



3° La ANMAT y la bioequivalencia

PARTE

La Farmacocinética es entendida como la BIOEQUIVALENCIA, es decir, el estudio de los procesos a los que es sometido un principio activo desde el momento en que ingresa al organismo. En síntesis, la farmacocinética es el estudio cuantitativo de las relaciones diferenciales entre tiempo y concentración.

GENERALIDADES SOBRE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

Las relaciones entre medicamento y paciente, son sumamente complejas. Se define a la Farmacodinamia como el impacto que el principio activo produce sobre el organismo (mecanismo de acción, modo de acción, acción y efecto).

La farmacocinética es el estudio de los procesos a los que es sometido un principio activo desde el momento en que ingresa al organismo, los cuales pueden ser cuantificados mediante dos variables fundamentales, una independiente -el tiempo- y la otra dependiente -la concentración en un sitio determinado (compartimiento)-. En síntesis, la farmacocinética es el estudio cuantitativo de las relaciones diferenciales entre tiempo y concentración. También puede establecerse que la farmacocinética es el estudio de la velocidad con que un principio activo pasa de un compartimiento a otro. En este contexto, Velocidad es entendida como la cantidad de moléculas que atraviesan una membrana en la unidad de tiempo. Los grandes capítulos explorados por la farmacocinética se conocen como "Sistema LADME", iniciales de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo (Biotransformación) y Excreción, que significan lo siguiente:

- * La Liberación comprende a todos los fenómenos que intervienen en la entrega del principio activo desde la forma farmacéutica.

- * La Absorción es la penetración de las moléculas del principio activo en la circulación.

- * El Metabolismo o Biotransformación son todos los procesos químicos a los que es sometido el principio activo en los órganos pertinentes. Puede dar como resultado moléculas menos activas (biodegradación), igualmente activas o más activas (bioactivación) que el compuesto originalmente administrado.

- * La Distribución es el proceso por el cual el principio activo pasa en mayor o menor medida del compartimiento vascular al compartimiento extravascular.

- * Finalmente, la Excreción es la salida del principio activo o su/s metabolito/s fuera del organismo.

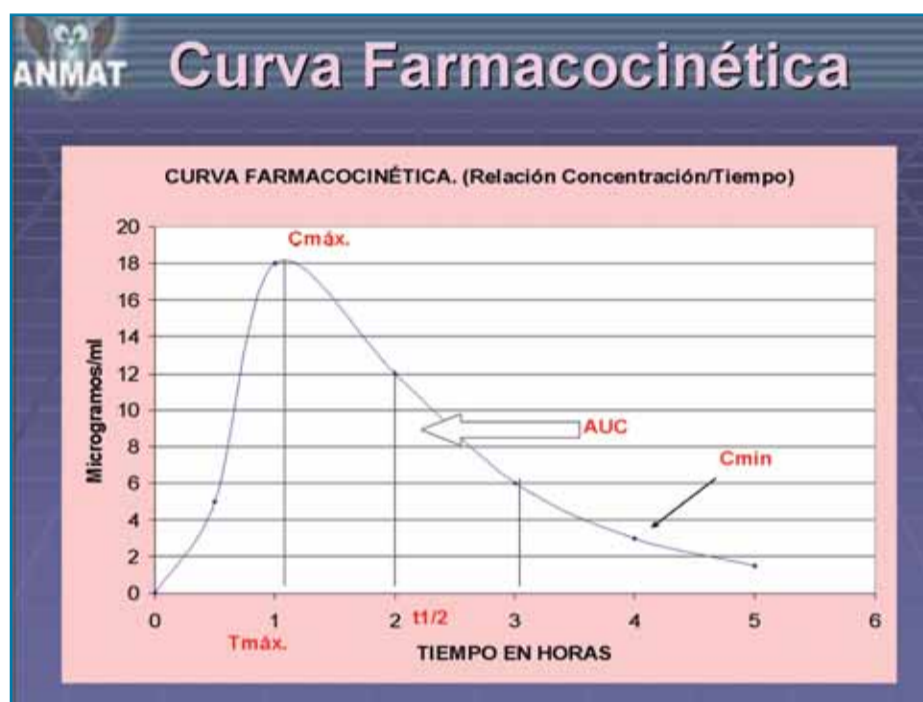
La farmacocinética clínica (Arias, TD: Glosario de medicamentos. Desarrollo, evaluación y uso. OPS/OMS, Washington, 1999) es la "aplicación de los principios farmacocinéticos al manejo seguro y efectivo de los medicamentos, particularmente en lo relacionado a su selección y al diseño de los regímenes de dosificación".

