de equivalencia terapéutica en el registro de las especialidades farmacéuticas y los medicamentos genéricos multifuente, y se establece criterios de gradualidad y de riesgo para el paciente en la selección de los medicamentos a los que se exigiría estos requisitos<sup>(13)</sup>. Lamentablemente el cumplimiento de estas exigencias se encuentra aún pendiente de reglamentación mediante la aprobación de directivas específicas por la DIGEMID-MINSA.

En este reporte se presenta una revisión acerca de la Bioequivalencia de medicamentos químicos.

### Bioequivalencia

En los Estados Unidos de Norteamérica hasta finales de los 70s los fármacos genéricos se comercializaron sin estudios previos de Biodisponibilidad o Bioequivalencia. Sin embargo, los problemas de seguridad y eficacia observados con genéricos de digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos o antidiabéticos orales entre otros, concitaron la atención del FDA y agencias regulatorias de otros países. En consecuencia la FDA estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para demostrar la Bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo<sup>(15)</sup>. Esta demostración se basaba en estudios farmacocinéticos: la

cantidad total de fármaco absorbida, medida como el área bajo la curva de las concentraciones del fármaco frente al tiempo (AUC), y en la velocidad de absorción, medida como la concentración máxima alcanzada (Cmax), sin que se exigiera proveer datos de eficacia y seguridad en ensayos clínicos para la aprobación de productos genéricos.

Se dice que dos productos son Bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus Biodisponibilidades (grado y velocidad de absorción) después de su administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos<sup>(9)</sup> y en consecuencia su eficacia y seguridad son las mismas<sup>(16)</sup>.

En un estudio de Bioequivalencia se busca demostrar que dos productos (un fármaco patrón vs un genérico o multifuente con la misma composición y forma farmacéutica) son Bioequivalentes mediante la realización de un estudio farmacocinético comparativo en seres humanos. En este estudio se miden los parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva, la concentración máxima, el Tmax, tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima, y el Cmax, concentración máxima del principio activo alcanzada en el pico en sangre. El objetivo de este estudio es demostrar que la farmacocinética de un producto es similar a la del otro permitiendo asumir que presentarán de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes.

En la figura 1 se muestran los fundamentos para el establecimiento de la Bioequivalencia farmacocinética.

Actualmente la OMS considera los estudios de Bioequivalencia como uno de los métodos para demostrar intercambiabilidad terapéutica entre dos productos farmacéuticos<sup>(17)</sup>.

### La Biodisponibilidad y su relación con la Bioequivalencia

La Biodisponibilidad es la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria<sup>(8)</sup>. El estudio de Biodisponibilidad es realizado por lo general al fármaco ó producto innovador.

La Biodisponibilidad puede ser influenciada por la forma medicamentosa, la vía de administración, las variables de fabricación como el tamaño de las partículas, el polimorfismo, los agentes desintegradores, lubricantes y tensoactivos las técnicas para preparar los granulados y las envolturas.

Se dice que hay Bioequivalencia cuando al comparar la Biodisponibilidad de un producto innovador o de referencia con un producto copia ó multifuente estos son equivalentes en la velocidad y cantidad del fármaco activo que se absorbe y llega a la sangre y de allí al tejido o área donde se produce su

