UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

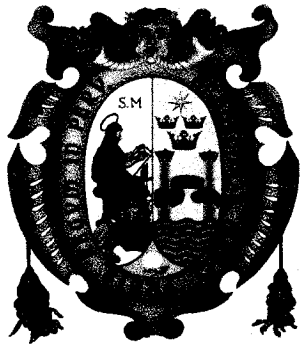
Guía para establecer las bases de la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos de administración oral

TESIS Para optar el título profesional de QUÍMICO FARMACÉUTICO
AUTOR
Jenny Roxana Aquino Aquino
Cecilia Agripina Aguilar Oliva
ASESOR Víctor Luis Izaguirre Pasquel
LIMA – PERÚ 2003

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



"GUÍA PARA ESTABLECER LAS BASES DE LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL"

Tesis para optar al Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Bach. AQUINO AQUINO JENNY ROXANA

Bach. AGUILAR OLIVA CECILIA AGRIPINA

Director de Tesis: Dr. Izaguirre Pasquel Víctor Luis

Lima – Perú

2003

Agradecimientos a:

Los miembros del Jurado:

Presidente:

Q.F. José Roger Juárez Eyzaguirre

Miembros:

Q.F. Rosario Carreño Quispe

Mg. Luis Rojas Ríos

Q.F. Daniel Enrique Lui Liy

Que con sus sugerencias nos han ayudado a enriquecer este trabajo

Un agradecimiento especial a nuestro Asesor:

Dr. Victor Luis Izaguirre Pasquel

Por su ayuda, consejos y el tiempo empleado en la ejecución de nuestra Tesis

A mis padres Melania y Benigno, que con su apoyo incondicional me dieron fuerza y aliento para seguir adelante y permitieron la culminación de mis estudios universitarios.

A mis hermanos, y a toda mi familia por apoyarme en todo momento.

A Alfredo, por su comprensión y apoyo brindado durante la realización de este trabajo.

Si quieres algo, poco importa cuánto tiempo, cuántas vidas, necesitaréis para lograrlo. Lo importante es intentarlo, y volverlo a intentar hasta que alcancéis vuestra meta.

Jenny

A Dios, quien guía mi vida y está conmigo siempre.

A mi Virgen María, mi protectora y mi más fiel confidente.

A mis padres, los tesoros más grandes que Dios me dio por apoyar siempre mis decisiones.

A mi hermana Giovanna, a quien quiero mucho por brindarme su ayuda y consejos.

Cecilia

INDICE

RESUMEN
SUMMARY

I. INTRODUCCIÓN 1

1.1 Objetivos 2

II. ANTECEDENTES 3

2.1 Antecedentes 3

2.2 Importancia del problema 4

III. MONITORIZACIÓN DE NIVELES SERICOS DE MEDICAMENTOS 6

3.1 Objetivos de la monitorización 6

3.2 Propiedades de los medicamentos a monitorizar 7

3.3 Rango o margen terapéutico 8

3.4 Características de los pacientes para los que la monitorización es útil 10

3.5 Metodología para la monitorización 11

3.5.1 Tiempo de muestreo 11

3.5.1.1 Tiempo de muestreo en el estado de no equilibrio 15

3.5.1.2 Tiempo de muestreo en el estado de equilibrio 16

3.5.2 Monitorización en estado de no equilibrio 18

3.5.2.1 Método de un punto 18

3.5.2.2 Método del punto repetido 19

3.5.3 Monitorización en estado de equilibrio 20

3.6 Puntos críticos de la monitorización de las concentraciones séricas de Medicamentos 21

IV. ASPECTOS LEGALES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA 23

4.1 Panorama del registro sanitario 23

4.2 Situación actual en países centro y sudamericanos 24

4.2.1 México 24

4.2.2 Argentina 25

4.2.3 Brasil 25

4.2.4 Colombia 26

4.2.5 Mercosur (Bolivia y Chile) 26

V. CRITERIOS DE DESICIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA 28

5.1 Aspectos generales 28

5.2 Situaciones en las que no es necesario realizar un estudio de bioequivalencia 29

5.3 Situaciones en las que es necesario realizar un estudio de bioequivalencia 30

5.4 Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 31

5.4.1 Lista de medicamentos incluidos en el petitorio nacional que requieren estudios de bioequivalencia 32

5.4.2 Proyección de los productos farmacéuticos que requieren estudios de bioequivalencia del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales en el mercado farmacéutico nacional 36

VI. ASPECTOS CONCEPTUALES RELACIONADOS A BIODISPONIBILIDAD

6.1 Factores que influyen en la biodisponibilidad 40

6.1.1 Factores relacionados con el individuo 40

6.1.2 Factores relacionados con el fármaco y la forma farmacéutica 42

6.2 Biodisponibilidad absoluta 43

6.3 Biodisponibilidad relativa 44

6.4 Estimación de la biodisponibilidad 44

6.4.1 Concentración máxima 45

6.4.2 Tiempo máximo 46

6.4.3 Área bajo la curva 46

6.5 Evaluación de las pruebas in vitro 49

6.5.1 Sistema de clasificación Biofarmacéutica 51
6.5.2 Condiciones para las pruebas de disolución 52
6.5.2.1 Aparatos 52
6.5.2.2 Medio de disolución 57
6.5.2.3 Agitación 58
6.5.2.4 Validación 58
6.5.2.5 Perfil de disolución 58
6.5.2.6 Evaluación de perfiles de disolución 59

VII. METODOLOGÍA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA 61

7.1 Diseño de los estudios de bioequivalencia 61
7.1.1 Objetivo 61
7.1.2 El diseño del ensayo clínico 62
7.1.3 Selección y número de sujetos 64
7.1.4 Toma de muestras y duración de las fases de ingreso 65
7.1.5 Obtención de las muestras 65
7.1.6 Criterios de inclusión y exclusión 66
7.1.7 Análisis farmacocinético 67
7.1.7.1 Estudios de dosis única 67
7.1.7.2 Estudios de dosis múltiple 67
7.1.8 Análisis estadístico 68
7.1.9 Efecto período 69
7.1.10 Efecto secuencia 69
7.1.11 Criterios de bioequivalencia 70
7.1.12 Seguridad y tolerancia 70
7.1.13 Criterios de decisión para determinar la bioequivalencia 71
7.2 Partes de un protocolo para estudios de bioequivalencia 72
7.3 Aspectos éticos 75
7.4 Propuesta de un Protocolo básico para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia 76
7.5 Documento de consentimiento libre e informado 81

VIII. UNIDAD PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA 87

8.1 Área clínica 87

8.2 Área analítica 87

8.3 Área estadística y administrativa 88

8.4 Recurso humanos 88

8.5 Equipos y materiales 91

8.6 Apoyo informático 93

IX. CONCLUSIONES 94

X. RECOMENDACIONES 95

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 96

XII. ANEXOS

RESUMEN

En el presente trabajo se dan las nociones básicas para la realización de estudios de Biodisponibidad y Bioequivalencia. Los estudios de biodisponibilidad permiten conocer la magnitud y velocidad de absorción del principio activo que alcanza la circulación sistémica mientras que los estudios de biodisponiblidad comparativa permiten evaluar la bioequivalencia de dos medicamentos que contienen el mismo principio activo. Sobre la base del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de los fármacos se puede establecer que para la demostración de la bioequivalencia de los medicamentos comprendidos en la clase 1 y clase 2, se recomiendan los perfiles de disolución; mientras que para la clase 3 y clase 4 se necesita determinar la bioequivalencia mediante la medición de niveles séricos del fármaco. En el análisis farmacocinético los parámetros de interés son área bajo la curva de los niveles séricos del fármaco (ABC), concentración máxima (C_{max}) y tiempo para alcanzar la máxima concentración (t_{max}).

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados anteriormente se elaboró la lista de medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales que requieren estudios de bioequivalencia para determinar su intercambiabilidad, encontrándose un total de 61 principios activos. Esta lista se realizó en base a aspectos como: riesgo sanitario, margen tera péutico y características farmacocinéticas del medicamento. Así mismo se elaboró un protocolo básico para la realización de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, en la que se indican las principales etapas para la realización de dichos estudios, también se propone el documento de Consentimiento libre e informado para los voluntarios.

Finalmente se diseñó la Unidad para la realización de estudios de biequivalencia, se determinaron los perfiles de los profesionales que conforman el equipo multidisciplinario y se mencionan las diversas instalaciones con las que debe contar la unidad.

Palabras Claves: biodisponibilidad, bioequivalencia, equivalencia terapéutica, sistema de clasificación terapéutica.

SUMMARY

In the present work are given the basic notions for the execution of Bioavailability and Bioequivalence studies. The bioavailability studies allow to know the magnitude and rate of absorption of the active principle that reaches systemic circulation whereas the studies of comparative bioavailability allow to evaluate the bioequivalence of two medicines with the same active principle. On the base of System of Biopharmaceutical Classification of the drugs it is possible to establish that for demonstration of the bioequivalence of medicines included in the class 1 and class 2, the profiles of dissolution are recommended; whereas for class 3 and class 4 it is needed to determine the bioequivalence by means of the measurement of seric levels of drug.

Keeping in mind the aspects mentioned previously, it was taken of the list of medicines included in the National Petitory of Essential Medicines those that they would require bioequivalence studies to determine their interchangeability, being found a total of 61 active principles. This list devised in base to aspects as: sanitary risk, therapeutic margin and pharmacokinetic characteristics of the medicine. Likewise devised a basic protocol for the execution of Bioavailability and Bioequivalence studies, in which the main phases for their execution are indicated; also the document of free and reported consent for the volunteers is proposed.

Finally a Unit for the execution of bioequivalence studies is proposed, the profiles of the professionals that would conform the multidisciplinary team are proposed and the diverse installations with the ones that should count the Unit are mentioned.

Key Words: bioavailability, bioequivalence, therapeutic equivalence, therapeutic classification system.

I. INTRODUCCIÓN

Hasta la fecha se han efectuado diversos estudios que demuestran como las diferencias en la formulación y método de manufactura de un medicamento, afectan en la respuesta alcanzada por el medicamento, midiendo esta variabilidad en términos de inicio, duración e intensidad de la respuesta farmacológica obtenida en los pacientes.

La actual política de salud, determina que el Químico Farmacéutico está facultado para ofrecer al usuario alternativas de medicamentos química y farmacológicamente equivalente al prescrito en la receta. Sin embargo es también función del organismo regulador DIGEMID, establecer los criterios técnicos necesarios con el fin de asegurar y garantizar esta intercambiabilidad de los medicamentos.

Uno de los principales objetivos de la política sanitaria peruana es favorecer el acceso de la población a los medicamentos y para ello los medicamentos genéricos representan una buena alternativa pues son económicamente más asequibles y su producción y disponibilidad en el mercado farmacéutico peruano va en aumento; pero ¿se puede confiar en la calidad, seguridad y eficacia del medicamento genérico respecto del medicamento innovador?.

Es obvio entonces que no es suficiente que dos medicamentos de diferentes Laboratorios Farmacéuticos presenten la misma composición cuali-cuantitativa para garantizar que la respuesta del fármaco será idéntica en ambos casos, ya que características como el tamaño de partículas, diferencias en los excipientes, calidad de materia prima, forma de elaboración u otras; pueden modificar la biodisponibilidad. Entonces se puede decir que la equivalencia química y la equivalencia farmacéutica no necesariamente garantizan la bioequivalencia de los mismos.

Por esta razón la determinación de ciertos parámetros farmacocinéticos son el elemento básico para emitir un dictamen de Bioequivalencia y solo entonces podemos asumir que son terapéuticamente equivalentes y por lo tanto medicamentos intercambiables.

Sin embargo la OMS y FDA, consideran que los procedimientos para la aceptación de la equivalencia terapéutica o farmacológica de dos medicamentos depende de diversos factores, por lo que es importante conocer aspectos como ¿Qué significa que dos medicamentos sean Bioequivalentes? ¿Dos medicamentos Bioequivalentes pueden ser intercambiables? ¿Cuáles son los métodos para la realización de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia? ¿Cuáles productos del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales requieren necesariamente estudios de Bioequivalencia? ¿Cuáles son los Aspectos Éticos y Legales? ¿Cuáles son los requisitos que deben cumplir los Laboratorios para realizar estudios de Biodisponibiliad y Bioequivalencia?.

1.1 OBJETIVOS:

GENERAL:

- Elaborar un documento Guía para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos de Administración Oral y contribuir para establecer las bases para la realización de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en el Perú.

ESPECÍFICOS:

- Sistematizar la información científica relacionada con los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

- Identificar los medicamentos del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú que requieren estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

- Establecer un protocolo básico para la realización de Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos de administración oral.

II. ANTECEDENTES

2.1 ANTECEDENTES

La Unión Europea, creó una estructura y un sistema para armonizar las leyes y los reglamentos de sus países miembros destinada a promover la salud pública y la libre circulación de las preparaciones farmacéuticas dentro de las zonas europeas de comercio. El Reglamento del Consejo Europeo (CEE N° 2309/93 del 22 de julio de 1993) estableció la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA) concretamente para supervisar, coordinar y facilitar la armonización en Europa de los requisitos farmacéuticos [45].

La Organización Panamericana de la Salud con la colaboración de la industria farmacéutica, ha celebrado dos conferencias relacionadas con la armonización de la reglamentación farmacéutica en la Región, con la finalidad de facilitar la comunicación y el intercambio de información entre todas las partes interesadas en el tema [45]. Así mismo la Organización Mundial de la Salud, a partir de la reunión de expertos de Nairobi [49] estableció como una de sus prioridades apoyar a los estados miembros en el diseño de políticas farmacéuticas [3].

Los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia surgen a mediados del siglo XX , y desde la fecha hasta la actualidad se han realizado diversos estudios en productos farmacéuticos, y establecido diversas normas y/o Guías de procedimientos para la realización de dichos estudios de acuerdo a la realidad de cada país. Algunos de los trabajos son los siguientes:

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la 126ª Sesion del Comité Ejecutivo, publica: Armonizacion de la Reglamentación Farmacéutica en las Americas (Junio 2000).

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos, publica: La Guía para la Industria en Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para

productos farmacéuticos administrados oralmente [23] (Octubre 2000). Así mismo en varios países de América como México, Argentina, Brasil y Colombia, se han emitido nuevas reglamentaciones sobre el registro sanitario de medicamentos en el cual incluyen a los estudios de biodiponibilidad y bioequivalencia como requisito previo.

En México se publica La Norma Oficial Mexicana [43], 1998, en la que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

Así mismo en Argentina [6], 1999, a través de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) se promulgó la Disposición N° 3185/99 en la que se estableció los criterios para la realización de estudios de Equivalencia entre medicamentos, así también se estableció los requisitos, procedimientos y reglas complementarias para operativizar lo establecido en dicha Resolución.

En Brasil [48], 1999, se promulga la Reglamentación de Medicamentos Genéricos, dándose énfasis a los estudios relacionados con la demostración de equivalencia farmacéutica, y bioequivalencia.

En Colombia [40,48], en agosto del 2001 mediante la Resolución N° 1400, establece la Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos.

2.2 IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

En el Perú la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), es la entidad responsable de regular y garantizar que los medicamentos en el mercado nacional sean de calidad, seguros y eficaces. La salud de la población se puede ver seriamente afectada si no existe un aseguramiento de la calidad que garantice que los medicamentos cumplan con los parámetros ya mencionados, ya que la calidad y el acceso a los medicamentos se considera como parte del derecho a la salud.
Los elementos que deben tenerse en cuenta en la evaluación de la calidad y registro de medicamentos incluyen [33]:

- La demostración de la estabilidad del medicamento.
- La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- La evaluación de medicamentos genéricos y las recomendaciones para su registro sobre la base de la intercambiabilidad con el medicamento innovador.

El artículo 33° de la Ley General de Salud[39] N°26842 establece: "El Químico Farmacéutico es el responsable de la dispensación y de la información y orientación al usuario sobre la administración, uso y dosis del producto farmacéutico, su interacción con otros medicamentos, sus reacciones adversas y sus condiciones de conservación. **Así mismo está facultado para ofrecer al usuario alternativas de medicamentos química y farmacológicamente equivalentes al prescrito en la receta, en igual forma farmacéutica y dosis".**

Es decir un medicamento genérico debe ser terapéuticamente equivalente e intercambiable con el medicamento innovador o con un medicamento genérico cuya biodisponibilidad y bioequivalencia ha sido demostrada; lo que conlleva a una evaluación de la equivalencia terapéutica. La no evaluación de la intercambiabilidad de estos medicamentos puede poner en riesgo la salud y seguridad de los pacientes.

En el Perú no se realizan estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, entre otras razones porque no es requisito indispensable para obtener el registro sanitario y también por que se desconoce sobre los medicamentos del mercado farmacéutico nacional que requieren dichos estudios. En la actualidad se tiene una incipiente experiencia en los ensayos in vivo y la carencia de laboratorios con capacidad para realizar estos estudios, la falta de métodos, procedimientos y técnicas validadas así como de especialistas limitan su aplicación.

La intervención del estado es importante para establecer las reglas que permitan ordenar el sector farmacéutico y asegurar el acceso de la población a los medicamentos[7], por lo tanto existe una necesidad de promover la reglamentación farmacéutica con el objetivo de facilitar la disponibilidad de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de buena calidad y, así, proteger la salud pública [45].

III. MONITORIZACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE MEDICAMENTOS

La monitorización es el proceso por el cual se utiliza datos de concentraciones séricas de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes específicos.

La respuesta obtenida después de la administración de una determinada dosis de un fármaco es muy variable entre los pacientes, observándose efectos terapéuticos en algunos, ineficacia en otros e incluso toxicidad en un determinado porcentaje de los mismos. Esta variabilidad interindividual en relación dosis efecto determina la necesidad de individualizar el tratamiento farmacológico, adaptándolo a las necesidades de cada paciente. Así en muchos casos se ha establecido una mejor relación entre concentraciones del fármaco en sangre y efectos farmacológicos, que entre dosis y respuesta. Existe una relación entre la concentración del fármaco en sangre y la existente a nivel de receptores, por lo tanto, controlando las concentraciones del fármaco en la circulación sistémica se dispone de un índice indirecto y confiable de la respuesta al tratamiento [16].

3.1 OBJETIVOS DE LA MONITORIZACIÓN [20,29]

- Individualizar la dosis según las características del paciente.
- Controlar la toma de medicamentos por parte del paciente, es decir, el cumplimiento terapéutico, lo cual es de gran interés en tratamientos crónicos.
- Resolver dudas terapéuticas sobre ineficacia o toxicidad de un fármaco.
- Detectar factores de riesgo para la ineficacia o la toxicidad y poder establecer pautas especiales del tratamiento.
- Ajustar la posología de pacientes que presentan efectos tóxicos o que no responden al tratamiento.
- Verificar las concentraciones plasmáticas de medicamentos de pacientes cuya enfermedad, aparentemente, se está controlando bien.