Lo anteriormente expresado puede sintetizarse estableciendo que todo medicamento atraviesa por tres fases claramente diferenciadas (Iannantuono, RF; Tessler, J: Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Rev. Arg. de Farm. Clínica 1994;1,5: 226-243):

- 1.- Fase farmacéutica: conformada por el pasaje del principio activo desde la forma farmacéutica al medio donde será absorbido.

- 2.- Fase farmacocinética: comprende al "Sistema LADME", el cual determina la concentración del principio activo en el sitio de acción o biofase.

- 3.- Fase farmacodinámica: representada por los fenómenos moleculares de relación droga-



célula, droga-receptor, acoplamiento receptor-efecto, cooperación entre receptores, etc.

La biodisponibilidad es la velocidad y cantidad con que un principio activo alcanza el sitio de acción (disponibilidad biológica). Ocurre que, clínicamente es imposible determinar la cantidad de principio activo en el sitio de acción. Se sabe, que la concentración de una droga en la biofase (sitio de acción) es proporcional a la concentración de principio activo en la circulación sistémica, de allí que surge el concepto "operativo" de Biodisponibilidad: velocidad y cantidad con que un principio activo, liberado desde una forma farmacéutica, alcanza la circulación sistémica (OMS/OPS, 1999; Iannantuono y Tessler, 1994).

La Biodisponibilidad se divide en Absoluta y Relativa. Se entiende por Biodisponibilidad Absoluta, a la comparación entre la biodisponibilidad de una forma farmacéutica no intravascular, respecto a la biodisponibilidad de una forma farmacéutica administrada por vía intravascular (habida cuenta que por vía intravascular no existe absorción). La Biodisponibilidad Relativa, es la relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular (por ejemplo comprimidos vs. cápsulas). Estos estudios son llevados a cabo por el elaborador original del producto durante la Fase I de la Farmacología Clínica y se realizan con y sin alimentos, con el objeto de observar la influencia del alimento en la absorción del medicamento. Cabe destacar aquí, que el tipo de alimento utilizado en estos estudios, posee un alto contenido graso, ya que los lípidos modifican el tránsito gastrointestinal así como la absorción de diversos fármacos.

INDICADORES DE BIODISPONIBILIDAD

Este fenómeno de la Biodisponibilidad es estudiado con diversos indicadores, pero hay tres de ellos que pueden considerarse "datos resumen de biodisponibilidad", ellos son (Iannantuono y Tessler, 1994):

- 1.- Área Bajo la Curva (AUC o ABC): conocida como "exposición total", es el área bajo la curva concentración-tiempo, y representa una función de la cantidad total de droga biodisponible. Las Áreas Bajo la Curva son: AUC0-t (área concentración/tiempo entre tiempo 0 y la última determinación realizada en la matriz biológica estudiada, por ejemplo, sangre, plasma o suero) y AUC0-Infinito, que es el área determinada entre el tiempo 0 y su extrapolación a tiempo infinito, a partir de AUC0-t. El AUC0-t, nunca debe ser inferior al 80% del total.