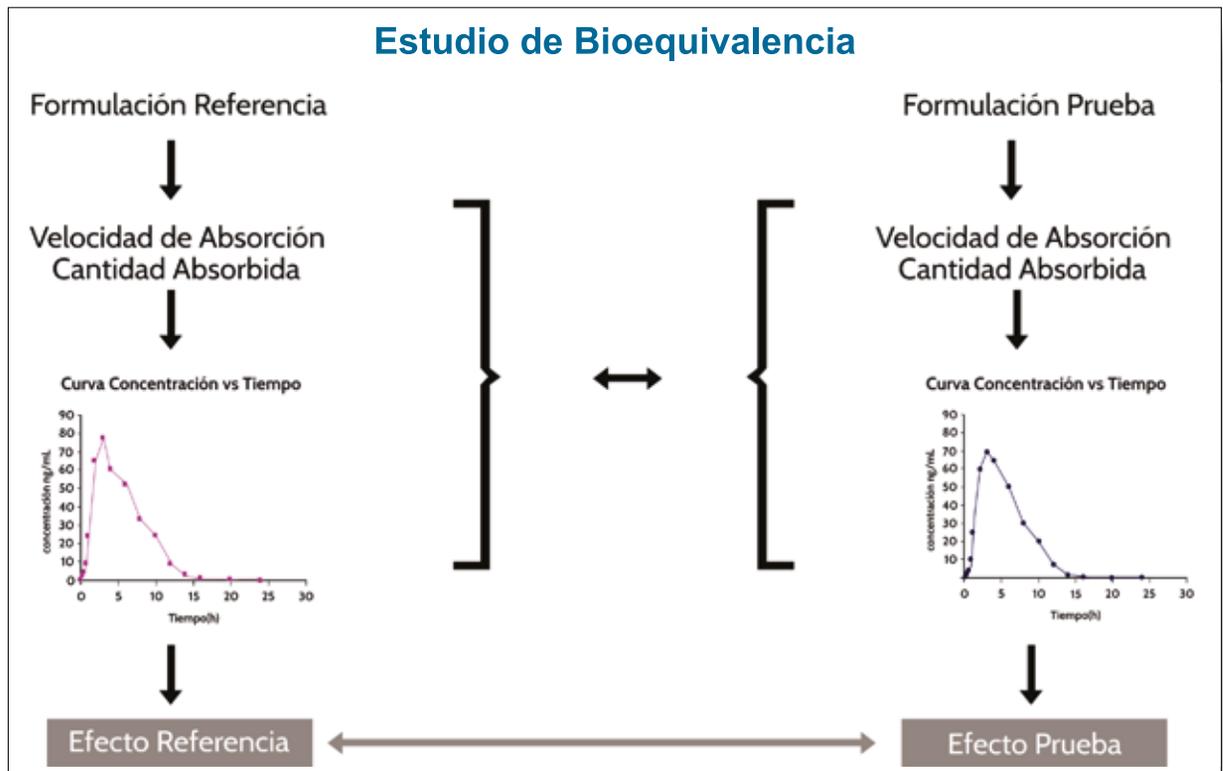


Figura 1. Fundamento del establecimiento de Bioequivalencia farmacocinética (Modificado de Referencia 15).

efecto, ambos fármacos son terapéuticamente equivalentes y pueden ser intercambiados o usados usarse indistintamente. Se ha demostrado que una diferencia del 20% en las concentraciones de un fármaco activo en sangre, resultado de la variabilidad permitida en los lotes galénicos no tiene relevancia clínica para la gran mayoría de los fármacos<sup>(15)</sup>.

En el Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos (CFR 21 320.1) se define la Bioequivalencia como "la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente"<sup>(14)</sup>.

Hoy día se cuenta con normas de consenso<sup>(2-3, 6-7)</sup>, en las que se refiere que dos formulaciones son bioequivalentes cuando la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas es menor al 20%. Este 20% corresponde no a la cantidad de fármaco sino a que el intervalo de confianza del 90% aplica a la diferencia entre las medias de las dos formulaciones comparadas -AUC y Cmax- la que no deben ser ni superior ni inferior al  $\pm 20\%$ <sup>(15)</sup>.

#### El estudio de Bioequivalencia

Un estudio de Bioequivalencia es un estudio clínico (Fase I) realizado en voluntarios sanos, a los que se administra el medicamento de prueba (multifunte que pretende ser

intercambiable) y el medicamento innovador o de referencia en momentos diferentes, en los mismos sujetos humanos (Estudio Cruzado).

Durante el estudio se toman de 10 a 18 muestras seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo y se compara la cantidad absorbida de cada fármaco, la velocidad y tiempo en que se absorbe (Figura 2).

Para determinar la cantidad y velocidad con que se absorbe cada fármaco se determina tres parámetros farmacocinéticos:

- AUC (área bajo la curva: concentración sérica versus tiempo).
- Cmax: Máxima concentración sérica
- Tmax: tiempo en el que se alcanza la máxima concentración sérica.

Algunos aspectos previos que son necesarios para el diseño del estudio de Bioequivalencia incluyen:

- Es necesario contar con la documentación que sustente equivalencia farmacéutica (forma de presentación y concentración iguales).
- Se requiere contar con una técnica validada para determinar el principio activo o metabolito.

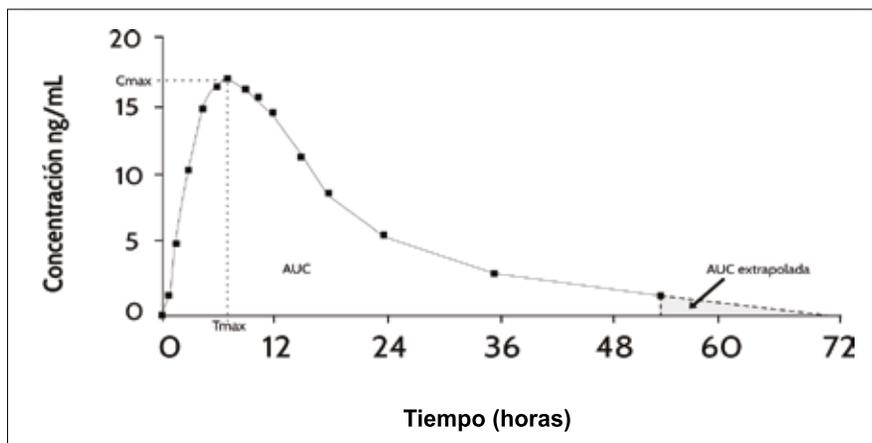


Figura 2. Bioequivalencia *in vivo*: Parámetros farmacocinéticos utilizados.

- Haber realizado ensayos previos para conocer el C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub> a fin de poder prever la frecuencia y el número de muestras a recolectar.
- Conocer si hay varianza intra-individual o inter-individual, a fin de evaluar el número de participantes (a mayor variabilidad se requiere mayor número de participantes).
- Haber seleccionado el Medicamento de Referencia.
- Conocer sobre el metabolismo de la droga.