3.2 PROPIEDADES DE LOS MEDICAMENTOS A MONITORIZAR [16,20,29,41]

La monitorización de niveles séricos está indicada en los siguientes casos:

- El efecto farmacológico debe correlacionarse con las concentraciones séricas, este es un principio básico para aplicar la farmacocinética al cuidado del paciente. Si este principio no se cumple la monitorización de concentraciones séricas no tiene significado clínico.
- Fármacos con un índice terapéutico estrecho, en los que la diferencia entre la dosis eficaz y la dosis tóxica es estrecha o menor de dos.
- Situaciones en las que resulta difícil valorar clínicamente la eficacia o toxicidad de un tratamiento.
- Situaciones graves en las que es necesario asegurar la eficacia antes de observar la evolución clínica como en la insuficiencia cardiaca congestiva, depresión.
- Situaciones en las que es necesario prevenir la toxicidad porque los efectos adversos pueden ser graves por ejemplo, arritmias por procainamida, convulsiones o coma por teofilina, ototoxicidad por aminoglucósidos.
- Otras situaciones en las que resulta especialmente difícil el ajuste de la dosis debido a las características del fármaco (por ejemplo cinética no lineal) o a factores fisiológicos (edad, sexo, embarazo), patológicos (enfermedad renal, hepática) o iatrogénicos (interacciones farmacológicas) que alteran las características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del medicamento.
- Fármacos cuyos efectos farmacológicos son difíciles de medir.
- Fármacos que se usan con fines profilácticos, por ejemplo prevención de crisis asmática con teofilina o profilaxis de las crisis convulsivas con antiepilépticos.
- Cuando los efectos adversos del fármaco son difíciles de diferenciar de los síntomas de la propia enfermedad por ejemplo, arritmias con digoxina, convulsiones con fenitoina, la teofilina puede producir taquicardia e irritabilidad, manifestaciones que también son propias de las infecciones pulmonares y del asma.
- Medicamentos cuya absorción, distribución y eliminación presentan gran variabilidad interindividual. Las fuentes de ésta variabilidad son la absorción gastrointestinal, el efecto de primer paso y la unión a proteínas plasmáticas. Los antidepresivos tricíclicos, la fenitoína y la digoxina son fármacos que presentan estas características.

3.3 RANGO O MARGEN TERAPÉUTICO

Es el intervalo de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir eficacia con la mínima toxicidad, en la mayoría de pacientes.

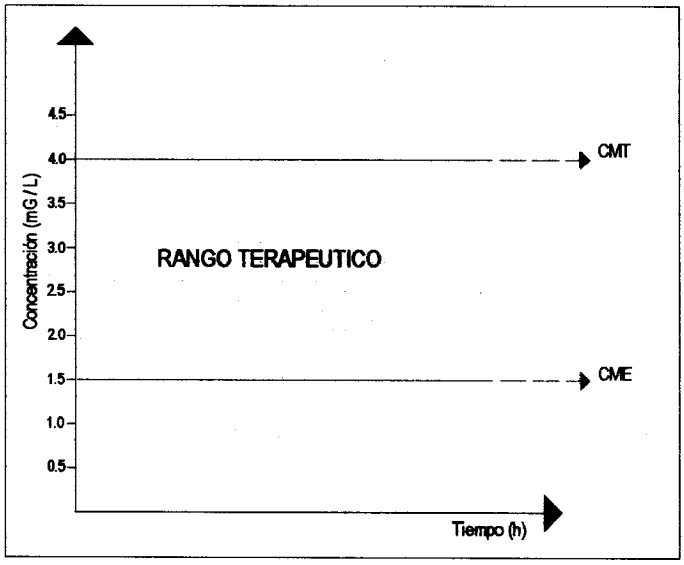


Fig. N° 1. Rango terapéutico de los medicamentos.
CMT: concentración mínima tóxica, CME: concentración mínima eficaz.

Para un gran número de fármacos, el rango terapéutico ha sido establecido de manera que concentraciones por debajo de la mínima eficaz se relacionan con la falta de observación de sus efectos farmacológicos, y sobre la mínima tóxica , con la aparición de efectos tóxicos [51].

MEDICAMENTO	RANGO TERAPÉUTICO (mg/L)
Acetaminofen	10-20
Ac. Acetil Salicílico	200-400
Digoxina	0,8- 2
Lidocaina	1,5-6,4
Procainamida	3-14
Quinidina	2-6
Verapamilo	50-400
Gentamicina	4-10
Tobramicina	4-10
Amikacina	15-30
Litio	0,5-1,25 mEq/L
Fenobarbital	10-25
Primidona	8-12
Fenitoína	10-20
Etosuximida	40-100
Carbamazepina	4-10
Ac. Valproico	50-100
Teofilina	5-15

Tabla N° 1. Fármacos que se utilizan con mayor frecuencia en la monitorización [31].

La monitorización de fármacos no tiene objeto en las siguientes condiciones [16]:

- Para aquellos fármacos que presentan un amplio margen terapéutico la monitorización de concentraciones séricas no es necesario, porque pueden utilizarse dosis altas para conseguir la máxima eficacia en todos los pacientes con una toxicidad mínima, como por ejemplo, algunos antibióticos como betalactámicos.
- Para los fármacos cuyos efectos farmacológicos y/o eficacia terapéutica sean fáciles de medir o cuantificar en la práctica clínica, como desaparición de la fiebre o dolor, grado de anestesia, presión arterial, diuresis, glucosa. Dentro de este grupo se incluyen fármacos como analgésicos, anestésicos, antihipertensivos, diuréticos, hipoglucemiantes e hipolipemiantes.
- Para fármacos que no muestran una relación previsible y continua con la intensidad y duración de efectos farmacológicos lo que ocurre por ejemplo con fármacos cuyos efectos farmacológicos son irreversibles como los citotóxicos, o se manifiestan con retraso, por ejemplo inhibidores enzimáticos.

3.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES PARA LOS QUE LA MONITORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ES UTIL[41]

La monitorización es útil para los pacientes:

- Neonatos y ancianos: El proceso de distribución de los fármacos puede estar alterado por diferencias en la cantidad de fluidos en el organismo o por diferencias en la masa de tejido adiposo y no adiposo, la función renal está reducida tanto en neonatos como en ancianos.
- Mujeres embarazadas: La unión a proteínas plasmáticas puede estar modificada lo que puede traer cambios en la distribución y eliminación de los fármacos. Así mismo, la placenta y el feto constituyen un compartimiento adicional que puede alterar la distribución de fármacos, y la excreción renal de determinados fármacos aumenta a causa del aumento del flujo renal.
- Pacientes obesos: La distribución de los fármacos se encuentra alterada por el aumento de masa del tejido adiposo y disminución del tejido muscular.
- Pacientes con función renal disminuida o inestable: En pacientes con insuficiencia renal, la unión a proteínas plasmáticas puede estar alterada modificándose la distribución y eliminación de numerosos fármacos.
- Pacientes con función hepática reducida o inestable: La velocidad de biotransformación de diversos fármacos esta disminuida, también se producen cambios en la distribución y eliminación de los fármacos por disminución de las concentraciones de albúmina en sangre.
- Pacientes con perfusión tisular funcional ineficaz: Pacientes con oxigenación tisular periférica disminuida a causa de una insuficiencia cardiaca, enfermedad respiratoria, desequilibrio hemodinámico o un shock de cualquier etiología, presentan una redistribución del flujo sanguíneo. Aumenta la perfusión de los órganos supradiafragmáticos (corazón, pulmones y cerebro) y disminuye la perfusión de los tejidos periféricos (músculos, tejido adiposo, piel, huesos) es decir se puede alterar la función de órganos infradiafragmáticos implicados en la eliminación de fármacos (hígado, riñón) afectando así la eliminación de fármacos.
- Pacientes que reciben farmacoterapia combinada o compleja: Los pacientes que reciben varios medicamentos a la vez tienen un mayor riesgo de presentar interacciones entre dos o más medicamentos.

- Pacientes que reciben medicamentos que pueden enmascarar el efecto de otros: cuando no se observan cambios favorables en la evolución de una enfermedad la monitorización de concentraciones séricas nos ayuda a despejar las dudas de la ineficacia del tratamiento, ya que éstas pueden ser por una dosis subterapéutica o por factores secundarios (por ejemplo, ingesta concomitante de anticonvulsivantes y alcohol, anticonvulsivantes y teofilina)

3.5 METODOLOGÍA PARA LA MONITORIZACIÓN

La monitorización de niveles séricos y por tanto la estimación de parámetros farmacocinéticos puede realizarse al inicio de la terapia o una vez alcanzado el estado de equilibrio. Es más frecuente monitorizar los niveles del fármaco una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio, por que los cálculos en el equilibrio son más sencillos de realizar y están menos sujetos a errores [13].

Se han elaborado diversos protocolos para la realización del monitoreo terapéutico (tabla 2), teniendo en cuenta para la toma de muestras los siguientes puntos [35]:

- ❖ Obtención y extracción correcta
- ❖ El uso anticoagulantes
- ❖ Estabilidad de la muestra

FÁRMACO	VOLUMEN (mL)	ANTICOAGULANTE	ESTABILIDAD (2 – 8 °C)
Amikacina	2	No	Suero –4°C
Antidepresivos tricíclicos	2	No	4 semanas
Carbamazepina	2	No	7 días
Ciclosporina	2	EDTA	7 días
Digoxina	2	No	7 días
Fenitoína	2	No	7 días
Fenobarbital	2	No	7 días
Gentamicina	2	Heparina	Suero –4°C
Metotrexato	2	No	-
Netilmicina	2	No	Suero –4°C
Paracetamol	2	No	-
Salicilatos	2	Heparina	-
Tacrolimus	2	EDTA	2 Semanas
Teofilina	2	No	2 Semanas
Ácido Valproico	2	No	7 Días
Vancomicina	2	No	Suero – 4°C

Tabla N° 2. Protocolos para la toma de muestra en la monitorización de algunos fármacos

3.5.1 TIEMPO DE MUESTREO

El escaso número de muestras y por lo tanto el limitado número de datos de niveles séricos exige una cuidadosa selección de los tiempos de muestreo, con el objeto de obtener la máxima información farmacocinética y clínica de los mismos.

Para que el nivel sérico del medicamento tenga significación clínica y resulte útil desde el punto de vista farmacocinético, debe ser obtenido una vez que se ha alcanzado el equilibrio de distribución del fármaco entre la sangre y el resto de fluidos, órganos y tejidos a los cuales tiene capacidad de acceso. Por esta razón el muestreo deberá realizarse una vez que hayan finalizado los procesos de absorción y distribución, es decir en la fase terminal de eliminación, además si se desea establecer correlaciones entre niveles séricos y respuesta

clínica el muestreo debe realizarse en situación de equilibrio (la velocidad de absorción es igual a la velocidad de eliminación) [13].

Si el tipo de administración del fármaco es continua, en el estado de equilibrio se encontrarán niveles constantes del fármaco (Fig. N° 2); por otro lado si la administración es discontinua, en bolus y vía oral; en el estado de equilibrio los niveles fluctuarán de forma constante entre valores máximos y mínimos [13] (Fig. N° 3).

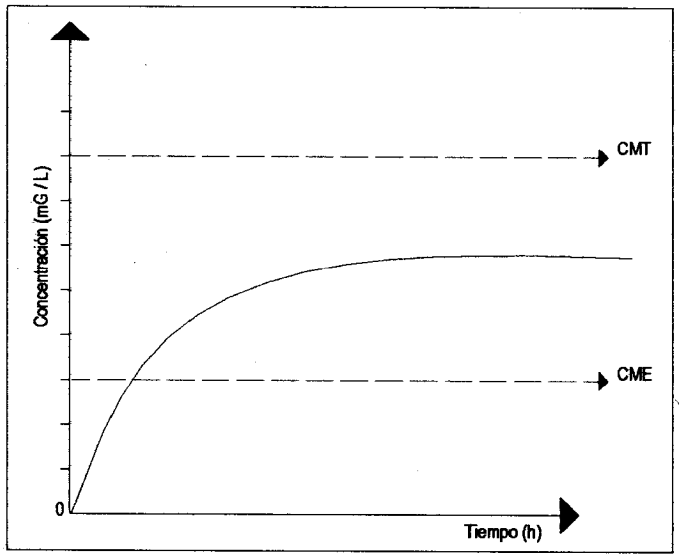


Fig. N° 2. Estado de equilibrio de un fármaco durante la administración continua

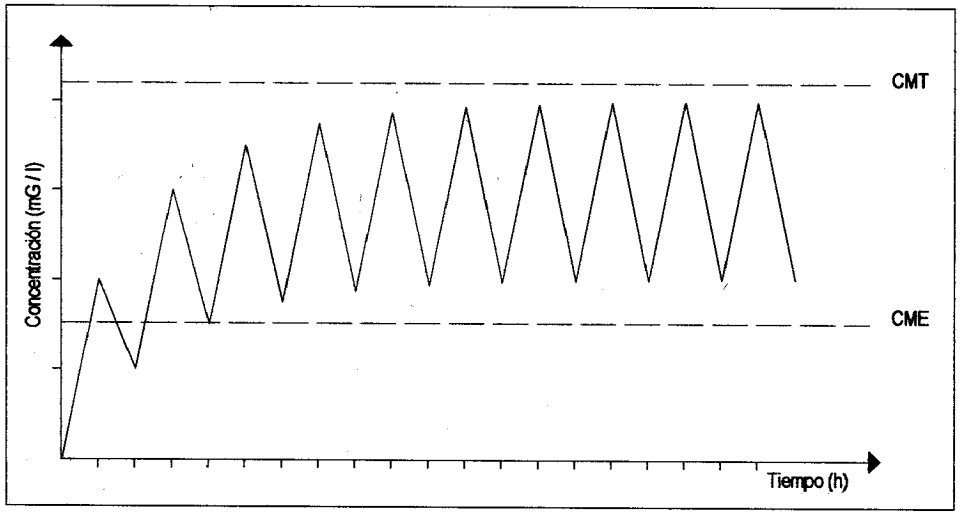


Fig. N° 3. Estado de equilibrio de un fármaco administrado por vía oral en un régimen posológico de dosis múltiple.

Debe considerarse que las concentraciones plasmáticas alcanzan el estado de equilibrio después de cinco vidas medias [41].

En situaciones de urgencia como sospecha de infra o sobredosificación, la toma de muestra en cualquier tiempo de la fase de post-absorción y post-distribución tiene utilidad clínica [13].

A continuación se mencionan algunos ejemplos de metodologías empleadas para la cuantificación de fármacos en fluidos biológicos [35] (tabla 3).

FÁRMACO	TIEMPO DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO	NÚMERO DE MUESTRAS	TIEMPO DE MUESTREO	MARGEN TERAPÉUTICO
Amikacina	Monitorizar en la cuarta dosis	2	Previa a la administración de la dosis y 3 horas después del fin de la perfusión de la dosis.	C_{max}: 20- 25 uG/mL C_{min}: 1-4 uG/mL
Gentamicina Netilmicina Tobramicina	En insuficiencia Renal en la segunda Hemodiálisis	3	24 horas antes de la Hemodiálisis e inmediatamente antes y al finalizar la diálisis.	C_{max}: 6-10 C_{min}: 0,5- 2,0 uG/mL (en los tres casos)
Vancomicina	Monitorizar en la tercera o cuarta dosis.	1	Previa a la administración de la dosis.	C_{min}: 5-10 uG/mL
Ácido Valproico	Oral: 2-3 días	1	Previa a la administración	50 -120 uG/mL
Carbamazepina	2-4 semanas 1-2 semanas si es cambio de dosis	1	Previa a la administración	4-12 uG/mL (monoterapia) 4-8 uG/mL (politerapia)
Fenitoína	7-15 días	1	Previa a la administración	10-20 uG/mL

Fenobarbital	3-4 semanas	1	8 horas post dosis	15-40 uG/Ml
Metotrexato	-	3	6,12 y 24 horas post dosis (alto riesgo) 24,48 y 72horas (pacientes normales)	-
Digoxina	a) dosis inicial b)dosis posteriores Función renal normal: 8 días Insuficiencia renal: 22 días	1 1	8 horas después de la dosis de mantenimiento. 8 horas post dosis	0,8 – 2,0 nG/mL
Tacrolimus	2 días	1	Previa dosis	Transplante renal <1 mes post transplante: 8- 20 nG/mL >1 mes de transplante: 8-15 nG/mL
Amitriptilina Imipramina Nortriptilina	7 días	1	Previa a una dosis	< 300 nG/mL (fármaco + metabolito)

Tabla N° 3. Metodología para la cuantificación de fármacos en fluidos biológicos.

3.5.1.1 TIEMPO DE MUESTREO EN EL ESTADO DE NO EQUILIBRIO

Es recomendable obtener como mínimo de 2 muestras de sangre, la primera en la fase terminal de eliminación dentro del mismo intervalo de dosificación y la segunda separados al menos 1,5 veces la semivida de eliminación del fármaco en la población ($t_{1/2}$), para poder calcular de manera confiable la constante de velocidad de eliminación (K_e) y el aclaramiento (Cl) del paciente. Una práctica habitual consiste en tomar las muestras a la mitad y al final del intervalo de dosificación, para obtener niveles post-absorción y post-distribución [13].

Es posible también la obtención de un único nivel sérico tras la administración de una dosis inicial. En este caso es importante la selección del tiempo de muestreo que ha sido establecida en aproximadamente 1,5 semividas de eliminación del medicamento en la población. Este tiempo permitirá mantener una relación relativamente constante entre las dosis administradas y los niveles alcanzados, para un amplio margen de valores de Ke, que generalmente incluye la variabilidad interindividual de este parámetro en la población.

3.5.1.2 TIEMPO DE MUESTREO EN EL ESTADO DE EQUILIBRIO [13]

El tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio depende de:

a) La constante de eliminación: cuando el medicamento se administra por vía endovenosa (bolus, perfusión), intramuscular y vía oral de formulaciones de liberación rápida. En estos casos el tiempo necesario para llegar al estado de equilibrio es de 5 vidas medias de eliminación ($t_{1/2}$).
b) La constante de eliminación, la constante de velocidad de liberación del fármaco y en menor proporción de la fracción liberada: cuando la administración oral es de liberación prolongada.

En una administración en perfusión continua, el nivel alcanzado en el estado de equilibrio permanece constante, por lo tanto siempre que se mantenga estable el estado del paciente, la toma de un único dato del nivel sérico del paciente obtenido a cualquier tiempo post-equilibrio será suficiente para obtener una relación entre la respuesta y la estimación individualizada del aclaramiento.