- 2.- Concentración Plasmática Máxima (Cmáx): también conocida como "exposición puntual" cuantifica la velocidad de absorción del principio activo. Cmáx. Está determinada por el equilibrio de velocidades (velocidad de entrada y velocidad de salida).

- 3.- Tiempo necesario para alcanzar Cmáx (Tmáx): es también función de la velocidad, pero además brinda información sobre cantidad absorbida.

La Bioequivalencia (OMS/OPS,1999) es la "relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad), por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. Por lo tanto, si hay bioequivalencia, dos productos farmacéuticos deben considerarse equivalentes terapéuticos. Puede establecerse, en síntesis que la Bioequivalencia es la Biodisponibilidad Comparada entre dos productos (Test y Referencia) conteniendo el mismo principio activo, en la misma cantidad, en la misma forma farmacéutica (o alternativa farmacéutica) y administrados por la misma vía. Es decir que la Biodisponibilidad explora el rendimiento comparativo de dos productos (relaciona la velocidad y cantidad con que el principio activo alcanza la circulación mayor, proviniendo dicho principio activo de productos Test y Referencia). Los estudios de Bioequivalencia deben ser realizados, cuan-

do corresponda, tanto por el productor original como por el productor de similares. Un caso en el cual el productor original debe realizar estudios de Bioequivalencia, es cuando, a través de las fases clínicas de desarrollo del producto utiliza una tecnología farmacéutica dada, pero al finalizar dicho desarrollo (4-5 años), desea poner en el mercado el medicamento con la mejor tecnología, en este caso debe demostrar Bioequivalencia entre el producto con la nueva tecnología (Producto Test) y el producto con que se demostró la eficacia y seguridad (Producto de Referencia). Asimismo, cabe destacar, que el cambio de sitio de elaboración es un punto crítico para la bioequivalencia.

Para establecer la bioequivalencia, existen criterios bien definidos. La OPS/OMS (1999) establece que es la "serie de normas y procedimientos estadísticos cuyo empleo permite decidir si dos productos medicamentosos muestran similar biodisponibilidad, siendo uno de ellos el producto medicamento de referencia. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense, el producto de prueba, como regla general, no debe diferir del producto de referencia en más de un 20% en relación a los parámetros de biodisponibilidad, por ejemplo, área bajo la curva, concentración máxima, tiempo para alcanzar la concentración máxima, etc."

ETAPA ESTADÍSTICA:

Todo estudio de bioequivalencia, atraviesa por tres etapas: clínica (internación de los voluntarios, extracción de muestras, controles), bioanalítica (análisis de las muestras) y estadística (evaluación estadística de los resultados).

La etapa estadística es sumamente crítica pues en ella se decide si existe o no bioequivalencia. El análisis estadístico debe seguir una metodología, que en líneas generales es la siguiente:

- a) Estadística descriptiva (descriptores de tendencia central y de dispersión) de las determinaciones realizadas y de los parámetros obtenidos (AUC0-t, AUC0-Infinito y Cmáx).

- b) Análisis de variancia (ANOVA) de más de una vía, teniendo en cuenta la fuentes de variación sujetos, secuencias, períodos y tratamientos, ya que el diseño más frecuentemente utilizado es el de dos secuencias, dos períodos, cruzado, balanceado (cada secuencia debe estar compuesta por el mismo número de voluntarios). El ANOVA no decide sobre bioequivalencia, ya que tutea la Hipótesis Nula de igualdad de medias.

- c) Análisis de Bioequivalencia: mediante la construcción del Intervalo de Confianza 90% de la Razón de Medias: Media T / Media R (Media de Cmáx y AUC, luego de la transformación logarítmica natural). Este Intervalo de Confianza para Cmáx y para ambas AUC, debe estar entre 0,80 - 1,25.

- d) Análisis de Bioequivalencia mediante la utilización de dos test unilaterales (dos tests de una cola) para rechazar la Hipótesis Nula de Bioinequivalencia, empleando, por ejemplo el Test t de Schuirman.