En un diseño estándar de un estudio *in vivo* de Bioequivalencia, los participantes reciben productos de prueba (T) y de referencia (R) en ocasiones distintas (diseño cruzado 2x2), en dosis ya sea únicas o múltiples, con asignación aleatoria a las dos secuencias posibles de administración de los productos<sup>(15)</sup> (Figura 3).

A continuación luego de la administración del medicamento usualmente por vía oral, se colectan muestras de sangre en períodos previamente establecidos comprendiendo un período de por lo menos 3 vidas medias del principio activo en sangre. Las muestras se envían al laboratorio especializado para su análisis, donde se determina las concentraciones del fármaco y/o metabolitos, y se obtienen los parámetros farmacocinéticos (AUC, C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub>) de las curvas resultantes de concentración y tiempo.

Finalmente se analizan estadísticamente estos parámetros farmacocinéticos para determinar si los productos de prueba y de referencia dan valores comparables.

### Los diseños de los estudios de Bioequivalencia

La FDA en el año 2000 incluyó una clasificación en función de su reiteración en: estudios no reiterados y estudios reiterados<sup>(6)</sup>:

#### a) Diseños de estudios no reiterados

La FDA recomendó la realización de diseños de estudios no reiterados para los estudios de Bioequivalencia de la mayoría de las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata administradas oralmente.

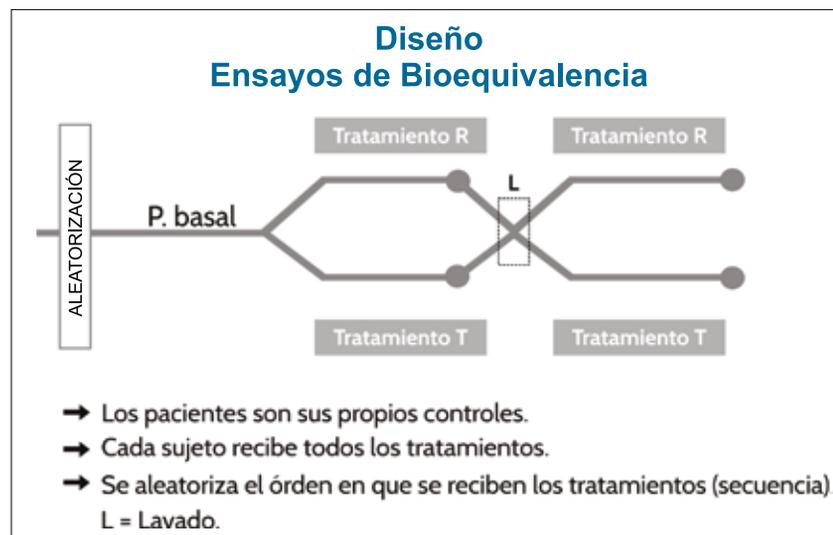
#### b) Diseños de estudios reiterados

La FDA recomendó la realización de diseños de estudios reiterados para los estudios de Bioequivalencia de formulaciones posológicas de liberación modificada y productos farmacéuticos altamente variables (coeficiente de variación de variabilidad intraindividual  $\geq 30\%$ ), incluyendo aquellos fármacos que son de liberación inmediata, liberación modificada y otros productos farmacéuticos de administración oral.

Los estudios reiterados tienen las siguientes ventajas<sup>(6)</sup>:

- Permiten comparaciones de varianzas intra-individuales para los productos de prueba y referencia.
- Indican si el producto de prueba muestra una variabilidad intraindividual más alta o más baja en las medidas de Biodisponibilidad cuando se compara con el producto de referencia.
- Sugieren si puede haber una interacción en el sujeto según formulación (S\*F).
- Proveen más información acerca de los factores relacionados al desempeño de la formulación.
- Reducen el número de sujetos que hacen falta para el estudio de Bioequivalencia.

A su vez los diseños de los estudios de Bioequivalencia pueden ser clasificados en 2 tipos: *in vivo*, e *in vitro* (bioexención). Dentro de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, los más frecuentemente empleados son los estudios *in vivo* farmacocinéticos



**Figura 3.** Diseño de un estudio de Bioequivalencia farmacocinético clásico aleatorizado, cruzado de 2 periodos y 2 secuencias (Modificado de ref. 15 y 35).

En la figura 3 se muestra el diseño del ensayo de Bioequivalencia *in vivo* clásico.

Sin embargo, La FDA (2014) acepta que en ciertas circunstancias, otras aproximaciones de diseño se empleen para soportar una demostración de Biodisponibilidad / Bioequivalencia<sup>(7)</sup>. Estas incluyen:

a) Pruebas *in vitro* predictivas de Biodisponibilidad *in vivo* en humanos (Bioexención).

b) Estudios farmacodinámicos. Estos estudios no se recomiendan para drogas administradas oralmente cuando la droga es absorbida dentro de la circulación sistémica y un acercamiento farmacocinético puede ser usado para evaluar la exposición sistémica y evaluar la Biodisponibilidad / Bioequivalencia. Estudio farmacocinético es preferido porque ellos tienen un acercamiento más exacto, sensible, y reproducible. Sin embargo, en casos donde un estudio farmacocinético no es posible, un ensayo Farmacodinámico puede estar justificado para demostrar Biodisponibilidad/Bioequivalencia.

c) Estudios clínicos comparativos. Pueden ser usados en circunstancias limitadas, cuando los estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos no sean aplicables. Esta circunstancia es rara.