Cuando se procede a la administración intravenosa (bolus, perfusión discontinua) y vía oral; en régimen de dosis múltiples los niveles en el equilibrio varían de forma constante entre valores máximos y mínimos. En estos caso suele obtenerse un nivel sérico al final del intervalo de dosificación, correspondiente al nivel mínimo (C_{min}) el cual puede constituir una buena estimación de la concentración media de equilibrio (C_{ss}) para aquellos medicamentos administrados a intervalos de dosificación mucho menores que su semivida de eliminación ($\tau/t_{1/2} < 0,33$) donde τ es el intervalo de dosificación. Este es el caso del

fenobarbital o digoxina cuyos niveles en el equilibrio varían mínimamente. En fármacos de liberación retardada las variaciones de niveles se mantienen relativamente pequeñas.

Si el intervalo de dosificación del fármaco es similar o incluso mayor que la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) el tiempo óptimo de muestreo para permitir una buena medición de la concentración media (C_{ss}) se aproxima a la mitad del intervalo de dosificación. Sin embargo, para muchos fármacos a este tiempo aún no han finalizado los procesos de absorción y distribución , lo cual es necesario para que el nivel obtenido esté condicionado únicamente por los procesos de eliminación, obligando a la obtención de un nivel mínimo (C_{min}).

En estos casos se puede hacer una estimación aproximada del nivel máximo alcanzado, adicionando a la C_{min} medida, el valor del incremento de concentraciones (ΔC) conseguido con cada nueva administración de dosis.

$$\Delta C = \frac{F.D}{Vd}$$

F: fracción absorbida
D: dosis
Vd: volumen de distribución

Esta aproximación será más fiable cuanto menor sea la variación de niveles en el equilibrio.
Se puede concluir que el tiempo de muestreo no es un factor crítico cuando la administración es por perfusión continua, formas de liberación retardada (la duración de la absorción es prácticamente igual al intervalo de dosificación) y fármacos administrados a intervalos cortos respecto a su velocidad de eliminación ($\tau/t_{1/2} < 0,33$).

Pero el tiempo de muestreo llega a ser un factor crítico cuando los procesos de absorción y distribución son relativamente lentos y cuando el medicamento se administra a intervalos grandes respecto a su $t_{1/2}$.

La selección del tiempo de muestreo para obtener C_{max} dependerá de la vía de administración y de la velocidad de absorción del medicamento en el organismo. Si la administración es endovenosa (bolus o perfusión) el tiempo para alcanzar la C_{max} (t_{max}) ocurre al finalizar la infusión, si la administración es intramuscular u oral el t_{max} dependerá fundamentalmente de la constante de velocidad de absorción (y a efectos prácticos se considera un tiempo de 4 semividas de absorción). En cualquier caso la obtención de niveles máximos no debe coincidir con el t_{max} real, debiendo esperarse un tiempo variable, hasta completar los períodos de absorción y/o distribución [13].

3.5.2 MONITORIZACIÓN EN EL ESTADO DE NO-EQUILIBRIO [13]

3.5.2.1 MÉTODO DE UN PUNTO

Este método proporciona una forma sencilla de calcular la dosis de mantenimiento de un medicamento a partir de un único dato de concentración sérica obtenido tras la administración de la primera dosis (D_1) a un tiempo previamente seleccionado(C_t). Puede aplicarse a cualquier fármaco que siga una cinética de eliminación monocompartimental lineal.

La base matemática del método es la relación entre la concentración media en el equilibrio y la concentración a un tiempo dado, después de la administración de una dosis inicial

$$\frac{C_{ss}}{C_t} = \frac{Dm}{t.\,D_1.K.\,e^{KT}}$$

Si :

$$\emptyset = Ke.\ e^{KT}$$

$$Dm = \frac{C_{ss}.t.\,D_1.\,\emptyset}{C_t}$$

El método asume que $\emptyset$ se mantiene prácticamente constante a un tiempo determinado de muestreo (t) para el amplio rango de valores que toma Ke en la población.

Si la información de niveles séricos en la fase de eliminación tras la administración de una dosis inicial es mayor (2 ó 3 niveles), se recurre a la estimación de la constante de de velocidad de la fase terminal de eliminación (ß o Ke) por métodos gráficos (fig N° 4)

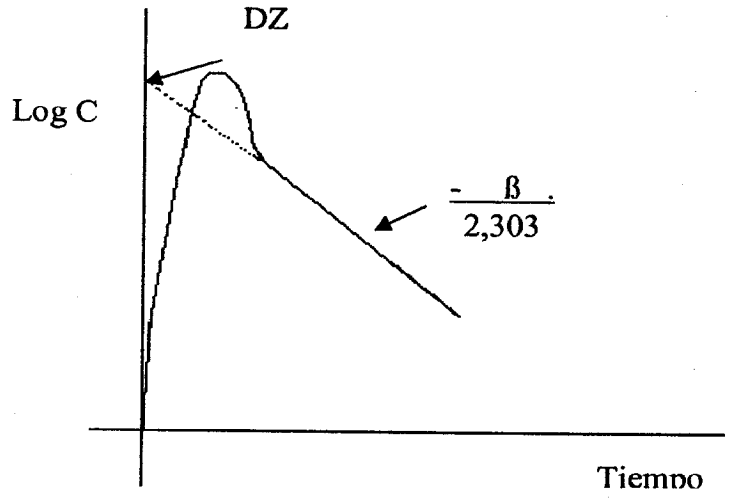


Fig. N° 4. Método aplicado en la estimación de parámetro cinéticos individuales utilizando información de 2 ó 3 niveles séricos del fármaco, obtenidos en la fase terminal de eliminación tras la administración de una dosis única.

3.5.2.2 MÉTODO DEL PUNTO REPETIDO

Este método fue propuesto para intervalos de dosis regulares e irregulares y requiere la información de niveles séricos a un mismo tiempo dentro del intervalo, para dos dosis consecutivas (habitualmente la primera y la segunda) (fig. N° 5)

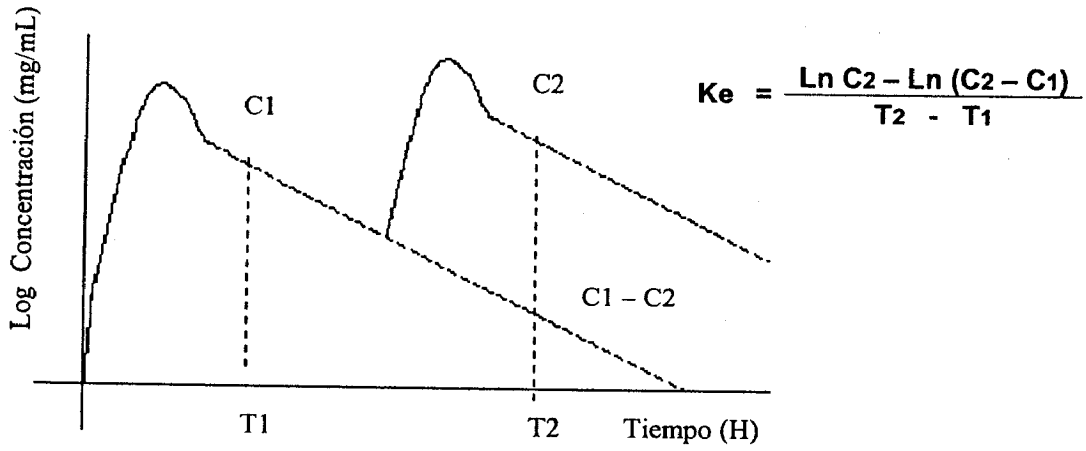


Fig. N°5. Método del punto repetido

Este método tiene la ventaja de no precisar interrumpir el tratamiento farmacológico y por lo tanto evita el incumplimiento del tratamiento. El cálculo de la constante de eliminación del medicamento es mediante la linealización de la fase de eliminación transformando las concentraciones en sus correspondientes logaritmos.

Con la constante de velocidad de eliminación se calcula, los demás parámetros y las necesidades de dosificación del paciente, al igual que el método anterior (método de un punto).

3.5.3 MONITORIZACIÓN EN EL ESTADO DE EQUILIBRIO [13]

Los métodos empleados son sencillos cuando el dato de concentración corresponde o es representativo del nivel medio (C_{ss}) ya que las necesidades individuales de dosificación pueden establecerse por la siguiente relación:

$$C_{ss} = F/Cl.\ D/\tau$$

Mayormente el dato del nivel sérico se obtiene al final del intervalo de dosificación,y corresponde a un nivel mínimo (C_{min}), el cual, no siempre es una buena representación de la Css, especialmente para fármacos cuya relación $\tau/t_{1/2}$ es superior a 0,4.

Para estos fármacos considerar la $C_{min.}$ como C_{ss} daría lugar a errores en el cálculo del aclaramiento, entonces debe determinarse por:

$$C_{min} = \frac{F}{Vd} : \frac{D.\, e^{-Cl.\tau/Vd}}{1- e^{-Cl.\tau/Vd}}$$

Aunque esta ecuación sólo es aplicable a la administración endovenosa y al modelo monocompartimental abierto, se usa también como una aproximación para cualquier vía extravascular tanto para el modelo mono y bicompartimental.

No siempre los medicamentos se administran a dosis e intervalos iguales, siendo frecuente asociar la toma de fármacos con cada comida con el objeto de mejorar el cumplimiento y respetar el modo d e vida del paciente.

3.6 PUNTOS CRÍTICOS DE LA MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE MEDICAMENTOS [41]

- Existencia de modificaciones en la relación entre niveles séricos y efecto farmacológico. Este problema puede estar relacionado con varios factores: variabilidad interindividual en la disposición del medicamento por causa de enfermedad, presencia de metabolitos activos, envejecimiento, alteraciones en las características de los receptores o de fenómenos de homeostasis.

- Los tiempos exactos de cuando el medicamento se administró y de cuando se realizó la toma de la muestra no están indicados con precisión.

- El manejo de la muestra biológica, desde el momento de la toma hasta el procedimiento de ensayo, es una fuente frecuente de error. Si las muestras se almacenan de manera inapropiada (temperatura inadecuada o se mantienen en tubos que no están herméticamente sellados, o si se retardan o interrumpen prematuramente su centrifugación), la precisión de los ensayos puede comprometerse.

- El control de calidad y el análisis no sean adecuadamente supervisados y puede existir una amplia variación entre los laboratorios, haciendo difícil la comparación de resultados.

- El equipo responsable del programa de monitoreo de fármacos debe recordar que la monitorización de medicamentos será útil sólo cuando los parámetros cinéticos y dinámicos del medicamento se toman en cuenta conjuntamente con la situación clínica global del paciente.

IV. ASPECTOS LEGALES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

4.1 PANORAMA DEL REGISTRO SANITARIO

La Organización Mundial de la Salud en una publicación de Requerimientos de Equivalencia Terapéutica para Productos Farmacéuticos en Latinoamérica, hace constar que la política regulatoria aplicada para la tramitación del registro sanitario de medicamentos genéricos, bastante armonizada en países de alta vigilancia sanitaria, ha sido diseñada para facilitar el ingreso de estos productos al mercado, sin menoscabo de la garantía de calidad de los mismos en términos de eficacia y seguridad. Para el registro de los productos innovadores la sustentación de la garantía, eficacia y seguridad, se obtiene mediante un proceso de registro sanitario completo, donde se evalúan la química y fisicoquímica básica de los principios activos, los estudios de formulación, procesos tecnológicos de producción, controles fisicoquímicos y microbiológicos, biodisponibilidad y estabilidad del producto a ser comercializado y, finalmente, se verifica que toda la información anterior quede reflejada en el rotulado e indicaciones de uso del mismo.

De igual manera para los productos genéricos, el registro sanitario se obtiene mediante un proceso de registro simplificado, apoyado en el registro del producto innovador correspondiente, que no requiere la repetición de los estudios básicos de la química y fisicoquímica del principio activo, ni de los estudios preclínicos y clínicos, incluidos los de biodisponibilidad y bioequivalencia, que son los que representan la mayor parte de la inversión, de alto riesgo en tiempo y en dinero, dentro del proceso de investigación y desarrollo de un nuevo medicamento [48].

En el Perú, los requisitos para la inscripción o reinscripción del registro sanitario de medicamentos se detallan en la Ley General de Salud[39].

Sin embargo, reconociendo que cada formulación farmacéutica es única en sus características y comportamiento in vivo e in vitro, los requisitos para el Registro Sanitario no pueden hacer concesiones en las diferencias potenciales que pueden generarse por este concepto, con incidencia en el perfil eficacia- seguridad del medicamento. El diseño de la

política sanitaria debe requerir la demostración de que la formulación del producto genérico, no interfiere el cumplimiento de los estándares de eficacia y seguridad, demostrados en el registro sanitario del medicamento innovador correspondiente y difundidos entre los profesionales de la salud. Para ello el fabricante debe presentar documentación adecuada que ofrezca garantías de que el producto es equivalente farmacéutica y terapéuticamente con el producto innovador y de que será química, física y microbiológicamente estable durante el periodo de eficacia determinado. También uno de los problemas más serios de los medicamentos genéricos lo constituye el cambio de especificaciones de calidad de las materias primas, al cambiar de proveedor [48].

Entonces para la demostración de la equivalencia terapéutica de un medicamento genérico se presentarán estudios in vivo que demuestren su bioequivalencia con el producto innovador. Esto se aplicaría a todos los medicamentos, excepto a los que presenten razones científicas para la exención de dichos estudios y a aquellos que basados en la correlación in vivo- in vitro consideren suficiente la presentación de datos obtenidos en estudios in vitro de bioequivalencia [48].

En suma, la inclusión y especificación de requerimientos de demostración de biodisponibilidad y bioequivalencia en las normativas de registro sanitario de los medicamentos, tiene dos objetivos [48]:

- Garantizar apropiadamente la eficacia y seguridad que implícitamente se le concede a todo medicamento, cuando se aprueba su registro sanitario y cuando se renueva el mismo.
- Establecer y difundir oficialmente el estatus de equivalencia terapéutica de cada uno de los productos comercializados, con respecto a sus demás equivalentes farmacéuticos.

4.2 SITUACIÓN ACTUAL EN PAÍSES CENTRO Y SUDAMERICANOS

4.2.1 MÉXICO [43,48]

En el Diario Oficial en marzo de 1998, se publican los acuerdos sobre aquellos productos que requieren estudios in vivo de Bioequivalencia, y los que no, estableciendo la elaboración de un listado de hasta 90 drogas. También se produjo la publicación de un catálogo de medicamentos intercambiables ("Libro Azul").

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSAI-1998, establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, incluye también los requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados para realizar las pruebas. En dicha norma se detalla los métodos y procedimientos para realizar los estudios in vivo, las pruebas de disolución y los criterios de calificación de los terceros autorizados.

4.2.2 ARGENTINA [6,7,8,9]

En junio de 1999 la A.N.M.A.T. (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) promulgó la Disposición N° 3185/99 en la que se estableció los criterios para la realización de estudios de Equivalencia entre medicamentos para aquellos principios activos que, por su indicación terapéutica y condiciones de seguridad en el uso, deben ser considerados como sustancias de riesgo sanitario ponderable; estableciéndose un cronograma de exigencia de estudios de Equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo.

La Resolución S.P. y R.S. N°189/00 estableció que la A.N.M.A.T. actualizaría y ajustaría los criterios de inclusión de principios activos al cronograma operativo establecido por la Disposición A.N.M.A.T. N° 3185/99, así también estableció los requisitos, procedimientos y las normas complementarias para operativizar lo establecido en dicha Resolución.

La Disposición A.N.M.A.T. N° 3311/01 estableció las condiciones bajo las cuales deberán realizarse los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de las especialidades medicinales que contengan como principio activo individual uno de los antiretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana.

La Disposición A.N.M.A.T. N° 1383/2002 dispone elaborar normas que establezcan los requisitos que deben cumplir los centros que brinden servicios de determinación de la Bioequivalencia y Biodisponibilidad de los medicamentos.

4.2.3 BRASIL [48]

En febrero de 1999 se promulgó la Ley 9787 en la que establecieron las definiciones aplicables a la intercambiabilidad y se contempla que las autoridades responsables de la vigilancia sanitaria, deben proceder a reglamentar los criterios para la realización de las

pruebas de biodisponibilidad de todos los productos farmacéuticos para establecer la equivalencia terapéutica de los genéricos.

En agosto de 1999 se promulgó la Resolución ANVS N°391, Reglamentación de Medicamentos Genéricos, que contempla en forma muy completa todo lo concerniente al proceso de registro y control de calidad de los medicamentos genéricos, incluyendo las actualizaciones que deben cumplir los productos que ya se encuentran comercializados.

En cuanto a los procedimientos a seguir en el proceso de registro de medicamentos, se da énfasis a los estudios y datos relacionados con la demostración de equivalencia farmacéutica, bioequivalencia y estabilidad fisicoquímica del principio activo en el medicamento y en fluidos biológicos.

4.2.4 COLOMBIA [40,48]

En abril de 1995 se publicó el Decreto N° 677, en la que establece como requisito para la obtención del registro sanitario la presentación de los resultados de los Estudios de biodisponibilidad o de bioequivalencia para los productos definidos por el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y Alimentos), previo aprobación de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos y de conformidad con los parámetros que éste establezca. La norma alcanza a los medicamentos nuevos y medicamentos importados.

En 1996 se publicó una propuesta de "Guía de biodisponibilidad y bioequivalencia" la misma que fue elaborada por un comité científico integrado por representantes del Ministerio de Salud.

En Agosto del 2001 se publicó la Resolución N° 1400, por la cual se establece la Guía de biodisponibilidad y bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto N°677 de 1995.

4.2.5 MERCOSUR (BOLIVIA Y CHILE) [47]

En diciembre del año 2000, se publicó la "Política de Medicamentos para el Mercosur-Bolivia y Chile" planteando como uno de los objetivos básicos para los países de la región, en el área de medicamentos: Garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que circulan en la región.

Para cumplir estos objetivos se identificaron acciones de naturaleza educativa, regulatoria y/o gerencial como formas de intervención de los Estados en la efectivización de la política de medicamentos del bloque.

En el área de calidad y seguridad en la cadena del medicamento, se planteó que los trabajos de armonización de los Reglamentos Sanitarios también contemplen el tratamiento prioritario de la reglamentación relacionada con los ensayos de biodisponibilidad/ bioequivalencia y disolución in vitro.