Rodríguez (2011) ha listado las características más importantes de los ensayos de Bioequivalencia<sup>(18)</sup>:

- Los parámetros farmacocinéticos objetivo del estudio son Cmax, Tmáx y AUC.
- Los participantes en el estudio son voluntarios sanos, generalmente de entre 18 y 55 años, no fumadores ni bebedores.

- De cada formulación se administra a cada participante una dosis única. Los estudios en dosis únicas son más sensibles para detectar diferencias entre las formulaciones.

- El ensayo es cruzado: cada participante va a recibir las dos formulaciones que se quieren comparar, con un período de lavado entre ellas, pero en diferente orden. Por tanto, cada sujeto es su propio control, lo que disminuye la variabilidad.

- El ensayo es aleatorizado: la asignación de en qué orden recibe cada participante cada una de las formulaciones se realiza de forma aleatoria.

- Son estudios doble ciego.

- El número de participantes que se deben incluir en cada estudio oscila entre 12 como mínimo hasta 36. Por lo general, cuanto mayor es la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos AUC y Cmax, es necesario un mayor número de participantes.

- Las condiciones ambientales (dieta, ejercicio físico) deben ser lo más parecidas posibles en los participantes para evitar interferencias. Se suele administrar la dosis de cada formulación en ayunas.

Guerra López y col. (2006) detallan algunos aspectos adicionales importantes requeridos por los estudios de Bioequivalencia *in vivo*<sup>(15)</sup>:

- El número de participantes se define en función de la partir de la variabilidad interindividual descrita para los parámetros principales de evaluación de la Biodisponibilidad (AUC y Cmax).

- Entre cada administración de fármaco existe un período de lavado de una duración suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el fármaco y sus metabolitos antes de administrar la segunda dosis.
- Los participantes pueden ser de ambos sexos, deben tener peso normal o de índice de masa corporal dentro de límites normales.
- Para la toma de muestras usualmente se utiliza la venopunción en la obtención de sucesivas de muestras de sangre mediante sistemas adecuados para reducir el número de venopunciones en los participantes. El número de muestras de sangre para la estimación de la Bioequivalencia (usualmente entre 12 y 18 para cada formulación, o el número apropiado durante el equivalente a 3 vidas medias) y los tiempos en los que se deben obtener deben ser los apropiados para definir el perfil de la curva concentración-tiempo y sus distintas fases (absorción, distribución, metabolismo y eliminación). Esto debe poder permitir obtener el Cmax y el Tmax, y al menos el 80% del AUC.

Las muestras colectadas deben procesarse y conservar adecuadamente de acuerdo a la metodología analítica correspondiente. El laboratorio debe contar con procedimientos estandarizados y validados para la medición y análisis con la precisión (sensibilidad y especificidad) requeridas. Los resultados analíticos deben tener el número apropiado de repeticiones y un apropiado coeficiente de variación experimental.

En la evaluación de los resultados para considerar dos productos como bioequivalentes, es necesario que no existan diferencias estadísticamente significativas entre sus parámetros farmacocinéticos, y que la magnitud de estas

diferencias no excedan los límites que marca el intervalo de confianza de aceptabilidad de estas diferencias. Esto implica que se requiere que el intervalo de confianza del 90% (Ic90%) para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones (AUC y Cmax) no sea ni superior ni inferior al  $\pm 20\%$  para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, debiendo estar dichos valores comprendidos entre 80 y 120%.<sup>(19)</sup>

Debido a ello es que las Administraciones Sanitarias consideran bioequivalentes a aquellas especialidades farmacéuticas en las que el IC90% de la diferencia o razón entre las medias de los parámetros investigados está dentro de unos límites prefijados que suelen ser de  $\pm 20\%$  (80%-120%) para el parámetro principal de decisión, es decir la AUC (80-125% para parámetros transformados logarítmicamente)<sup>(20)</sup>.

En la figura 4, se muestran los posibles resultados de los ensayos de Bioequivalencia *in vivo*.

#### Posibles causas de no cumplimiento de criterios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia (FDA 2000)<sup>(5)</sup>

- Es posible que un producto de prueba no cumpla con los criterios de aceptación de Bioequivalencia por las siguientes razones:
- El producto de prueba tiene medidas más altas o más bajas de velocidad y medida de absorción en comparación con el producto de referencia.
- El producto de prueba tiene medidas más bajas de velocidad y medida de absorción en comparación con el producto de referencia.
- El desempeño de la prueba o la referencia es más variable.

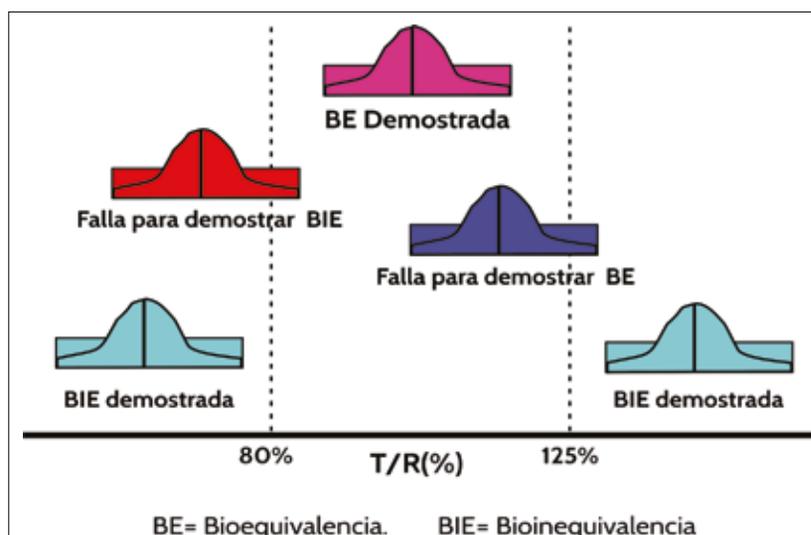


Figura 4. Posibles resultados del estudio de Bioequivalencia *in vivo* (Modificado de Ref. 35).

En el tercer caso cuando aumenta la variabilidad del producto de prueba, la inquietud reguladora tiene que ver tanto con la inocuidad como con la eficacia, porque puede sugerir que el producto de prueba no funciona tan bien como el producto de referencia, y el producto de prueba puede ser demasiado variable para ser útil clínicamente.

### Estudios de Equivalencia *in vitro* <sup>(5)</sup>

En el año 2000 el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA publicó una guía para solicitar bioexenciones (exceptuar al fabricante de realizar la Bioequivalencia *in vivo*) para formas posológicas de liberación inmediata orales sólidas en base a un método llamado Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (SCB) <sup>(5)</sup>.

Las bioexenciones implica que es posible demostrar la equivalencia terapéutica realizando las pruebas *in vitro* que consisten en comparar los perfiles o cinéticas de disolución del producto de referencia y el producto de prueba en tres medios de disolución de pH diferente: 1,2; 4,5 y 6,8

Las bioexención solo es aplicable a los productos comprendidos en la Clase I (con excepciones) y algunos de la clase II y III del Sistema de clasificación Biofarmacéutica (SCB).

A continuación se listan los criterios de la FDA (2000) para aplicar a la bioexención <sup>(5)</sup>:

- Principio activo de Clase I.
- Alguna formulaciones con principios activos de Clase II que son ácidos débiles de Disolución rápida (liberación > 85% del producto en 30 minutos).
- Algunos de Clase III siempre que cumplan ciertos criterios de disolución a 37°C ± 0,5 en medio estándar a pH 1,2, 4,5 y 6,8 más estrictos (Disolución muy rápida: liberación > 85% del producto en 15 minutos).
- No contenga excipientes que puedan influir en la absorción del fármaco.
- No incluya un fármaco con un índice terapéutico estrecho.
- Su absorción no esté destinada a realizarse en la cavidad oral, como los comprimidos sublinguales o bucales, entre otros.

Para la evaluación de la equivalencia *in vitro* se deberá evaluar un mínimo de 12 unidades posológicas de cada producto y por cada medio de disolución (referencia y de prueba). Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución del producto medicamentoso (p.ej., 10, 15, 20 y 30 minutos).

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f2). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas <sup>(36)</sup>.

$$f_2 = 50 * \log \left[ \sqrt{1 + \frac{1}{t} \sum_i (\bar{R}_i - \bar{P}_i)^2} \right]$$

Donde:

t= número de tiempos de muestreo.

Ri= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

Pi= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

### Criterio de Aceptación del estudio de equivalencia *in vitro* (FDA 2000): <sup>(5)</sup>

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f2 es ≥ 50. Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej. 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales.

Cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f2.

### El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)

Es un sistema desarrollado por Amidon Gordon y colaboradores en 1995 <sup>(22)</sup> para clasificar a los fármacos de acuerdo a dos de sus propiedades biofarmacéuticas que pueden modificar la absorción vía oral y por ende la Biodisponibilidad del medicamento: Solubilidad y Permeabilidad. Un análisis más detallado fue presentado por Amidon y Walgreen en 1997 <sup>(23)</sup>. Esta propuesta fue adoptada por el FDA en 1997 <sup>(4)</sup> y posteriormente por la OMS, EMEA y otros organismos regulatorios <sup>2,(9-11)</sup>.

El SCB divide a los fármacos en cuatro clases:

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

En algunos casos, puede deberse a la presencia de un número inadecuado de sujetos en el estudio en relación con la magnitud de la variabilidad intraindividual, y no a una Biodisponibilidad relativa alta o baja del producto en estudio.

$$T/R = 80/100 = 80\%$$

Si todos los datos son expresados como R / T se convierte  $100/80 = 125\%$ .

### Criterio de aceptación de Bioequivalencia *in vivo* (farmacocinéticos)

Los criterios de aceptación para los estudios de Bioequivalencia (farmacodinámicos), han ido cambiando con el tiempo, originalmente a finales de los años 1970 se tenía como criterio de aceptación para los parámetros de AUC y Cmax 75- 125 %.