5.1 ASPECTOS GENERALES:

En la actualidad el mercado farmacéutico peruano tiene una gran cantidad de productos farmacéuticos registrados, pero contrario a lo que se supondría, la población peruana no tiene un adecuado acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad. Según la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), hasta la fecha se encuentran registrados 19650 Productos Farmacéuticos Extranjeros y 24554 Productos Farmacéuticos Nacionales, de los cuales aproximadamente 15 mil son los correspondientes a medicamentos. Siendo estos medicamentos, innovadores y genéricos, a los cuales no se les exige como requisito para obtener el Registro Sanitario la documentación de pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia surgieron a mediados del siglo XX como consecuencia de la identificación de la diferencia en la eficacia o seguridad de un fármaco al administrarse en la misma dosis, misma forma farmacéutica pero de distintos fabricantes [4].

Por otro lado, la gran interrogante es: ¿todos los medicamentos requieren Estudios de Bioequivalencia?. La respuesta es NO, ya que la variabilidad de hasta un 20% en las biodisponibilidades entre medicamentos genéricos y de marca o referencia carece de relevancia clínica-terapéutica para medicamentos cuyos principios activos poseen un amplio margen terapéutico, las dosis de éstos fármacos suelen ser elevados, por lo que las posibles diferencias de absorción enteral no es esperable que ocasionen cambios relevantes en su eficacia terapéutica o tóxica. Sin embargo, para los fármacos que poseen un margen terapéutico reducido o estrecho, aquellos que sufren metabolismo presistémico importante, o los que necesiten un ajuste de dosis frecuente; la demostración de que existe bioequivalencia entre el medicamento de prueba y el de referencia tiene gran importancia clínica [28].

De hecho, la FDA indica que no es factible ni deseable que se realicen estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para todos los medicamentos, es así que en agosto del 2000 el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA publicó el documento "Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata". Estas exoneraciones se basan en la Clasificación Biofarmacéutica, que estratifica a los principios activos en cuatro categorías según su solubilidad y permeabilidad (absorción) (ver pag. 51) [5, 27].

5.2 SITUACIONES EN LAS QUE NO ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA [4,5,18, 19]

1. Productos destinados a ser administrados parenteralmente (vía intravenosa, intramuscular o intratecal) como solución acuosa y que contengan el (los) mismo(s) principio(s) activo(s) en la(s) misma(s) concentración(es).
2. Soluciones orales que contienen el (los) mismo(s) principio(s) activo(s) en la(s) misma(s) concentración(es) y no contengan un excipiente que se conozca o sospeche que afecta el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo.
3. Medicamentos presentados como gases o vapores.
4. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.
5. Polvos y/o granulados para reconstituir en solución, cuando cumpla con lo anotado en 1 y 2 .
6. Productos óticos u oftalmológicos que contengan el o los mismos principios activos en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes.
7. Formas farmacéuticas de aplicación tópica, en piel o mucosa (crema, pomada, gel, loción, etc.), sólidas de uso externo, que contengan el o los mismos principios activos y esencialmente los mismos excipientes.
8. Productos destinados a ser utilizados por inhalación o aerosoles nasales que sean administrados con o sin esencialmente el mismo dispositivo, sean preparados como soluciones acuosas y que contengan el o los mismos principios activos y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.

9. Productos que contienen principios activos de administración oral que no deban absorberse.

5.3 SITUACIONES EN LAS QUE ES NECESARIO REALIZAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA [4,5,11,18,19,52]

1. Los medicamentos sólidos orales, con principios activos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho.
2. Medicamentos empleados para enfermedades graves como el cáncer o Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA).
3. Medicamentos de administración oral y liberación modificada (controlada, sostenida, programada).
4. Formas farmacéuticas orales de liberación simple que contengan principios activos que reúnan una o más de las siguientes características:
   - Propiedades fisicoquímicas desfavorables: escasa solubilidad en agua (menor a 0.1%), variaciones cristalográficas metaestables (como polimorfismos, que formen solvatos) o de baja humectabilidad.
   - Características farmacocinéticas: farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico (de orden 0, no proporcional o dosis dependiente), escasa tasa de absorción (menor del 30%), elevado metabolismo de primer paso hepático (mayor de 70%).
   - Características farmacodinámicas: curva dosis respuesta empinada (muy dependiente): es decir pequeños cambios en la dosis determinan grandes variaciones en el efecto.
   - Características clínicas: evidencia clínica sobre problemas relacionados con la biodisponibilidad.
5. Productos farmacéuticos, ni orales, ni parenterales, diseñadas para actuar por absorción sistémica (ejemplo: parches transdérmicos, supositorios, geles de aplicación en mucosas y oros similares).
6. Medicamentos a combinación fija con acción sistémica.
7. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo.

8. Formas farmacéuticas para los que existe evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad.

5.4 PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

El nuevo Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales fue aprobado con Resolución Ministerial N° 1028-2002-SA/DM y constituye el listado de medicamentos necesarios que el estado requiere para solucionar los principales problemas de salud de la población.

El actual Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales está constituido por 346 principios activos consignados con su Denominación Común Internacional (DCI) en 513 presentaciones farmacéuticas. Asimismo, está ordenado en 27 grupos Fármaco Terapéuticos, según clasificación utilizada de la Organización Mundial de la Salud [38].

Del Petitorio Nacional el 43% lo constituyen los medicamentos sólidos de administración oral, el 8,3% son medicamentos no sólidos de administración oral (suspensiones, soluciones, jarabes) y el 48,7% restante son por otras vías.

A continuación se presenta la lista de medicamentos sólidos de administración oral, que se encuentran incluidos el actual Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales que requieren de los estudios de Bioequivalencia para demostrar su eficacia y seguridad.

Esta primera lista se realizó teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Medicamentos a los que se les exige estudios de Bioequivalencia en Argentina, Colombia, México y Estados Unidos
- Forma farmacéutica del medicamento
- La farmacocinética de medicamento
- Margen terapéutico
- Riesgo Sanitario[5]:
    a. Riesgo Sanitario alto
    b. Riesgo Sanitario intermedio
    c. Riesgo Sanitario bajo

Riesgo Sanitario alto es la probabilidad de que aparezcan complicaciones de la enfermedad, amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (OMS), cuando la concentración sanguínea del medicamento no se encuentra dentro del rango terapéutico [5].

Sin embargo, la implementación de los estudios de Bioequivalencia es un proceso gradual y progresivo por el número tan elevado de medicamentos inscritos en la DIGEMID, por la ausencia de normativas y además tiene que adaptarse a nuestra realidad y se debe empezar por los medicamentos de riesgo sanitario alto. Las modificaciones y adiciones de nuevos medicamentos a la presente lista debe realizarse teniendo en cuenta los aspectos antes mencionados así como también la documentación de problemas relacionados a los medicamentos y aquellos medicamentos que están más sujetos a la intercambiabilidad.

Con la evaluación de la Bioequivalencia de los medicamentos se podrán obtener datos concretos sobre aquellos medicamentos que pueden ser libremente intercambiables.

5.4.1 LISTA DE MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL PETITORIO NACIONAL QUE REQUIEREN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO	MEDICAMENTO	CONCENTRACIÓN
1. ANESTÉSICOS		
1.1 Coadyuvantes de la anestesia, medicación preoperatoria y sedación para procedimientos de corto tiempo.	Diazepam	5 mG
2. ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS, ANTINIFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y ANTIGOTOSOS		
Analgésicos opiodes	Codeína fosfato	60 mG
	Codeína fosfato	30 mG
3.ANTIEPILÉPTICOS	Carbamazepina	200 mG
	Clonazepam	0,5 mG
	Fenitoína sódica	100 mG

	Fenobarbital	100 mG
	Valproato sódico	300 mG
	Valproato sódico	500 mG

4. ANTIINFECCIOSOS

4.1 Antibacterianos		
4.1.1 Antituberculosos	Etambutol Clorhidrato	400 mG
	Ácido paraaminosalicílico	500 mG
	Cicloserina	250 mG
	Etionamida	250 mG
	Ofloxacino	200 mG
4.2 Antimicóticos	Ketoconazol	200 mG
	Fluconazol	150 mG
4.3 Antiprotozoarios	Cloroquina (como fosfato o sulfato)	150 mG
4.4 Antivirales	Zidovudina	100 mG
	Aciclovir	200 mG

5. ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES Y MEDICAMENTOS USADOS EN CUIDADOS PALIATIVOS

5.1 Inmunosupresores	Azatioprina	50 mG
5.2 Citotóxicos	Ciclofosfamida	50 mG
	Clorambucilo	5 mG
	Folinato Cálcico	15 mG
	Hidroxicarbamida (Hidroxiurea)	500 mG
	Melfalán	2 mG
	Mercaptopurina	50 mG
	Metotrexato (sal sódica)	2,5 mG
	Procarbazina (clorhidrato)	50 mG
	Tioguanina	40 mG
5.3 Hormonas y antihormonas	Flutamida	250 mG
5.4 Analgésicos opiodes usados en el alivio del dolor en cáncer	Codeína fosfato	30 mG
	Codeína fosfato	60 mG
	Morfina clorhidrato/ sulfato	10 mG
	Morfina clorhidrato/ sulfato	30 mG

6. ANTIPARKINSONIANOS	Biperideno clorhidrato	2 mG
	Levodopa + carbidopa	250/25 mG

	Levodopa + benserazida	250/50 mG
	Trihexifenidilo clorhidrato	2 mG

7. MEDICAMENTOS QUE AFECTAN A LA SANGRE

7.1 Modificadores de la coagulación	Warfarina sódica	1-2,5 mG
	Warfarina sódica	5 mG

8. MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES

8.1 Antianginosos	Atenolol	100 mG
	Dinitrato de Isosorbida	10 mG
	Dinitrato de Isosorbida	40 mG
	Verapamilo clorhidrato	40 mG
	Verapamilo clorhidrato	80 mG
8.2 Antiarríticos	Amiodarona	200 mG
	Propranolol clorhidrato	100 mG
	Verapamilo clorhidrato	80 mG
8.3 Antihipertensivos	Atenolol	100 mG
	Captopril	25 mG
	Enalapril	10 mG
	Hidroclorotiazida	25 mG
	Metildopa	250 mG
	Propranolol clorhidrato	40 mG
8.4 Glucósidos cardíacos	Digoxina	250 uG

9. DIURÉTICOS

Amilorida clorhidrato	5 mG
Espironolactona	25 mG
Espironolactona	100 mG
Furosemida	40 mG
Hidroclorotiazida	25 mG

10. HORMONAS, OTROS AGENTES ENDOCRINOS Y CONTRACEPTIVOS

10.1 Contraceptivos	Etinilestradiol + Gestodeno o norgestimato o desonorgestrel o levonorgestrel	120 – 30 / 75 uG ó 250 uG ó 150 uG
	Etinilestradiol + levonorgestrel	50 uG/ 125-250 uG
10.2 Estrógenos	Estogenos conjugados naturales	0,625 mG
10.3 Inhibidores de la Prolactina	Bromocriptina (como mesilato)	2,5 mG

11. PSICOFÁRMACOS

11.1 Antipsicóticos	Clorpromazina clorhidrato	100 mG
	Tioridazina clorhidrato	10 mG
	Tioridazina clorhidrato	25 mG
	Tioridazina clorhidrato	100 mG
	Trifluoperazina	2 mG
	Trifluoperazina	5 mG
	Clozapina	25 mG
	Clozapina	100 mG
11.2 Medicamentos usados en transtornos afectivos	Amitriplina clorhidrato	10 mG
	Amitriplina clorhidrato	25 mG
	Fluoxetina clorhidrato	20 mG
	Litio carbonato	300 mG
11.3 Medicamentos en desórdenes obsesivo-compulsivo y ataques de pánico	Clomipramina clorhidrato	10 mG
	Clomipramina clorhidrato	25 mG

12. MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

12.1 Antiasmáticos	Salbutamol sulfato	4 mG
	Teofilina	100 mG
	Teofilina	200 mG

5.4.2 Proyección de los productos farmacéuticos que requieren estudios de bioequivalencia del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales en el mercado farmacéutico nacional

ANATOMICAL TERAPHEUTIC CHEMICAL (ATC)			
CLASIFICACION ATC	**PRODUCTO FARMACEUTICO**	**CONCENTRACION**	**% ***
ANSIOLITICOS, Derivados de las Benzodiazepinas			
N05B A01	DIAZEPAM	5 mG	**3.93**
ANALGESICOS OPIOIDES, Alcaloides naturales del opio			
N02A A 59	CODEINA FOSFATO	60 mG	**1,12**
	CODEINA FOSFATO	30 mG	
ANTIEPILEPTICOS, Derivados de la Carboxamida			
N03A F01	CARBAMAZEPINA	200 mG	**4,69**
ANTIEPILEPTICOS, Derivados de las Benzodiazepinas			
N03A E01	CLONAZEPAM	0,5 mG	**1,96**
ANTIEPILEPTICOS, Derivados de las Hidantoinas			
N03A B02	FENITOINA SODICA	100 mG	**0,93**
ANTIEPILEPTICOS, Barbitúricos			
N03A A02	FENOBARBITAL	100 mG	**0,18**
ANTIEPILEPTICOS, Derivados de los Acidos Grasos			
N03A G01	VALPROATO SODICO	300 mG	**2,72**
	VALPROATO SODICO	500 mG	
ANTIMICOBACTERIANOS, Drogas para el tratamiento de la Tuberculosis, otras drogas			
J04A K02	ETAMBUTOL CLORHIDRATO	400 mG	**1,50**
	ACIDO PARAAMINOSALICILICO	500 mG	
ANTIMICOBACTERIANOS, Drogas para el tratamiento de la Tuberculosis, Antibióticos			
J04A B01	CICLOSERINA	250 mG	**0,65**
ANTIMICOBACTERIANOS, Drogas para el tratamiento de la Tuberculosis, Derivados de las Tiocarbamidas			
J04A D03	ETIONAMIDA	250 mG	**0,56**
QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS Fluoroquinolonas			
J01M A01	OFLOXACINO	200 mG	**0,93**
ANTIMICOTICOS DE USO SISTEMICO, Derivados del Imidazol			
J02A B02	KETOCONAZOL	200 mG	**5,25**
ANTIMICOTICOS DE USO SISTEMICO, Derivados del Triazol			
J02A C01	FLUCONAZOL	150 mG	**7,78**
ANTIMALARICOS, Aminoquinolonas			
P01B A01	CLOROQUINA	150 mG	**0,65**

ANTIVIRALES DE USO SISTEMICO, DE ACCION DIRECTA, Nucleosidos inhibidores Transcrip. Reversa			
J05A F01	ZIDOVUDINA	100 mG	**1,87**
ANTIVIRALES DE USO SISTEMICO, DE ACCION DIRECTA, Nucleosidos y Nucleotidos inh. Transcrip. Rev.			
J05A B01	ACICLOVIR	200 mG	**6,9**
AGENTES INMUNOSUPRESORES, Otros			
L04A X01	AZATIOPRINA	50 mG	**0,37**
	CICLOFOSFAMIDA	50 mG	**0,56**
AGENTES ANTINEOPLASICOS, Agentes Alquilantes, Analogos del nitrogeno			
L01A A02	CLORAMBUCILO	5 mG	
L01A A03	MELFALAN	2 mG	
OTROS PRODUCTOS TERAPEUTICOS, Agentes detoxificantes para el tratamiento antineoplásico			
V03A F03	FOLINATO CALCICO	15 mG	**0,84**
ANTIBIOTICOS CITOTOXICOS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS, Otros agentes antineoplásicos			
L01X X05	HIDROXICARBAMIDA (HIDROXIUREA)	500 mG	**0,28**
ANTIMETABOLITOS, Analogos de la purina			
L01B B02	MERCAPTOPURINA	50 mG	**0,18**
L01B B03	TIOGUANINA	40 mG	**0,09**
ANTIMETABOLITOS, Análogos del ácido fólico			
L01B A01	METOTREXATO (SAL SODICA)	2,5 mG	**0,75**
OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS, Metilhidrazinas			
L01X B01	PROCARBAZINA (CLORHIDRATO)	50 mG	
HORMONAS ANTAGONISTAS Y AGENTES RELACIONADOS, Antiandrogenos			
L02B B01	FLUTAMIDA	250 mG	**1,12**
ANALGÉSICOS OPIOIDES, Alcaloides naturales del opio			
N02A A01	MORFINA CLORHIDRATO/SULFATO	10 mG	**0,75**
	MORFINA CLORHIDRATO/SULFATO	30 mG	
FARMACOS ANTIPARKINSONIANOS, Agentes anticolinérgicos, Aminas Terciarias			
N04A A01	TRIHEXIFENIDILO CLORHIDRATO	2 mG	**0,75**
N04A A02	BIPERIDENO CLORHIDRATO	2 mG	**1,12**
FARMACOS ANTIPARKINSONIANOS, Agentes Dopaminérgicos, Dopa y Derivados de la Dopa			
N04B A02	LEVODOPA + CARBIDOPA	250/25 mG	**1,59**
	LEVODOPA + BENSERAZIDA	250/50 mG	
AGENTES ANTITROMBÓTICOS, Antagonistas de la Vitamina K			
B01A A03	WARFARINA SODICA	1-2,5 mG	**0,56**
	WARFARINA SODICA	5 mG	
AGENTES BETABLOQUEADORES , selectivos			
C07A B03	ATENOLOL	100 mG	**2,34**

VASODILATADORES USADOS EN ENFERMEDADES CARDIACAS			
C01D A08	DINITRATO DE ISOSORBIDA	10 mG	**1,21**
	DINITRATO DE ISOSORBIDA	40 mG	
BLOQUEADORES SELECTIVOS DE LOS CANALES DE CALCIO, Derivados de la fenilalquilaminas			
C08D A01	VERAPAMILO CLORHIDRATO	40 mG	**2,06**
	VERAPAMILO CLORHIDRATO	80 mG	
ANTIARRITMICOS, Clase III			
C01B D01	AMIODARONA	200 mG	**1,31**
AGENTES BETABLOQUEADORES NO SELECTIVOS			
C07A A05	PROPRANOLOL CLORHIDRATO	40 mG	**1,59**
AGENTES ACTIVADORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA, ACE inhibidores			
C09A A01	CAPTOPRIL	25 mG	**4,9**
C09A A02	ENALAPRIL	10 mG	**8,4**
DIURETICOS TIAZIDICOS			
C03A A03	HIDROCLOROTIAZIDA	25 mG	
ANTIHIPERTENSIVOS, Agentes Antiadrenérgicos de acción central			
C02A B01	METILDOPA	250 mG	**1,31**
GLICOSIDOS CARDIACOS, Glicósidos Digitálicos			
C01A A05	DIGOXINA	250 uG	**0,56**
DIURÉTICOS, Agente Ahorradores de Potasio, Otros			
C03D B01	AMILORIDA CLORHIDRATO	5 mG	**0,09**
DIURÉTICOS, Agentes Ahorradores de Potasio, Antagonistas de la Aldosterona			
C03D A01	ESPIRONOLACTONA	25 mG	**1,31**
	ESPIRONOLACTONA	100 mG	
DIURETICOS DE TECHO ALTO, Sulfonamidas plain			
C03C A01	FUROSEMIDA	40 mG	**1,21**
HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL			
Hormonas contraceptivos de uso sistémico, Progestágenos y Estrógenos			
G03A A10	ETINILESTRADIOL + GESTODENO	120-30/75 Ug	**4,03**
G03A A11	ETINILESTRADIOL + NORGESTIMATO	250	
G03A A09	ETINILESTRADIOL + DESONORGESTREL	150	
G03A A07	ETINILESTRADIOL + LEVONORGESTREL	50 uG/125-250 uG	
HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL, Progestágenos y Estrógenos en combinació			
G03F A	ESTROGENOS CONJUGADOS NATURALES	0,625 mG	**3,5**
OTROS GINECOLÓGICOS, Inhibidores de la Prolactina			
G02C B01	BROMOCRIPTINA (COMO MESILATO)	2,5 mG	**0,65**