Actualmente los criterios de aceptación varían de acuerdo al país, sin embargo por lo general es de 80 a 125% para AUC y Cmax (después de la transformación logarítmica de los datos) con un intervalo de confianza del 90%<sup>(21)</sup>.

En la tabla 1 se muestra los criterios de aceptación de pruebas de Bioequivalencia en diversas regiones del mundo.

Dado que la metodología estadística estándar basada en la hipótesis nula no es apropiada para evaluar la Bioequivalencia la FDA emplea como criterio estadístico un procedimiento de dos pruebas unilaterales para determinar si los valores promedios de los parámetros farmacocinéticos calculados después de administrar los productos de prueba y de referencia son comparables<sup>(4)</sup>.

El procedimiento de dos pruebas unilaterales involucra lo siguiente<sup>(4)</sup>:

- a) El producto de prueba (T) no debe ser significativamente menor que el producto de referencia (R).
- b) El producto de referencia (R) no debe ser significativamente menor que el producto de prueba (T).
- c) La diferencia significativa es del 20% ( $\alpha =$  nivel de significancia de 0.05).
- d) El cálculo de un intervalo de confianza para el cociente (o diferencia) entre los promedios de las variables farmacocinéticas de los productos de prueba y de referencia.

e) Los límites del intervalo de confianza observados deberán caer dentro de un rango predeterminado para el cociente (o diferencia) de los promedios de los productos: 80 - 125%.

### Requerimientos de la OMS para realizar estudios de Bioequivalencia

De acuerdo a la guía de la OMS el producto multifuente farmacéutico utilizado en los estudios de Bioequivalencia para fines de registro debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Por lo tanto, no solo la composición y las características de calidad (incluyendo la estabilidad), pero también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina. Productos de la prueba deben ser fabricados bajo normas GMP<sup>(10,11)</sup>.

La guía también indica que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial o en su defecto pueden utilizar piloto o de pequeña escala lotes de producción, siempre que sean no menor que 10% de los lotes de producción completa esperados, o 100 000 unidades, lo que sea mayor, y se producen con la misma formulación y similares equipos y procesos para la prevista para los lotes de producción comercial<sup>(10)</sup>.

En el primer caso que el producto de prueba genera niveles en plasma que están significativamente por encima de los del producto de referencia, la inquietud de la entidad reguladora no es el fracaso terapéutico, sino la competencia de la base de datos de inocuidad del producto de prueba, es decir es necesario evaluar si el producto de prueba aumenta los niveles de toxicidad en comparación al producto de referencia ya que se absorbe en mayor cantidad.

En el segundo caso en que producto de prueba tiene niveles sustancialmente menores que los del producto de referencia, la inquietud reguladora se centra en la eficacia terapéutica.

Pais/Región	AUC- Intervalo de confianza 90% Criterio de aceptación	Cmax- Intervalo de confianza 90% Criterio de aceptación
Canadá	80-125%	80-125%
Unión Europea (EMA)	80-125%	80-125%
Sudáfrica	80-125%	70-133%
Japón	80-125%	80-125%

\*Datos obtenidos de Buehler 2010 (ref. 21)

En el SCB, también se tiene en cuenta la velocidad de disolución, se considera Disolución rápida: liberación de > 85% del producto en 30 minutos y Disolución muy rápida: liberación de > 85% del producto en 15 minutos.

La clasificación biofarmacéutica (BCS) fue adoptada por el Departamento de Salud y Servicios Humanos del Gobierno de los Estados Unidos (HHS) y la FDA. La OMS ha adoptado una modificación principalmente en los criterios de la Clase 2 y Clase 3 respectivamente. En la figura 5 se comparan los requisitos de elegibilidad en función de la solubilidad y permeabilidad de ambas instituciones.

cuando la mayor concentración posológica es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7,5.

**Pruebas de Permeabilidad** <sup>(24)</sup>

La permeabilidad intestinal puede ser determinada por:

- (i) estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos,
- (ii) *estudios de perfusión intestinal in vivo o in situ* en animales,

A. De acuerdo a HHS - FDA			B. De acuerdo a la Organización Mundial		
	Clase 1	Clase 2		Clase 1	Clase 2
	Altamente Permeable	Altamente Permeable		Altamente Permeable	Altamente Permeable
	Altamente Soluble	Pobremente Soluble		Altamente Soluble	Pobremente Soluble
	Elegible	No Elegible		Elegible	Elegible sólo si el D:S es 2050 ml menor a pH 6.8
	Clase 3	Clase 4	85% abs →	Clase 3	Clase 4
	Pobremente Permeable	Pobremente Permeable		Pobremente Permeable	Pobremente Permeable
	Altamente Soluble	Pobremente Soluble		Altamente Soluble	Pobremente Soluble
	No Elegible	No Elegible		Elegible si la disolución es muy rápida	No Elegible

Figura 5. Elegibilidad para el procedimiento bioexención basado en la solubilidad y las características de permeabilidad del ingrediente activo farmacéutico (Adaptado de ref.9 págs. 396-397).

La Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos aplica el SCB para la "Bioexención" o eximir del requisito de pruebas clínicas (Bioequivalencia) para demostrar equivalencia farmacéutica de medicamentos. Los criterios para la exención de las pruebas de Biodisponibilidad *in vivo* o Bioequivalencia están referidos en el Título 21 del Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos <sup>(14)</sup>.

En este último caso, la FDA ha dispuesto en lo general, que cuando un fármaco de liberación inmediata, documenta que el fármaco presenta características biofarmacéuticas de alta solubilidad y alta permeabilidad, es decir, pertenece a la Clase I, no requiere de un estudio clínico para demostrar equivalencia farmacéutica <sup>(24)</sup>.

Tsume y col propusieron en 2014, una extensión de las clases II y IV del SCB: incluir especificación de ácido (a), base (b) y neutro (c) <sup>(26)</sup>.

**Pruebas de Solubilidad:** <sup>(24)</sup>

La Solubilidad se evalúa en un volumen de 250 ml esta cantidad deriva de protocolos de estudios de Bioequivalencia típicos que prescriben la administración de un producto medicamentoso a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua. Se considera una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble

(iii) *experimentos de permeación in vitro* con secciones de tejidos intestinales humano o animales,

(iv) *con experimentos de permeación in vitro* a través de monocapas de células epiteliales. (Ej: células Caco).

**Ejemplos de clasificación de medicamentos según el SCB**

La OMS publicó una tabla con ejemplos de principios activos empleando la Clasificación Biofarmacéutica (SCB) <sup>(10)</sup>, no obstante para algunos casos es posible que aun cuando el principio activo se encuentra en clase I, debido a los excipientes de una formulación dada, el producto final cambie su clasificación, siendo necesario evaluar el producto final (Tabla 2).

**Bioequivalencia en el Perú**

A la fecha en el Perú se expenden medicamentos innovadores, medicamentos de marca, medicamentos genéricos multifuentes, y multiplicidad de medicamentos copia, sin embargo los usuarios no necesariamente conocen las diferencias que existen entre ellos y por ende no están en capacidad de juzgar cual medicamento le ofrece las garantías de seguridad y eficacia clínica esperadas.

Tabla I

**Clasificación biofarmacéutica (SCB) de los Medicamentos Esenciales de la OMS de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata**

Ejemplos Clase I			
Ácido Acetilsalicílico	Carbonato de Litio*	Lamivudina	Prometazina
Alopurinol	Cloroquina	Levonorgestrel	Propranolol
Amiloride	Diazepam	Paracetamol	Propiltiouracilo
Amitriptilina	Digoxina	Fenobarbital*	Quinina
Amlodipino	Doxiciclina	Prednisolona	Salbutamol
Amoxicilina	Estavudina	Primaquina	Warfarina*
Ácido Ascórbico	Fluconazol	Proguanil	Zidovudina
Ejemplos Clase II			
Carbamazepina**	Nevirapina**	Praziquantrel**	
Dapsona**	Nifedipino**	Rifampicina**	
Griseofulvina**	Nitrofurantoina**	Trimetropim**	
Ibuprofeno	Fenitoina sódica*	Verapamilo**	
Ejemplos Clase III			
Abacavir	Clorpromazina	Sal Ferrosa	
Aciclovir	Cloxacilina	Hidroclorotiazic	
Atenolol	Didanosia	Levotiroxina*	
Benznidazol	Enalapril	Metformina	
Cloranfenicol*	Etambutol**	Metildopa	
Ejemplos Clase IV			
Acetazolamina**	Efavirenz**	Mefloquina**	
Albendazol**	Eurosemida**	Nelfinavir**	
Azitromicina**	Glibenclamida**	Retinol Palmita	
Cefixime**	Indinavir**	Ritonavir**	

\* Índice terapéutico estrecho \*\* No Bioexención \*\*\*Riesgo de Ototoxicidad dependiente de dosis (Fuente:Adaptado, ref. 10\*\*).

Juárez (2004) presentó un artículo de revisión en el que analiza los requisitos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia como una exigencia del registro de medicamentos. Adicionalmente revisa los enfoques *in vitro*, y se refiere a la clasificación biofarmacéutica propuesta por Amidon en 1975<sup>(34)</sup>.

En el año 2009 se aprobó en el Perú la Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios (Ley 29459), estableciéndose entre otros requisitos para la inscripción y reinscripción de los medicamentos en el registro sanitario, la exigencia de contar con estudios de intercambiabilidad (Art. 10 de la Ley) "en las condiciones que establezca el reglamento respectivo, de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)"<sup>(13)</sup>. Vásquez y col. revisaron extensamente en 2012, los aspectos de eficacia y seguridad exigidos por la Ley 29459<sup>(27)</sup>. Los aspectos éticos de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de productos farmacéuticos en América Latina han sido revisados por Moreno en 2004<sup>(28)</sup>.