PSICOLÉPTICO, Antipsicótico, fenotiazinico			
N05A A01	CLORPROMAZINA CLORHIDRATO	100 mG	**0,56**
PSICOLÉPTICO, Antipsicótico, fenotiazínico con estructura piperidina			
N05A C02	TIORIDAZINA CLORHIDRATO	10 mG	**0,84**
	TIORIDAZINA CLORHIDRATO	25 mG	
	TIORIDAZINA CLORHIDRATO	100 mG	
PSICOLÉPTICO, Antipsicótico, fenotiazínico con estructura piperazina			
N05A B06	TRIFLUOPERAZINA	2 mG	**0,28**
	TRIFLUOPERAZINA	5 mG	
PSICOLÉPTICO, Antipsicótico, Diazepina, Oxazepina y Tiazepinas			
N05A H02	CLOZAPINA	25 mG	**0,93**
	CLOZAPINA	100 mG	
PSICOANALÉPTICO, Antidepresivo, Inhibidor no Selectivo de la recaptación de Monoaminas			
N06A A09	AMITRIPTILINA CLORHIDRATO	10 mG	**0,84**
	AMITRIPTILINA CLORHIDRATO	25 mG	
N06A A04	CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO	10 mG	**1,31**
	CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO	25 mG	
PSICOANALÉPTICO, Antidepresivo, Inhibidor Selectivo de la recaptación de Serotonina			
N06A B03	FLUOXETINA CLORHIDRATO	20 mG	**2,72**
PSICOLÉPTICO ANTIPSICÓTICO			
N05A N01	LITIO CARBONATO	300 mG	**0,18**
ANTIASMÁTICOS, Adrenérgicos de uso Sistémico, Agonistas selectivos beta 2 adrenoreceptores			
R03C C02	SALBUTAMOL SULFATO	4 mG	**1,87**
OTROS ANTIASMÁTICOS, Adrenérgicos de uso Sistémico, Xantinas			
R03D A04	TEOFILINA	100 mG	**1,40**
	TEOFILINA	200 mG	

* 100% = 1066 productos farmacéuticos de administración oral que requieren estudios de bioequivalencia de 12843 productos farmacéuticos registrados a Diciembre del 2002

Base de Datos : www.minsa.gob.pe - Infodigemid - PERUDIS - Diciembre 2002

VI. ASPECTOS CONCEPTUALES RELACIONADOS A BIODISPONIBILIDAD

6.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD

La biodisponibilidad se ve influenciada por una serie de factores que pueden agruparse en[17]:

- Factores relacionados con el individuo.
- Factores relacionados con el fármaco y la forma farmacéutica.

6.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON EL INDIVIDUO [17, 34]

- ❖ Variabilidad del pH en el tracto gastrointestinal
- ❖ Velocidad de vaciamiento gástrico
- ❖ Motilidad intestinal
- ❖ Metabolismo presistémico
- ❖ Estados de enfermedad
- ❖ Interacciones entre alimentos y fármacos
- ❖ Edad, sexo peso corporal
- ❖ Factores genéticos

- **Velocidad de Vaciamiento Gástrico:** El vaciamiento gástrico es uno de los factores que contribuyen en mayor medida a la variabilidad interindividual. Cualquier factor que disminuya el vaciamiento gástrico retardará la absorción y por ende el efecto terapéutico, en el caso de los fármacos que se absorben en el estómago ésta se favorece por el tiempo de permanencia en el mismo. Por el contrario los fármacos que se absorben mejor en el intestino se encuentran en situación desfavorable por retardo en el paso hacía éste [44].

  Algunos de los factores que aceleran el vaciamiento gástrico son [34]: el agua, partículas pequeñas, soluciones alcalinas, posición decúbito lateral derecho, estrés, actividad física ligera, hipertiroidismo, metoclopramida.

Los factores que retardan el vaciamiento gástrico son [34]: grasas, carbohidratos, aminoácidos, partículas grandes, ácidos, posición decúbito lateral izquierdo, depresión, ejercicio vigoroso, hipotiroidismo.

- **Interacciones entre alimentos y fármacos:** Es ampliamente conocido que los alimentos pueden alterar la absorción y el efecto de los fármacos [2]. Su ingestión puede modificar no sólo la motilidad del tracto gastrointestinal, sino también las secreciones. El aumento de secreción de bilis, con sus componentes tensioactivos y solubilizantes, puede acelerar la disolución y absorción de compuestos que poseen baja solubilidad en medios acuosos [44].

ABSORCIÓN REDUCIDA	ABSORCIÓN RETRASADA	ABSORCIÓN AUMENTADA
Aspirina	Acetaminofen	Diazepam
Ampicilina	Digoxina	Propranolol
Atenolol	Sulfadiazina	Metoprolol
Captopril	Nitrofurantoina	Griseofulvina
Etanol	Ácido Valproico	Prazicuantel
Penicilinas	Isoniazida	Clorotiazida
Azitromicina		Carbamazepina
Fluoroquinolonas		Cefuroxima
Zidovudina		Fenitoína

Tabla N° 4. Fármacos cuya absorción se ve influenciada por los alimentos [2]

- **Edad, sexo, peso corporal [31,50]:** Existen diferencias en la farmacocinéticas entre el recién nacido, niño, el adulto y el anciano; las cuales afectan las concentraciones plasmáticas de los principios activos administrados. Por ejemplo muchos niños pueden metabolizar los fármacos con mayor rapidez que los adultos. En los ancianos la masa corporal magra disminuye, y por ello es de esperar que el volumen aparente de distribución cambie en el caso de algunos fármacos.

6.1.2 FACTORES RELACIONADOS CON EL FÁRMACO Y LA FORMA FARMACÉUTICA [10,17,34]

Factores relacionados con el principio activo:

- Tamaño de partícula
- Estado cristalino o amorfo
- Formación de sales o ésteres
- Formación de solvatos e hidratos
- Coeficiente de partición
- pH
- Solubilidad
- Velocidad de disolución

Factores relacionados con la forma farmacéutica:

- Cantidad de lubricante
- Cantidad de desintegrante
- Naturaleza del diluyente
- Fuerza de comprensión

- **Tamaño de Partícula:** La disminución del tamaño de las partículas tiene como consecuencia un aumento en el área superficial y un aumento de la velocidad de disolución. Esto es importante para aquellos fármacos poco solubles en agua ya que para conseguir una administración totalmente segura, el principio activo de toda forma farmacéutica debe ser totalmente liberado y disuelto durante su permanencia en el organismo. Se debe tener en cuenta de que existe un tamaño óptimo que favorece la disolución, con el fin de evitar las dificultades de humectación o una reaglomeración de las partículas bajo el efecto de la energía acumulada por ellas en el transcurso de una trituración mecánica excesiva [10,34].

- **Estado cristalino o amorfo:** Generalmente las sustancias amorfas son más solubles que los cristales. Se necesita más energía para arrancar una molécula de una red organizada en forma cristalina que para arrancarla del conjunto desorganizado de una

estructura amorfa. Como ocurre para los ésteres de cloramfenicol (estearato y palmitato) que únicamente son activos en forma amorfa ya que su solubilidad en el conducto gastrointestinal es suficiente para permitir, por hidrólisis enzimática, la liberación del cloramfenicol para que pueda ser absorbido [10, 34].

- **Formación de Sales o Esteres:** Las sustancias ionizadas son más solubles en agua que las no ionizadas. La formación de sales a partir de un principio activo tiene por finalidad transformar una sustancia ácida o básica, poco ionizada y poco hidrosoluble, en una sal ionizada más hidrosoluble.

  La preparación de ésteres a partir de ciertos principios activos permite modificar su solubilidad y su velocidad de disolución, en forma general lo que se consigue es un retardo de la disolución; por ejemplo para evitar la degradación del fármaco a nivel gástrico, los ésteres de ácidos grasos de eritromicina se comportan como un profármaco inactivo por sí mismo en medio gástrico, debido a su insolubilidad y activado en medio intestinal por hidrólisis debida a ciertas esterasas, que liberan el compuesto que van a ajercer la acción[10,34].

- **Formación de Solvatos e Hidratos:** En general la disolución acuosa es más rápida a partir de una forma anhidra que a partir de una forma hidratada del mismo principio activo. Éste fenómeno se ha observado con la ampicilina, cuya forma anhidra es más soluble que la trihidratada; lo que se traduce en la obtención de niveles plasmáticos mayores y más rápidos [10, 34].

6.2 BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA

Expresa la relación entre la biodisponibilidad de la forma farmacéutica (FF) de administración por vía extravascular con la biodiponibilidad de una FF del mismo medicamento de administración por vía intravascular. La administración intravascular de un fármaco se corresponde con una biodisponibilidad del 100% o F=1.

Al comparar la administración intravenosa con la extravascular se evalúa el efecto de primer paso hepático. Se determina mediante la siguiente fórmula:

$$F = \frac{\textbf{ABCextravascular}}{\textbf{ABC intravascular}}$$

Donde:

ABC : Area bajo la curva

6.3 BIODISPONIBILIDAD RELATIVA

Expresa la relación entre la biodisponibilidad de dos FF que se administran por la misma vía, por ejemplo dos formas orales iguales o dos formas orales distintas (un comprimido y una solución). Se considera F<100% o F <1.

La Biodisponibilidad relativa determina el efecto de las diferencias de la formulación en la absorción del fármaco.

$$F = \frac{\textbf{ABCextravascular (problema)}}{\textbf{ABC extravascular (estándar)}}$$

Donde:

ABC: área bajo la curva

6.4 ESTIMACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD

Las definiciones de biodisponibilidad, expresadas en términos de velocidad y medida de absorción del principio activo en el sitio de acción, enfatizan el uso de medidas farmacocinéticas en una matriz biológica accesible como la sangre para indicar la liberación del principio activo del medicamento y su paso a la circulación sistémica. Este enfoque se apoya en que por lo general no es posible medir la cantidad de principio activo en el sitio de acción y, además, que existe cierta relación entre la eficacia/seguridad y la concentración de principio activo y/o su metabolito(s) en la circulación sistémica [23].

Los estudios de Biodisponibilidad pueden clasificarse desde distintos puntos de vista[55], a continuación se presenta algunas formas de clasificación:

1. Según el régimen de dosificación:

a) Estudios mediante dosis únicas
b) Estudios en estado estacionario (dósis múltiple)
c) Estudios combinados (dosis inicial y estado estacionario)

2. De acuerdo con el tipo de fluido biológico utilizado:

a) Muestra de sangre total (de plasma o de suero)
b) Muestras de orina
c) Muestras de sangre y orina

3. De acuerdo con el compuesto analizado en las muestras:

a) Medicamento inalterado únicamente
b) Sólo un metabolito importante del medicamento
c) Medicamento inalterado + metabolitos totales

El análisis de la biodisponibilidad a partir de datos sobre la concentración plasmática respecto al tiempo suele requerir tres medidas [44]: la concentración plasmática máxima (pico) del fármaco, el tiempo en que se alcanza esta concentración máxima y el área bajo la curva concentración plasmática - tiempo (ABC) ; que a continuación se detallan:

6.4.1 CONCENTRACIÓN MÁXIMA (C_{max})

Representa la más alta concentración del fármaco en la sangre después de su administración estravascular. Este parámetro es directamente proporcional a la fracción absorbida del fármaco [44] (ecuación 1)

$$C_{max} = \frac{FD}{Vd} e^{-Kt_{max}}$$

(ecuación 1)

Donde:

C_{max}: concentración máxima

FD: fracción de la dosis absorbida

Vd: volumen de distribución

t_{max}: tiempo máximo

6.4.2 TIEMPO MÁXIMO (t_{max})

Este parámetro se encuentra en estrecha relación con la velocidad de absorción. El t_{max} debe calcularse en base a la siguiente ecuación [44]:

$$t_{max} = \frac{\text{Ln Ka /K}}{\text{Ka} - \text{K}}$$

(ecuación 2)

Donde:

K: constante de velocidad de eliminación

K_a : constante de la velocidad de absorción

6.4.3 ÁREA BAJO LA CURVA (ABC)

Es el parámetro más importante en la determinación de la biodisponibilidad ya que representa la fracción del fármaco absorbido. El ABC es directamente proporcional a la cantidad de fármaco que entra a la circulación y es independiente de la velocidad de absorción [44].

El ABC representa un excelente parámetro para establecer las cantidades relativas absorbidas.

Uno de los métodos para el cálculo del ABC es el Método de la regla Trapezoidal (Fig. N° 6).

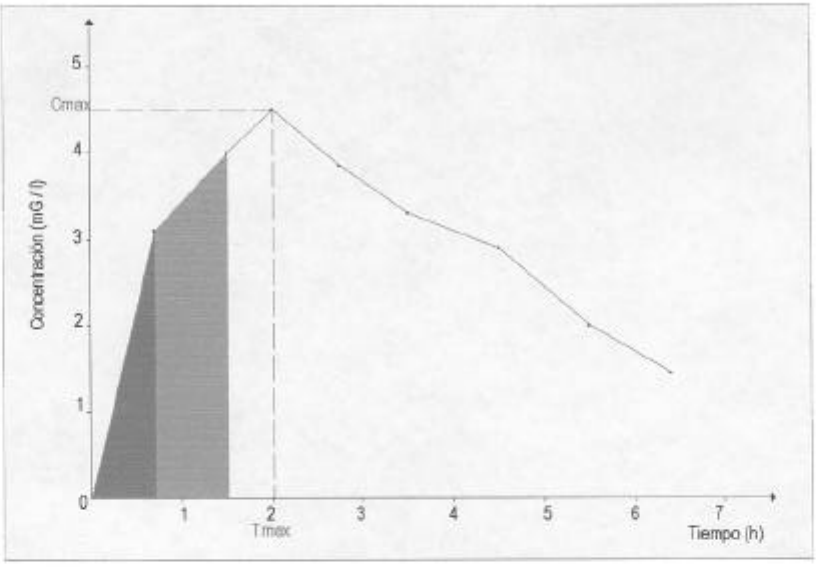


Fig. N° 6 Curva Concentración – Tiempo de un fármaco administrado por vía oral

$$\text{Área del triángulo}_{(A)} = \frac{\text{base(b) x altura (h)}}{2}$$

$$\text{Área del trapecio}_{(B)} = \frac{\text{(altura menor + altura mayor) x base}}{2}$$

A continuación se presenta un ejemplo de cómo calcular el ABC desde el tiempo 0 hasta 0,7 h (Fig. N° 7) y cómo calcular el ABC desde el tiempo 0,7 h hasta 1,5 h (Fig. N° 8).

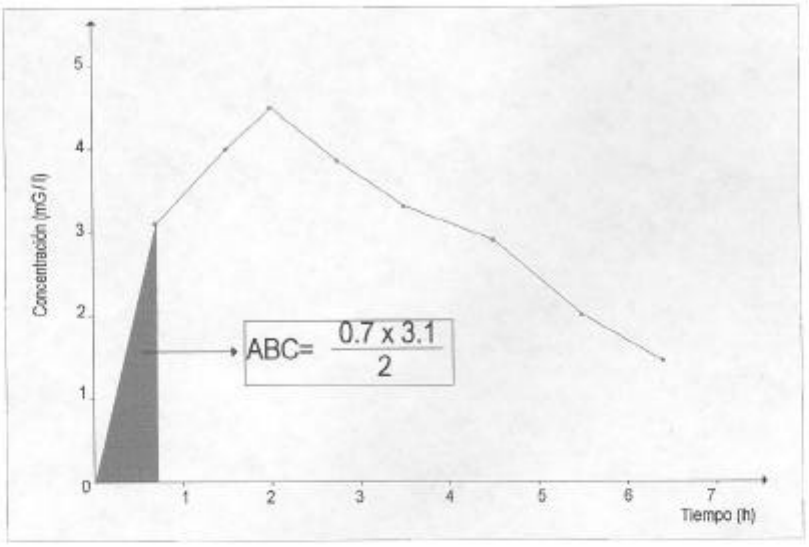


Fig. N° 7. Cálculo del área bajo la curva (ABC) 0 – 0,7 h

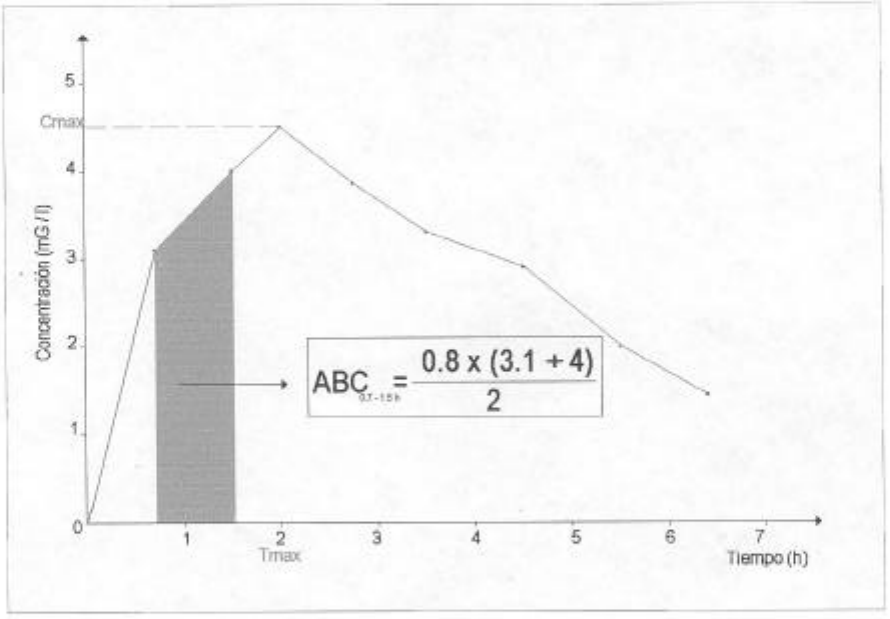


Fig. N° 8. Cálculo del área bajo la curva (ABC) 0,7- 1,5 h

Para una correcta interpretación de la cantidad absorbida, el ABC debe calcularse hasta el tiempo infinito, ya que la fase de eliminación puede representar un valor importante del área total, especialmente en aquellos fármacos que tiene vidas medias de eliminación muy largas [44].