En el artículo 40 del DS 016-2011-SA (27-07-2011) para el registro de inscripción de los medicamentos de la categoría I (medicamentos que se encuentran en el petitorio nacional de medicamentos), categoría II (medicamentos registrados en países de alta farmacovigilancia y no se encuentran en el petitorio nacional), se requiere los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar intercambiabilidad, según la directiva sanitaria correspondiente<sup>(25)</sup>. A pesar del tiempo transcurrido luego de la aprobación de la ley, y el Decreto Supremo 016 la DIGEMID solo ha pre-publicado el 27/10/2015 la "Directiva Sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos", la que se encuentra aún en evaluación<sup>(29)</sup>. A la fecha de preparación de esta revisión, la directiva para implementar la exigencia de estudios de intercambiabilidad de medicamentos aun no ha sido aprobada.

Los estudios de intercambiabilidad terapéutica incluyen a estudios *in vivo*: farmacocinéticos, farmacodinámicos y ensayos clínicos comparativos, y pruebas *in vitro* comparativas

(bioexención)<sup>(17)</sup>. El artículo 10 de la Ley 29459, indica que "...Solamente son exigibles estudios de Bioequivalencia *in vivo* a los productos de riesgo sanitario alto y considerando las excepciones de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica atendiendo al principio de gradualidad."<sup>(13)</sup>. Las excepciones se refieren a los estudios *in vitro* o de bioexención.

En el Perú, investigadores del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud, han reportado estudios *in vivo* e *in vitro*. Villalba y col. evaluaron en 2007 la Bioequivalencia *in vivo* de un Ibuprofeno genérico versus Ibuprofeno de marca, encontrando Bioequivalencia *in vivo*<sup>(30)</sup>.

Herrera y Grande (2012) reportaron los resultados de un estudio de bioequivalencia *in vitro* de tres formulaciones de tabletas genéricas (dos de origen extranjero y una nacional) de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, las que fueron comparadas con el medicamento original de referencia: Valium® (Diazepam). Se determinaron los perfiles de disolución comparativos de cada una de las formulaciones de diazepam, a tres valores de pH (1.2, 4.5 y 6.8). Se encontró que el genérico nacional no fue bioequivalente. Los dos genéricos extranjeros eran bioequivalentes con el diazepam de referencia<sup>(31)</sup>.

Alva P. y col. (2013) evaluaron la bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg. Se comparó Inderal® con un medicamento multifuente. Los resultados de perfiles de disolución obtenidos a 3 pH diferentes (pH 1,2, 4,5 y 6,8) mostraron resultados de factor de similitud por debajo del rango en los tres medios ensayados, concluyéndose que las tabletas de Propranolol 40 mg multifuente e innovador - Inderal® no son bioequivalentes *in vitro*<sup>(32)</sup>.

En el 2010, Plasencia M.<sup>(33)</sup> presentó una tesis doctoral en Farmacia y Bioquímica en la que comparó las exigencias de

Bioequivalencia exigidas en los países latinoamericanos. El estudio mostró que en América Latina; México y Brasil aplican la bioequivalencia como requisito de calidad e intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Argentina, Colombia, Chile y Colombia aplican los requisitos de Bioequivalencia en fármacos de riesgo sanitario elevado. El Perú lo incorporó en la Ley de medicamentos y en el registro sanitario en 2009, sin embargo el listado de los medicamentos que por su mayor riesgo debieran ser incorporados en la primera etapa de requerimiento de estudios de Bioequivalencia *in vivo* no se ha publicado aun.

En el bienio 2014-2015, el Ministerio de Salud a través del Centro Nacional de Control de Calidad ha realizado los estudios de bioexención de medicamentos disponibles en el mercado peruano. Se han concluido los ensayos de 5 principios activos, y en el 2016 se ha programado el estudio de otros 10 principios activos (Villalba O. y Grandez M, 2015, comunicación personal).

### Comentarios finales

Las últimas 4 décadas en la historia del uso de los medicamentos en humanos se han visto enmarcadas por regulaciones de la industria cada vez más exigentes, acorde a los avances científicos. Así los estudios de Biodisponibilidad fueron seguidos por los estudios de Bioequivalencia farmacocinéticos *in vivo*.

Los estudios de Bioequivalencia *in vivo*, y más recientemente los estudios de bioexención constituyen pilares para el estudio de equivalencia terapéutica. La intercambiabilidad de medicamentos debe ser demostrada mediante estudios de Bioequivalencia o equivalencia terapéutica realizados con las diferentes especialidades farmacéuticas y en particular con los medicamentos genéricos multifuentes.

### Referencias bibliograficas

- 1. Noreddin A.** Readings in advanced pharmacokinetics - theory, methods and applications. Rijeka: InTech. 2012. URL: <http://library.umac.mo/ebooks/b28113391.pdf>
- 2. EMEA.** Note for guidance on the investigation of bioavailability and Bioequivalence. C P M P / Q W P / E W P / 1401/98. 14/12/2000. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)
- 3. EMEA.** Guideline on the investigation of bioequivalence. PMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. 20/01/2015. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
- 4. FDA.** Guía para la Industria: Procedimientos Estadísticos para Estudios de Bioequivalencia Usando un Diseño Estándar Cruzado de Dos Tratamientos. Febrero 1997 (Traducción). URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200634.htm>
- 5. FDA.** Guía para la industria: Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales. Octubre 2000. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
- 6. FDA.** Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations (draft) July 2002. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM154838.pdf>

*Nota del Editor:* "Las demás referencias, de un total de 37, aparecen en la versión on line".