Área extrapolada al infinito:

$$t_{last} \int^{t_{inf}} Co * e^{-kt} = \left[\frac{Co * e^{-kt_{inf}}}{-k} + C \right] - \left[\frac{Co * e^{-kt_{last}}}{-k} + C \right]$$

$$t_{last} \int^{t_{inf}} Co * e^{-kt} = \frac{C_{last}}{K_e}$$

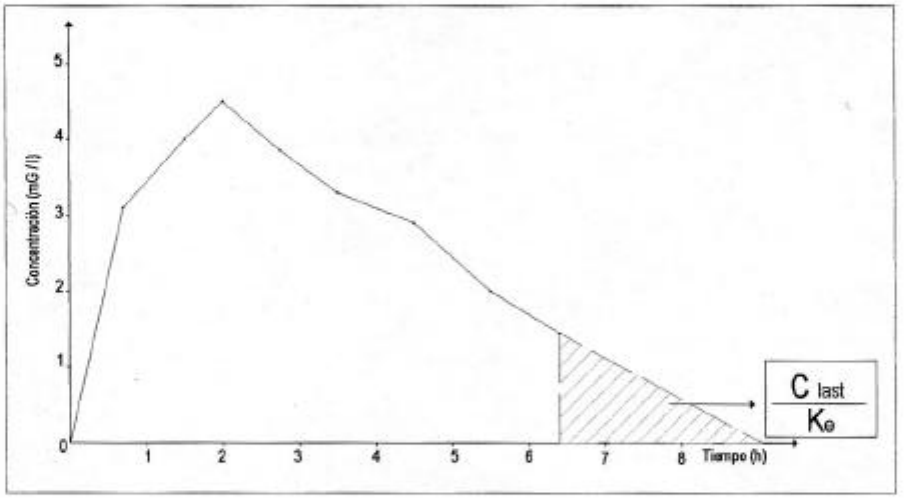


Fig. N° 9. Cálculo del área extrapolada al infinito

6.5 EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS *IN VITRO*

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral, depende de:

- La liberación del principio activo del producto medicinal.

- La velocidad de disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas simuladas.
- La permeabilidad de las células del epitelio gastrointestinal.

Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*. Basándose en esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para:

- Evaluar la calidad de un fármaco lote a lote.
- Guiar el desarrollo de nuevas formulaciones.
- Asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso, el sitio y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Se deberá considerar el conocimiento acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un fármaco para definir las especificaciones de las pruebas de disolución para el proceso de aprobación del fármaco. También se deberá utilizar este conocimiento para asegurar la equivalencia continuada del producto, así como para asegurar la equivalencia del producto bajo ciertos cambios de escala y posteriores a la aprobación. Las especificaciones *in vitro* para los productos genéricos deberán establecerse en base a un perfil de disolución [24].

El proceso de disolución tiene, enorme importancia en la absorción de los fármacos, ya que la mayoría de éstos son absorbidos por difusión pasiva de las moléculas disueltas. De ahí que los estudios de velocidad de disolución puedan ser de gran utilidad en la evaluación *in-vitro* de los productos medicamentosos. Por lo tanto, el principal factor en el efecto de absorción se debe, generalmente, a la deficiente liberación del principio activo, la que a su vez es causada por una deficiente formulación o la aplicación inadecuada de tecnología en la obtención de la forma farmacéutica [44].

6.5.1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

En base a la solubilidad y permeabilidad (absorción) de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [24, 27] (SCB):

Clase 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Clase 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

Clase 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

Clase 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Esta clasificación se puede utilizar como base para establecer que la demostración de bioequivalencia puede no ser necesaria para medicamentos que contienen principios activos comprendidos en la clase 1 y para establecer las especificaciones de disolución *in vitro*.

La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de tampón ajustado a un pH entre 1,0 y 8,0. El principio activo es altamente soluble cuando éste se disuelve completamente en un volumen de solución menor o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.

El SCB sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (clase 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (clase 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por la disolución. En estos casos, el paso limitante en la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

El tiempo medio de vaciamiento gástrico es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. Entonces, se puede decir que un fármaco que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta

como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples.

En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (clase 2), la disolución puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una correlación *in vitro-in vivo*. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los fármacos de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (clase 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una correlación *in vitro-in vivo* limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos de clase 4 (es decir, baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos de Biodisponibilidad [24].

6.5.2 CONDICIONES PARA LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN

6.5.2.1 APARATOS

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son:

1. El método de canastilla (Aparato 1)
2. El método de paleta (Aparato 2)

Los métodos de canastilla y paleta son sencillos, robustos (grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos) están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de fármacos. Tambien se puede considerar los procedimientos de disolución *in vitro*, como el cilindro de doble acción (Aparato 3) y un sistema celular de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP.

El aparato 2 generalmente es preferido para tabletas. El aparato 1 generalmente es preferido para cápsulas o para formas de dosage con tendencia a flotar o que tiene desintegración lenta [54].

La calibración de los aparatos se realizará por lo menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo en el equipo. Sin embargo, es posible que un cambio de cesta a paleta o vice versa requiera recalibrado. Los equipos y la metodología de disolución deberán incluir las indicaciones de operación relacionadas con el producto como la desaireación del medio disuelto y el uso de una hélice de alambres para las cápsulas. La validación de los procedimientos automatizados en comparación con los procedimientos manuales deberá estar bien documentada.

La validación de los pasos determinativos en el proceso de la prueba de disolución deberá cumplir con las normas establecidas para la metodología analítica [24].

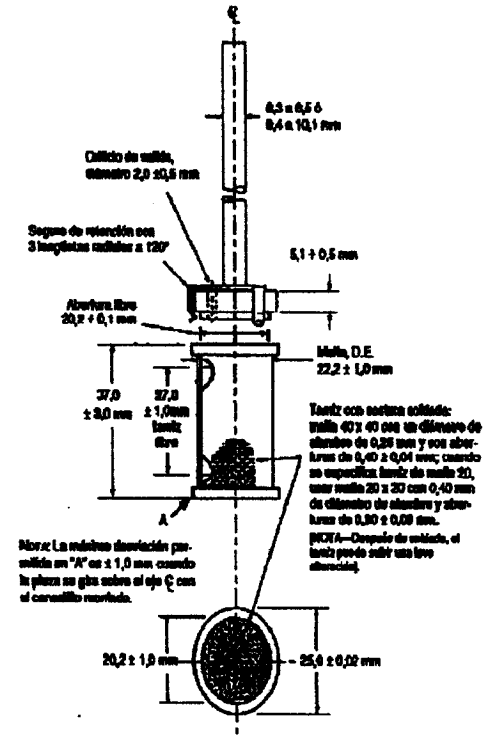


Fig. N° 10. Aparato 1. Canastilla para disolución

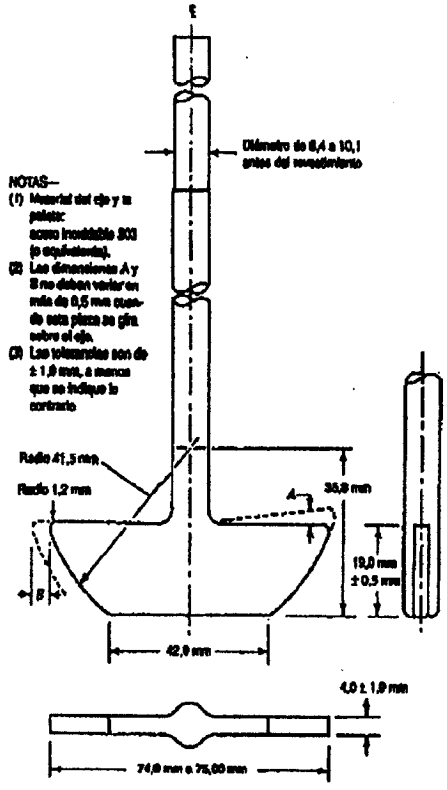


Fig. N° 11. Aparato 2. Paleta para disolución

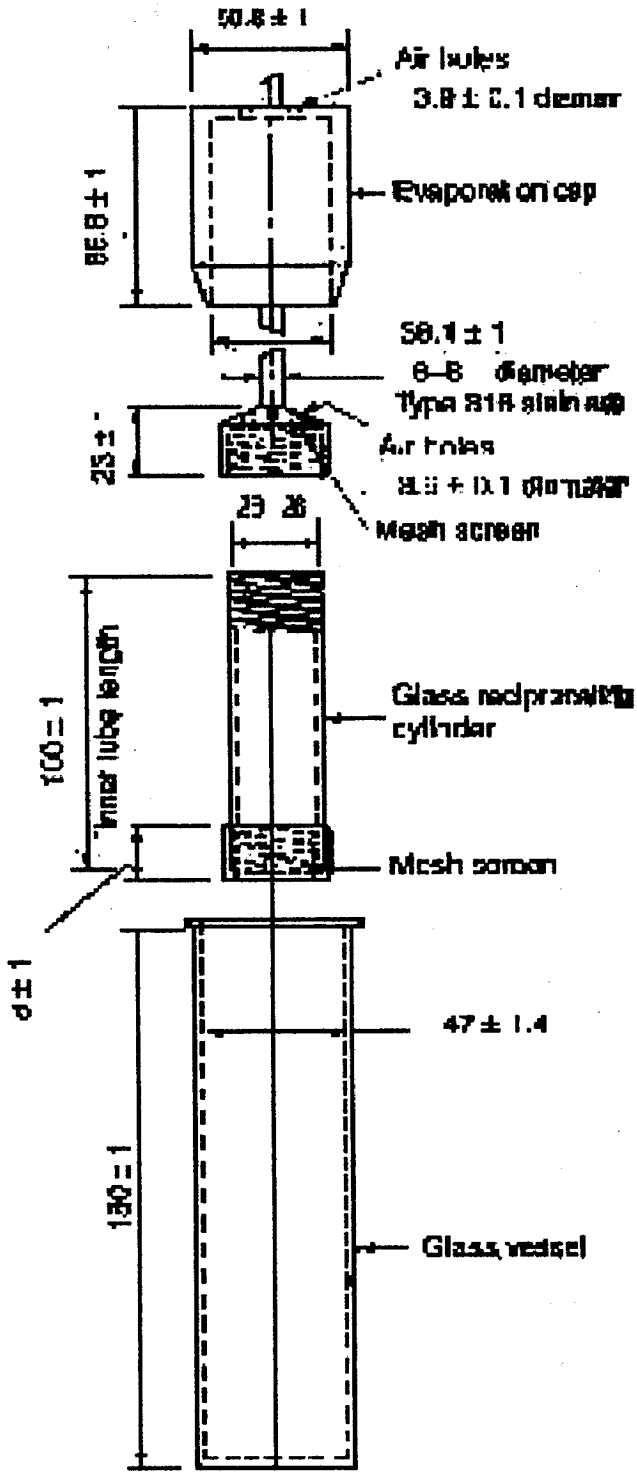
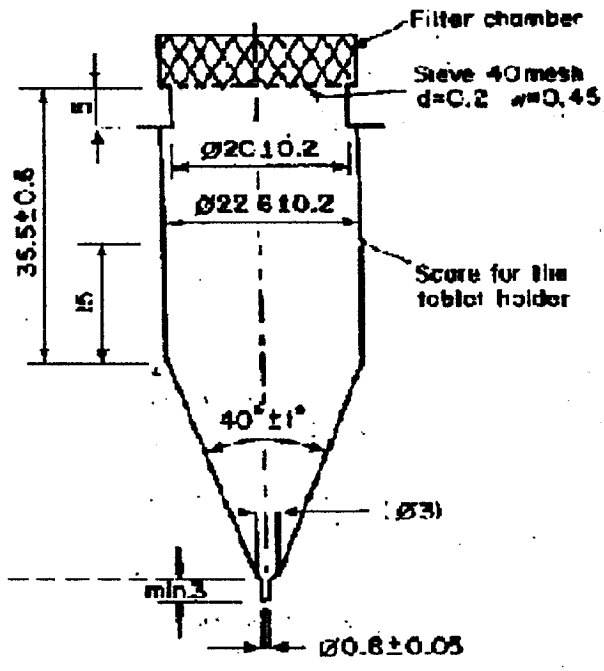


Fig. N° 12. Aparato 3

a)



b)

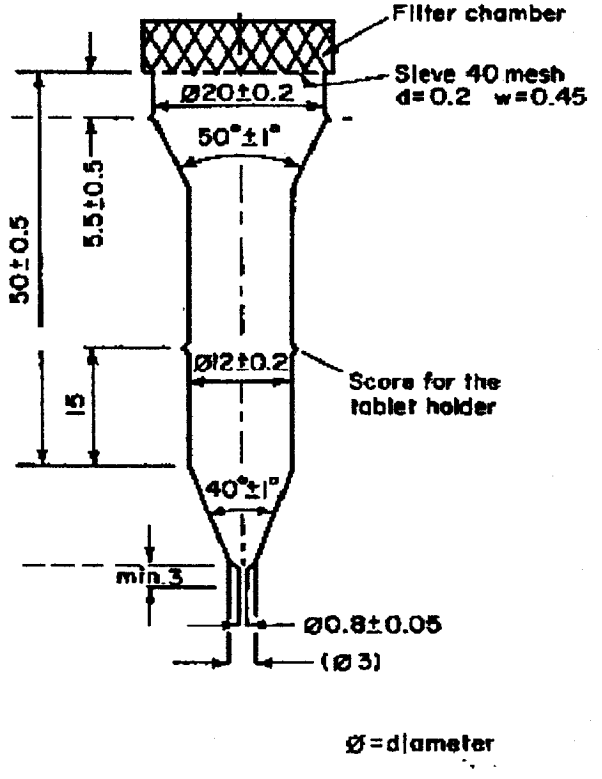


Fig. N° 13. Aparato 4. a) Celda larga para tabletas y cápsulas, b) celda pequeña para tabletas y cápsulas

6.5.2.2 MEDIO DE DISOLUCIÓN

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento *in vivo* del fármaco. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas del fármaco y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 mL. Se deberá utilizar un medio acuoso con un rango de pH de 1,2 a 6,8.

Para obtener el Jugo Intestinal Simulado (JIS), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6,8. Se deberá justificar un pH más alto caso por caso y, por lo general, el pH no deberá excederse de 8,0. Para obtener el Jugo Gástrico Simulado (JGS), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1,2 sin enzimas. Se evaluará la necesidad de enzimas para obtener el JIS y el JGS caso por caso y justificarla. La experiencia reciente con productos en cápsulas de gelatina indica la posible necesidad de enzimas (pepsina para JGS y pancreatina para JIS) para disolver las telillas, de formarse, para permitir la disolución del fármaco. No se recomienda el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba como pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. Para fármacos insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato sódico. Se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante. No se recomienda el uso de un medio hidroalcohólico.

Las pruebas de disolución para formas de dosificación de liberación inmediata se realizan a $37 \pm 0{,}5$ °C. Se puede utilizar el método de cesta y paleta para realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de medios múltiples (p.ej., se puede realizar la prueba de disolución inicial a un pH de 1,2 y, tras un intervalo apropiado, se puede agregar una pequeña cantidad de tampón para aumentar el pH a 6,8). Como alternativa, si se desea agregar una enzima, se puede agregar después de los estudios iniciales (sin enzimas). El

uso del Aparato 3 permite el cambio fácil del medio. También se puede adoptar el Aparato 4 para un cambio en medio de disolución durante el curso de disolución.

Ciertos productos y formulaciones medicinales son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitarán desaireación. Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar varias vueltas de una hélice de alambre (USP) alrededor de la cápsula[24].

6.5.2.3 AGITACIÓN

Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento *in vivo*. Utilizando el método de canastilla, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 100 rpm; con el método de paleta, es de 50 rpm [54]. Casi nunca se utilizan los Aparatos 3 y 4 para evaluar la disolución de fármacos de liberación inmediata[24].

6.5.2.4 VALIDACIÓN

La validación de los aparatos y la metodología de disolución deberá incluir:

- La prueba de aptitud del sistema utilizando calibradores.
- Desaireación, si hace falta.
- Validación entre los procedimientos manuales y automatizados.
- Validación paso a paso de los métodos analíticos empleados en el análisis cuantitativo de las muestras de disolución [24].

6.5.2.5 PERFILES DE DISOLUCIÓN

Los perfiles de disolución se realizan con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales. El método de evaluación del perfil de disolución se debe registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como el medio de disolución, aparato

utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, fórmula de muestreo y fórmula de cálculo.

Para realizarse este perfil deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos en la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se deben extraer mas del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo [43].

6.5.2.6 EVALUACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

Se grafican los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \, Log \{ [1+(1/n) \sum_{t=1}^{n} (Rt - Pt)^2]^{-0.5} \times 100$$

Donde:

n = Número de tiempos de muestreo.

Rt = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

Pt = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares [26, 43].

VII. METODOLOGÍA PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

7.1 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Un ensayo clínico cuyo objetivo sea la comparación de la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo principio activo, se denomina estudio de bioequivalencia [28].

Cuando se desea realizar un ensayo de Biodisponibilidad /Bioequivalencia se debe seguir un protocolo que sirva para asegurar la intercambiabilidad de este producto por el de referencia. Para ello se debe conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco innovador y del fármaco a analizar [32], así mismo se conocerá la composición cuali-cuantitativa de los fármacos; el contenido de principio activo del medicamento problema con respecto al medicamento de referencia no debe diferir en más de 5%; si ello ocurriera, esta diferencia debe ser tenida en cuenta en el cálculo de los datos de biodisponibilidad, para facilitar así la comparación de ambos productos farmacéuticos [5].

7.1.1 OBJETIVO

Comparar los datos farmacocinéticos entre el producto de prueba (P) y el de referencia (R). Para muchos fármacos existen metabolitos activos de los que va a depender también el efecto de aquellos. Si se recuerda la definición de biodisponibilidad, se aprecia que habla sobre "la cantidad de fármaco que llega de forma activa a la circulación sistémica". Tanto es así que se puede llegar a la situación de que el principio activo original sea inactivo y sólo se obtenga una acción farmacodinámica cuando se biotransforma en otro compuesto. En este caso lo relevante sería comparar la farmacocinética del/los metabolito/s activo/s [32].

7.1.2 EL DISEÑO DEL ENSAYO CLÍNICO

De acuerdo con la normativa europea, el estudio debe diseñarse de tal forma que el efecto de las formulaciones pueda distinguirse del efecto de otros factores involucrados en el estudio, con la finalidad de reducir la variabilidad, los diseños cruzados constituyen la primera elección.

El diseño habitual suele ser el de un ensayo clínico en fase I cruzado simple, con dosis única por vía oral, abierto y randomizado [17].

En este tipo de ensayo se realizan en dos fases de ingreso, en una de ellas se administra a cada voluntario el producto de prueba (P) o de referencia (R), y en la siguiente fase aquel preparado que no hubieran tomado en la primera fase [32].

	PERÍODO 1	PERIODO DE LAVADO	PERÍODO 2
SECUENCIA 1	T		R
SECUENCIA 2	R		T

Fig. N° 14. Diseño de un estudio de Bioequivalencia clásico, cruzado de 2 períodos y 2 secuencias

La separación temporal (período de lavado) entre estas dos fases de ingreso depende del tipo de fármaco. Deberá ser mayor para aquellos con una vida media de eliminación prolongada, ya que no puede realizarse la segunda fase sin haberse eliminado por completo el fármaco administrado en la primera fase; así como para aquellos que ejercen un efecto de arrastre, produciendo una modificación en el organismo que pueda alterar la farmacocinética del medicamento que se administra la segunda vez. Por lo general se establece como tiempo mínimo de este intervalo el correspondiente a 5 semividas de eliminación.

Mientras que para un fármaco de administración oral y liberación inmediata basta con realizar el tipo de ensayo antes mencionado, cuando se trata de un producto de liberación modificada, como ocurre con los preparados de liberación prolongada, el diseño del ensayo se puede hacer muy complejo. Por ejemplo, en caso de un preparado de liberación prolongada, con el que se ha visto que interacciona la comida, o se desconoce si existe esta interacción, es preciso realizar, aparte de un ensayo como el anteriormente descrito, un ensayo con dosis múltiple, en el que en cada fase se administran durante varios días los preparados P y R, así como un estudio de interacción con la comida con cuatro fases de ingreso, dos para los preparados P y R con comida de alto contenido en grasa, y otros dos sin ella.

En este tipo de estudio lo que se randomiza, o se asigna por azar, no será el tratamiento, ya que todos los sujetos van a tomar los dos preparados, sino que lo que va a variar es el orden o secuencia en que estos se administran. Así pues, mediante el uso de programas específicos que permiten la generación de tablas de números aleatorios lo que se conseguirá es conocer si existen diferencias según el orden en que se administran los dos preparados, más que buscar diferencias entre los dos preparados [32].

Otras condiciones del estudio son [17, 22]:

- Administración de la misma dosis (molar) de ambos fármacos.
- Administración de los fármacos en ayunas de 10 horas para alimentos excepto cuando se trata de preparados de liberación prolongada, o fármacos en que se demuestre que es preferible la administración de fármacos en presencia de alimentos, en este caso se utilizará una comida estándar y se normalizará el tiempo transcurrido entre la administración y la ingesta de comida.
- La administración del fármaco se realizará a la misma hora del día.
- Estandarización del volumen de agua a ingerir conjuntamente con el fármaco (100-250 ml)
- Existencia de condiciones controladas durante el estudio (temperatura, postura, alimentos, abstinencia de bebidas alcohólicas o xantinas).

Asimismo, en el caso de desear obtener parámetros farmacocinéticos a partir de las curvas de excreción urinaria, deberán suministrarse volúmenes extra de líquido para provocar la

diuresis y obtener un número suficiente de muestras de orina. Se evitarán las comidas y bebidas que puedan interaccionar con las funciones circulatoria, renal, hepática y gastrointestinal (p.ej., las bebidas alcohólicas y las bebidas que contienen xantinas).

7.1.3 SELECCIÓN Y NÚMERO DE SUJETOS

Los voluntarios constituyen el elemento más importante de un estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia y el que puede aportar mayor variabilidad a los resultados. Los voluntarios serán sanos, seleccionados a partir de la evaluación de su respectiva historia clínica y será complementada con los exámenes de laboratorio en sangre, orina y algunas pruebas especiales de acuerdo al fármaco analizado; de ambos sexos, entre 18 a 55 años edad y de peso que esté dentro del rango del 10-15% del peso ideal para su altura y sexo [37]. Cuando el medicamento a avaluar sea tóxico (por ejemplo antineoplásicos), el estudio debe realizarse en pacientes voluntarios. Los voluntarios deben firmar carta de consentimiento informado (ver Pág. 81). Además se deberá tener en cuenta los antecedentes de drogadicción o de abuso de alcohol, café, tabaco o bebidas de cola, ni estar bajo la administración de alimentos concomitantes, si se trata o no de personas con un fenotipo/genotipo metabólico característico (por ejemplo metabolizadores lentos de los sustratos de algunos citocromos hepáticos) [43].

Si el medicamento está destinado para ser usado en ambos sexos, se deberá intentar incluir proporciones similares de varones y mujeres no gestantes en el estudio, si el medicamento está destinado a utilizarse principalmente en personas de la tercera edad se deberá hacer un esfuerzo por incluir la mayor cantidad posible de personas de 55 años o más [23].
En todos los casos es necesario contar con una descripción detallada de las características de los voluntarios, y deben ser remunerados en función del riesgo y tiempo empleado para el estudio [21, 43].

Los participantes serán evaluados por el médico, durante y con posterioridad al desarrollo del estudio, con el objeto de tomar las medidas adecuadas en caso de aparición de reacciones adversas, toxicidad o alguna enfermedad intercurrente.

En general el tamaño muestral en ningún caso será menor de 12 (por grupo de ensayo), ya que el número de sujetos es determinado por [5, 18, 21, 54]:

- El error de varianza asociado con la característica primaria a ser estudiada, estimada de un experimento piloto, con estudios previos o con datos publicados.
- El nivel de significancia deseado.
- La desviación esperada de un producto de referencia compatible con la bioequivalencia.
- La potencia requerida.

7.1.4 TOMA DE MUESTRAS Y DURACIÓN DE LAS FASES DE INGRESO

En el protocolo deberá establecerse el tipo de muestras biológicas que se utilizará, así como el procedimiento de obtención, su conservación y el horario de las tomas de muestras previstas.

El tipo de muestra biológica (sangre u orina) se determina en función al tipo de estudio y de la estabilidad del principio activo en ellas, así como de las posibles interferencias en el método analítico.

Es recomendable obtener muestras de sangre por lo menos en 11 diferentes tiempos, incluyendo el tiempo cero, 3-4 puntos antes del C_{max}, 3-5 puntos alrededor del C_{max} y 4-6 puntos durante la fase de eliminación [17, 43].

Habitualmente se suelen extraer entre 12 y 18 muestras para cada formulación, que se deberían prolongar durante al menos tres a cinco vidas medias [1].

Se debe tener también en cuenta la estabilidad de cada uno de los principios activos, con el fin de conocer cómo se deben manejar las muestras de sangre obtenidas. Con frecuencia habrá que actuar rápida y eficazmente con aquellos productos inestables. En algunos casos no existirán problemas de estabilidad en una nevera normal o en medio ambiente, mientras que en otros será estrictamente necesario su almacenamiento en congeladores a -70°C [32].

7.1.5 OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

Una vez extraídas, las muestras se deben procesar adecuadamente. Si se requiere obtener suero se extrae en un tubo sin anticoagulante y se deja coagular. Si se prefiere plasma se

puede utilizar distintos anticoagulantes (heparina, EDTA, citrato). Después las muestras se centrifugan a temperatura ambiente o en frío, según indique el método analítico, y el suero o plasma se guarda en dos alícuotas en dos congeladores distintos para evitar que se pierda la muestra si se estropea uno de ellos [1].

7.1.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión y exclusión son aquellos que se van a seguir para admitir o no a los voluntarios como candidatos para participar en el estudio.

Existen sujetos que pueden ser especialmente sensibles a los fármacos en estudio, y por lo tanto deben ser excluidos. No se deberá admitir que las mujeres embarazadas o sujetos con enfermedades importantes participen en estos ensayos [32].

Otra razón importante es la de disminuir la variabilidad, ejemplos de esto serían los límites de edad y masa corporal, ya que en cada extremo del espectro de edades los individuos difieren en la forma en que biotransforman los medicamentos (farmacocinética) así como en su reacción a ellos (farmacodinámica). Tales diferencias pueden obligar a hacer modificaciones sustanciales en las dosis o en el régimen posológico para obtener el efecto buscado [31].

Se deben excluir a sujetos con antecedentes de drogadicción, abuso de alcohol, café, tabaco o bebidas de cola, y a aquellos que están bajo tratamiento actual o reciente con otros fármacos ya que pueden interaccionar con los fármacos en estudio, asimismo sujetos que pueden estar incapacitados para decidir libremente la participación en estos ensayos, o con los que se sospecha que van a existir dificultades a la hora de seguir lo protocolizado, este es el caso de los discapacitados físicos o psíquicos.

Otro posible motivo de exclusión sería el de presentar enfermedades infectocontagiosas que pusieran en peligro la salud del personal que trabaja en contacto con los voluntarios, o la de estos mismos, por ejemplo, aquellos sujetos con infección VIH [32].

7.1.7 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO [54]

7.1.7.1 ESTUDIOS DE DOSIS ÚNICA

En un estudio de Bioequivalencia se deberá tener en cuenta como mínimo los siguientes parámetros farmacocinéticos:

a. Área bajo la curva de concentración sanguínea vs. tiempo, calculada por el método de los trapezoides, del tiempo cero al tiempo t, donde "t" es el tiempo relativo a la última concentración determinada experimentalmente.

b. Área bajo la curva de concentración sanguínea vs tiempo, calculada del tiempo cero al tiempo infinito (ABC_{0-inf}), donde (ABC_{0-inf}) = $ABC_{0-T} + C_t / \lambda_z$ donde C_t es la última concentración del fármaco determinada experimentalmente y λ_z es la constante de eliminación de la fase terminal.

c. Concentración máxima (C_{max}) del fármaco y tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima.

7.1.7.2 ESTUDIOS DE DOSIS MÚLTIPLE

En un estudio de Bioequivalencia en dos medicamentos se deberá tener en cuenta como mínimo los siguientes parámetros farmacocinéticos:

a. Área bajo la curva desde el tiempo cero y durante el intervalo de dosificación hasta llegar al equilibrio estacionario.

b. Área bajo la curva de concentración sanguínea vs tiempo, calculada del tiempo cero al tiempo infinito (ABC_{0-inf}), donde (ABC_{0-inf}) = $ABC_{0-T} + C_t / \lambda_z$ donde C_t es la última concentración del fármaco determinada experimentalmente y λ_z es la constante de eliminación de la fase terminal, hasta la última dosis administrada.

c. Concentración del fármaco al final de cada intervalo de dosificación durante el estado de equilibrio (C_{min}).

d. Promedio de concentraciones del fármaco en el estado de equilibrio (C_{AV}), donde:

$$C_{av} = AUC_{0-\tau} / \tau$$

e. Grado de Fluctuación (DF) en el estado de equilibrio donde:

$$DF = 100\% \ (C_{max} - C_{min}) / C_{av}$$

7.1.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Luego de determinar los datos farmacocinéticos de todas las curvas se procede a obtener los datos generales (por ejemplo media y desviación estándar), así como a comparar estos resultados según el tratamiento, el período (fase de ingreso), y la secuencia (grupo que primero recibió el preparado P y luego el R, con el grupo en que se invirtió este orden).

En un ensayo clínico habitualmente basta con realizar un análisis de varianza (ANOVA) y si se obtienen diferencias significativas se concluye que existe una diferencia entre los grupos comparados, pero en los ensayos de bioequivalencia se considera como criterio de bioequivalencia el intervalo de confianza al 90% al comparar P con R, que no debe superar el límite del 20%. Esto se debe a que mientras que el ANOVA establece las diferencias entre las medias de los parámetros estudiados, el intervalo de confianza permite cuantificar mejor la variabilidad entre los mismos.

Los datos de AUC y C_{max}, que son variables continuas, se comparan habitualmente mediante el análisis paramétrico de varianza (ANOVA), y sólo en el caso de que se obtengan con este método diferencias entre los períodos (efecto período) o entre las secuencias (efecto secuencia) se debe realizar un análisis no paramétrico, para anular la influencia de estos resultados.

Para el caso de la t_{max}, ya que es una variable discontinua, pues sólo se extraen muestras a unos determinados tiempos, se emplea un análisis no paramétrico.

El intervalo de confianza al 90% de estos parámetros se obtiene a partir de las razones entre los resultados del preparado P y los del preparado R para los diferentes voluntarios [54].

7.1.9 EFECTO PERÍODO

Cuando se realiza el análisis estadístico de los datos y aparece una diferencia significativa en los parámetros cinéticos entre los tratamientos de la primera administración respecto a los de la segunda (periodo 1 vs. periodo 2) puede ser debida a varias causas[32]:

1. El periodo de lavado no ha sido suficiente y al administrar el segundo tratamiento no se ha eliminado en su totalidad el primero. En este caso, o bien AUC o bien $C_{máx}$ sería más elevado en el periodo 2 que en el periodo 1.
2. Presencia de fenómenos de inducción o inhibición metabólica.
3. Existencia de algún factor externo que actúe de manera diferente en los dos periodos, por ejemplo, la temperatura.
4. Por último, la aparición de un efecto periodo puede ser debida a alguna modificación en las condiciones de administración, manejo de las muestras, etc.

7.1.10 EFECTO SECUENCIA

En este caso existe una diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros cinéticos obtenidos a partir de los voluntarios que primero tomaron el producto P y luego el R, y los voluntarios que siguieron el orden inverso, inicialmente R y finalmente P. El efecto secuencia puede a su vez deberse a los siguientes factores:

1) Defectos en la selección aleatoria de los individuos para las dos secuencias.
2) Diferencias farmacocinéticas o farmacodinámicas entre los dos preparados que conduzcan a modificaciones en el segundo período de ingreso [32].

7.1.11 CRITERIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Las recomendaciones de la FDA para considerar dos medicamentos como bioequivalentes, suponen el establecimiento previo de una diferencia entre ambos preparados, en términos de ABC, C_{max} y t_{max}, que pueda asumirse como clínicamente relevante. La FDA recomienda que, salvo en casos explícitamente determinados, se establezca como criterio de bioequivalencia que los intervalos de confianza estándar de la formulación P con respecto la R se encuentren dentro del 20% (80-120%) para los datos no transformados y 80-125% para los datos con transformación logarítmica), pudiéndose ampliar este intervalo por causas estadísticas (notable asimetría de los valores promedio de los parámetros) o clínicas (gran variabilidad interindividual o amplio margen terapéutico) [54].

Con respecto los resultados de t_{max}, se puede decir que son menos vinculantes que ABC y C_{max} a la hora de concluir si existe o no bioequivalencia, ya que mientras que para algunos fármacos con los que se busca una acción rápida (p.ej., antianginosos) este parámetro sí tiene especial importancia, para otros (p.ej., hipolipemiantes) su interés es relativo [32].

7.1.12 SEGURIDAD Y TOLERANCIA

Un objetivo secundario de los estudios de bioequivalencia es el de evaluar y comparar la seguridad de ambos preparados.

Para la valoración de la tolerancia de un fármaco, se registran y describen temporalmente todos los efectos adversos comunicados espontáneamente por los voluntarios. Además es recomendable que al inicio de cada visita y coincidiendo con la administración del fármaco y con cada una de las extracciones de sangre se pregunte sobre la posible aparición de efectos adversos. Para valorar la causalidad de un evento adverso se siguen una serie de criterios o algoritmos preestablecidos, atendiendo a la relación temporal, la farmacología del producto, el conocimiento previo de la reacción, la existencia de causa alternativa, la desaparición al suspender el tratamiento y la reaparición con la reexposición al fármaco.

La valoración de la intensidad de la reacción adversa se hace también según una escala arbitraria, definida previamente, de tres grados (leve, moderada, grave). Cualquier acontecimiento adverso grave deberá ponerse en inmediato conocimiento del monitor del ensayo, el Comité de Ética y las autoridades sanitarias.

Es también importante en este caso conocer las características de los productos estudiados con el fin de elaborar el protocolo del ensayo. Por ejemplo, en los ensayos clínicos con algunos fármacos que se asocian a importantes y frecuentes efectos adversos, como los antineoplásicos, los sujetos participantes deberán ser enfermos que requirieran este tipo de productos, ya que su administración a voluntarios sanos supone un riesgo indebido.

Aunque cada fármaco se asocia con unos determinados efectos adversos, por lo general se debe hacer un control de seguridad de cada uno de los participantes del estudio para evitar que puedan surgir complicaciones. Dentro de los parámetros de seguridad se incluyen los parámetros clínicos, que comprenden historia clínica, exploración física, toma de constantes, ECG, y los parámetros analíticos, con hemograma, bioquímica, tiempo de protrombina y análisis urinario, prueba del embarazo, serología para algunas enfermedades infecciosas (hepatitis B y C, VIH).

Con el fin de proteger a los sujetos expuestos a un ensayo clínico, los ensayos de bioequivalencia deben seguir al igual que otro tipo de estudios clínicos las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y sus revisiones).
Antes de participar en el ensayo, los voluntarios deben dar su consentimiento por escrito tras ser informados de forma verbal y por escrito. Finalmente, la empresa promotora debe asegurar a todos los participantes por si pudiera surgir algún acontecimiento adverso. Se debe decir a este respecto que como los estudios de bioequivalencia se realizan con fármacos ya conocidos, es raro que surjan problemas graves durante su realización [32].

7.1.13 CRITERIOS DE DECISIÓN PARA DETERMINAR LA BIOEQUIVALENCIA:

De la comparación estadística de los datos de bioequivalencia obtenidos pueden deducirse cuatro decisiones de interés:

1. Igualdad en magnitud y velocidad, lo que permite confirmar la bioequivalencia.
2. Igualdad sólo en magnitud pero no en velocidad. Este resultado no siempre desestima la bioequivalencia, sino que depende del fármaco en estudio. En ocasiones obliga a replantear el estudio.

3. Desigualdad en magnitud (infrabiodisponibilidad), supone no bioequivalencia. No es aceptable el genérico.
4. Desigualdad en magnitud (suprabiodisponibilidad), supone no bioequivalencia. No es aceptable el genérico [22].

7.2 PARTES DE UN PROTOCOLO PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

CARÁTULA

- El titulo del protocolo
- Número de protocolo
- Nombre del fármaco
- Autor del protocolo
- Nombre del responsable del aseguramiento de la calidad
- Nombre del investigador
- Sitio donde se realizará el estudio
- Domicilio del establecimiento
- Fecha del protocolo
- Firma del investigador y del patrocinador o de su representante

INTRODUCCIÓN

- Debe incluir una descripción de los estudios ya existentes, tanto clínicos como farmacocinéticos, que involucren al fármaco y a los medicamentos a estudiar y que sean relevantes para el estudio.

OBJETIVO

- Se debe señalar una breve descripción del objetivo y metas del estudio.

DISEÑO EXPERIMENTAL

- Tipo de estudio
- Número de voluntarios
- Medicamento de prueba y de referencia
- Régimen de dosificación

- Duración del tratamiento
- Estudios de laboratorio
- Tipo de fluidos biológicos a obtener
- Frecuencia de toma de muestras
- Condiciones para el alojamiento y mantenimiento de los voluntarios o grado de confinamiento.
- Programa de ayuno y comidas.

SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

- Describir un listado de los criterios de inclusión y de exclusión.
- Historia clínica, anamnesis + examen físico.
- Pruebas de laboratorio.
- Restricciones y prohibiciones.
- Actividad de sujetos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Señalar el tipo de datos por analizar, los parámetros farmacocinéticos que se obtendrán y los métodos estadísticos que se emplearán para el análisis de la bioequivalencia.

EVENTOS ADVERSOS

- Describir los procedimientos para detectar, evaluar y manejar los eventos adversos de cualquier tipo y severidad.

RETIRO DE VOLUNTARIOS DEL ESTUDIO

- Incluir una descripción de las condiciones en las cuales los voluntarios pueden retirarse o ser retirados del estudio e incluirse los procedimientos para reemplazarlos.

MANEJO DE MEDICAMENTOS

- Realizar una descripción acorde con las Buenas Prácticas Clínicas, de la manera en que los medicamentos se administran a los voluntarios y de los esquemas de selección al azar; así como: códigos, etiquetado, almacenamiento, retención y resguardo de muestras de medicamento para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

FORMAS DE REPORTE DE CASOS

- Deben incluir la descripción y las instrucciones para consignar los datos.
- Anexar formato y las instrucciones para su llenado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Anexar un formato para obtener el consentimiento, que esté de acuerdo con lo dispuesto (ver Pág.81).

SUSPENSIÓN DEL ESTUDIO

- Definir las condiciones en que un estudio puede suspenderse.
- Integrar la declaración de que el estudio puede terminarse en cualquier momento, así como la descripción de las acciones que pueden seguir a esta situación.

INSTALACIONES FÍSICAS

DOCUMENTACIÓN

- Incluye una lista de documentos y datos que se obtendrán durante el estudio.

FLUJOGRAMA Y CRONOGRAMA

- Consiste en una descripción gráfica o tabular de los procedimientos y tiempos que se necesitan para realizar el estudio.

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

- Incluir la ficha bibliográfica de cada una de las referencias señaladas en el protocolo, así como de otras fuentes de información.

7.3 ASPECTOS ÉTICOS

Para los efectos de la presente Guía se entiende por ensayo clínico como una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que a través de su aplicación a seres humanos pretende valorar su eficacia y seguridad [34].

Los Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia que se desarrollen deben cumplir con los siguientes Aspectos Éticos [14,15]:

1. El protocolo y los estudios deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación clínica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki.
2. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental antes del proceso de selección de los pacientes.
3. Es importante que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un estudio. El voluntario del estudio prestará su consentimiento libremente expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza de la investigación, el motivo y los riesgos para la vida y la salud del individuo; tal como lo señala el Código de Ética y Deontología del Colegio Medico del Perú y la Declaración de Helsinki.
4. El voluntario participante en el estudio o su representante (cuando la persona sea legalmente incapaz o inhábil física o mentalmente) podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él responsabilidad ni perjuicio alguno.

7.4 PROPUESTA DE UN PROTOCOLO BÁSICO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

PROTOCOLO DE ESTUDIO

ESTUDIO DE LA BIODISPONIBILIDAD DE UNA FORMULACIÓN "X" DE "M" mG DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA "A" VERSUS UNA FORMULACIÓN "B" DE "M" mG DEL PRODUCTO DE REFERENCIA DEL LABORATORIO FARMACÉUTICO "B" EN VOLUNTARIOS SANOS DE AMBOS SEXOS

RESPONSABLES:

.....

.....

.....

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN Y DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

- Este protocolo fue preparado de acuerdo con los patrones establecidos por la Guía de las Buenas Prácticas Clínicas,(Departamento de Salud y Servicios Humanos. Administración de Fármacos y Alimentos, 1996). Es confidencial por naturaleza y sólo puede ser visto por personas responsables de su evaluación y ejecución.

I. INFORMACIÓN GENERAL

1.1 Patrocinador

1.1.1 Monitor

1.1.2 Persona autorizada para firmar el protocolo o enmiendas del protocolo

1.1.3 Médico especialista

1.1.4 Notificación de eventos adversos serios

1.2 Investigador principal

1.3 Coordinador Clínico

1.4 Instituciones o grupos responsables

1.4.1 Etapa clínica

1.4.2 Etapa analítica

1.4.3 Análisis farmacocinético y estadístico

1.5 Duración Total Estimada

II. INFORMACIÓN PRELIMINAR

2.1 Nombre y descripción del producto de investigación

2.2 Datos encontrados en los estudios clínicos y no clínicos

2.2.1 Mecanismo de acción y farmacología clínica

2.2.2 Indicaciones y usos

2.3 Riesgos potenciales para seres humanos

2.4 Descripción y justificación para la vía de administración, dosaje y régimen de dosaje

2.5 Declaración de Protocolo de Buenas Prácticas de Laboratorio y requisitos legales aplicables

2.6 Descripción de la población estudiada

2.7 Referencias

III. OBJETIVOS Y PROPÓSITOS DEL ESTUDIO

IV. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1 Meta primaria del estudio

4.2 Descripción del tipo y diseño del estudio y diagrama esquemático del diseño, procedimientos y etapas

4.3 Descripción de las medidas tomadas para minimizar y evitar tendencias (randomización y ciego)

4.4 Duración esperada de la participación de los voluntarios y descripción de la secuencia y duración de las etapas incluyendo seguimiento

4.5 Descripción de las "reglas de interrupción" o "criterios de descontinuación" para los voluntarios

4.6 Lugar de internamiento de los voluntarios

V. SELECCIÓN Y RETIRADA DE LOS VOLUNTARIOS

5.1 Criterios de inclusión de los voluntarios

5.2 Criterios de exclusión de los voluntarios

5.3 Criterios de retirada de los voluntarios

VI. TRATAMIENTOS DE LOS VOLUNTARIOS

6.1 Tratamientos a ser administrados

6.1.1 Medicamentos

6.1.2 Dieta

6.1.3 Otras terapias o procedimientos concomitantes

6.2 Medicamentos / tratamientos y conductas permitidas y no permitidas antes y durante el estudio

6.2.1 Medicamentos

6.2.2 Dieta

6.2.3 Otras restricciones en cuanto a terapias y conductas

6.3 Procedimientos para monitorizar la adhesión del voluntario al protocolo

6.3.1 Adhesión a la terapia

6.3.2 Adhesión u otras condiciones/restricciones

VII. EVALUACIÓN DE LAS METAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

7.1 Especificación de los parámetros

7.1.1 Parámetros clínicos

7.1.2 Determinación del perfil farmacocinético de la droga

7.2 Métodos para obtener y registrar la obtención de materiales para cuantificar la droga

7.2.1 Recolección de muestras

7.3 Procesamiento y almacenamiento inicial de las muestras

7.4 Almacenamiento y transporte de las muestras

VIII. EVALUACIÓN DE EFICACIA

IX. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

9.1 Especificaciones de los parámetros de seguridad

9.2 Métodos para determinar, registrar y analizar los parámetros de seguridad

9.2.1 Procedimiento durante el estudio

9.2.2 Procedimiento después del estudio

9.3 Procedimientos para obtener datos para registrar y comunicar eventos adversos

9.4 Tipo y duración del seguimiento a los voluntarios después de eventos adversos

X. ETAPA ANALÍTICA Y EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA

10.1 Método analítico y validación

10.2 Cuantificación de las muestras

10.3 Análisis farmacocinético

10.4 Parámetros farmacocinéticos

XI. ESTADÍSTICA Y DEFINICIÓN DE LOS CRITERIOS DE BIOEQUIVALENCIA

11.1 Descripción de los métodos estadísticos y criterios

11.2 Número de voluntarios a ser estudiados

11.3 Nivel de significancia

11.4 Criterios para la conclusión del estudio

11.5 Procedimiento para el tratamiento de datos faltantes y no usados

11.6 Procedimiento para relatar cualquier desvío del plano estadístico original

XII. CONTROL DE CALIDAD Y GARANTÍA DE CALIDAD

XIII. ÉTICA

13.1 Comité de ética

13.2 Conducta del estudio

13.3 Documento de consentimiento libre e informado

13.4 Confidencialidad

13.5 Indenmización

XIV. FINANCIAMIENTO Y SEGURO

XV. POLÍTICA Y PUBLICACIÓN DE DATOS

XVI. RELATOS

XVII. ANEXOS

7.5 DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO LIBRE E INFORMADO

NATURALEZA Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El objetivo de la investigación es verificar si "M" mG del producto farmacéutico "X" producido por la industria farmacéutica "A" -Formulación de prueba- produce niveles en sangre equivalentes a "M" mG del producto farmacéutico "Y" del laboratorio farmacéutico "B" -Formulación de referencia. Usted recibirá los dos medicamentos, cada una en una ocasión diferente. El orden en que Ud. tomará cada medicamento obedecerá a un sorteo.

PROCEDIMIENTOS A SER REALIZADOS

Antes y después de su participación en el estudio Ud. será invitado a ir a la unidad clínica para la verificación de su condición de salud. Ud. será examinado por un médico que le hará un examen completo, midiendo su pulso, su temperatura, su presión arterial. También se le hará un examen del corazón (electrocardiograma). El médico le preguntará si Ud. tuvo o tiene alguna dolencia y si Ud. hace uso de algún medicamento. Durante su visita serán recolectadas muestras de sangre, orina y heces para los exámenes de laboratorio.

Los exámenes de laboratorio incluyen examen de sangre completo, bioquímica sanguínea (glucosa en sangre, proteínas totales, albúmina, transaminasas oxalacética y pirúvica, gamaglutamil transferasa, creatinina, urea, ácido úrico, colesterol y triglicéridos); examen de orina, examen para Hepatitis B y C, y para Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida tipo I y tipo II, y exámenes de heces (proparasitológico). Estos exámenes serán realizados antes del estudio.

Durante el estudio será internado dos veces por aproximadamente "H" horas cada periodo, con un intervalo mínimo de "D" días. En cada internamiento:

a. Será recolectada una muestra de sangre para el dosaje de creatinina, hemoglobina, hematocrito, transaminasas.
b. Se le administrará "M" mG del producto investigado acompañado de 200 mL de agua sin gas.
c. Serán recolectadas 18 muestras de sangre de 6 mL cada una, para lo cual se le insertará un cateter en la vena superficial, para el dosaje del medicamento y una

muestra más de 25 mL antes de la administración del medicamento para el control del método.

d. En intervalos regulares se le verificará su presión, pulso y temperatura.
e. Se le brindará también comidas estandarizadas y bebidas en horarios preestablecidos.

Doce horas después de la colecta Ud. recibirá alta del hospital. Un total de 300 ml de sangre serán recolectadas durante todo el estudio.

La duración total de su participación en la investigación está estimada en "X" días, a contar desde el primer internamiento después del proceso de selección de los voluntarios.

RESPONSABILIDADES

- Es condición indispensable para su participación en el ensayo clínico que esté en buena salud y por tanto no esté, en el momento en tratamiento médico, haciendo uso de cualquier droga o medicación. Algunas reglas deberán ser seguidas para su participación en el estudio:
  a. No puede ser dependiente de drogas o alcohol y en caso de que el investigador tenga alguna sospecha podrá solicitar examen de orina para la detección del uso de drogas.
  b. No puede haber donado sangre dentro de los tres meses que anteceden al estudio o haber donado 1500 mL en el periodo de un año antes del estudio.
  c. No puede tomar bebidas conteniendo cafeína o derivados (café, te, coca cola, etc.) en las 12 horas que anteceden las internaciones hasta la última recolección.

- También son responsabilidades del voluntario con relación a su participación en el ensayo clínico:
  a. Acudir a las internaciones en las fechas y horarios informados.
  b. Permanecer en ayunas por el tiempo previsto (por lo menos 8 horas en cada internamiento).
  c. Tomar toda la medicación prevista.
  d. Ingerir toda la alimentación y líquidos que hayan sido previstos.

e. Retornar a la Unidad en la fecha, horario y local establecidos para la realización de la consulta y exámenes de alta, independientemente de haber sido interrumpida su participación en el estudio o de su abandono a este.

POSIBLES RIESGOS Y DISCONFORMIDADES

La administración por vía oral del medicamento de manera continuada puede causar reacciones como náuseas, dolor de cabeza, diarrea, dolor abdominal, flatulencia (exceso de gases), lesiones de piel, prurito, depresión, visión borrosa, y fiebre.

Por tanto la aparición de estas reacciones adversas después de la administración de dosis única del medicamento, tiene menor probabilidad. Además de los efectos citados, la administración de cualquier medicamento puede causar reacciones imprevisibles.

La extracción de sangre es un procedimiento seguro y puede causar una leve molestia, además de una mancha morada pequeña en el lugar de "hincada" que frecuentemente se resuelve sin mayores problemas.

BENEFICIOS Y COMPENSACIONES

La participación en este estudio no tiene objetivo de someterlo a un tratamiento terapéutico. Consecuentemente no se espera que esta participación en el estudio tenga cualquier beneficio en función del tratamiento.

INTERCURRENCIAS

Si Ud. sufre alguna enfermedad como consecuencia directa de su participación en el estudio, Ud. recibirá tratamiento en esta Institución sin ningún costo. No habrá cualquier compensación de orden financiero en función de lo ocurrido, a no ser que haya una condición justa para hacer uso de la indemnización prevista por el seguro de vida mencionado abajo. Al firmar este documento, Ud. No está renunciando a cualquier derecho legal que Ud. posea

Durante el periodo de 180 días a partir de la fecha de la firma de este documento, el voluntario estará asegurado por la empresa.

INDEMNIZACIÓN

De acuerdo con los valores previamente establecidos. Los voluntarios serán indemnizados de acuerdo al tiempo dedicado en la realización del citado estudio clínico después de la consulta del alta. En caso de que desista o sea dispensado antes de que el estudio finalizara, el voluntario recibirá proporcionalmente al tiempo dedicado al estudio. Entender también que la desistencia o dispensa antes del primer internamiento, no dará derecho a indemnización.

Se estima que durante el periodo de su participación en el estudio Ud. Tendrá viáticos para los gastos de transporte desde la residencia o trabajo hasta la casa de Salud para el internamiento o realización de los exámenes y consultas, así como recolección de muestras después del alta.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación es voluntaria y Ud. tiene la libertad de desistir o interrumpir su participación en el estudio en el momento que desee. En este caso Ud. debe informar inmediatamente su decisión al investigador o algún miembro de su equipo, sin necesidad de dar explicaciones y sin que esto interfiera en su atención médica en este hospital.
Independientemente de su deseo y consentimiento, su participación en el ensayo clínico podrá ser interrumpida en función de:

- La ocurrencia de eventos adversos.
- La ocurrencia de cualquier dolencia, que a criterio del médico, perjudique la continuación de su participación en el estudio.
- La falta de cumplimiento de las normas establecidas.
- Cualquier otro motivo que a criterio médico sea de interés de su propio bienestar o de los demás participantes.
- De la suspensión del estudio como un todo.

La Unidad Clínica lo mantendrá informado en tiempo oportuno, siempre que hubiera alguna información adicional que pueda influenciar en su deseo de continuar participando

en el estudio y prestará cualquier tipo de esclarecimiento con relación al progreso de la investigación, conforme lo solicite.

La interrupción no causará perjuicio a su atención, cuidado y tratamiento por el equipo de la Unidad Clínica.

DIVULGACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los registros que puedan revelar su identidad serán mantenidos en secreto, a no ser que haya obligación legal de divulgación. La Unidad Analítica no identificará al voluntario por ocasión de publicación de los resultados obtenidos.

SI UD. ESTÁ DE ACUERDO CON LO EXPUESTO ANTERIORMENTE, LEA Y FIRME EL DOCUMENTO DE ABAJO:

Modelo De Consentimiento Por Escrito

Título del Estudio .....

Yo , (Nombre y apellidos) .....

Identificado don DNI N°..... con Domicilio en .....

.....

Edad: .....

- ❖ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ❖ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ❖ He podido hacer preguntas necesarias sobre el estudio.

He hablado con: (Nombre del investigador) .....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- ❖ Cuando quiera
- ❖ Sin tener que dar explicaciones
- ❖ Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:.....

Firma del participante

VIII. UNIDAD PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

La Unidad para realizar lo estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia debe tener cuatro áreas principales:

- Área clínica
- Área analítica
- Área estadística
- Área administrativa

8.1 ÁREA CLÍNICA

En esta área se realiza la evaluación integral del voluntario, y está bajo la responsabilidad de un médico internista. Consta de un área de recepción para el paciente, laboratorio de análisis clínicos, área de toma y almacenamiento de muestras, que estará a cargo de un tecnólogo médico, y área de internamiento para voluntarios.

El área de internamiento debe tener el número de camas necesario de acuerdo al número voluntarios participantes en el estudio, un lugar para recreación, comedor, baños, consultorios, área de enfermería, , instalaciones para el médico de guardia, un área de archivo y un área para urgencias médicas, a menos que exista alguna cercana al sitio de estudio[42,46].

8.2 ÁREA ANALÍTICA

Es el área destinada a la identificación y cuantificación de los principios activos y/o metabolitos. Dicha área debe ser cerrada, con ventilación adecuada, con controles de temperatura y humedad , provisto de cabinas de flujo laminar, así mismo debe poseer un espacio para lavado y preparación del material y tener un módulo destinado para la preparación y análisis de muestras; el espacio proyectado debe permitir que el personal pueda realizar el trabajo de acuerdo con los requisitos de seguridad establecidos y sin hacinamiento [42].

El diseño y construcción del área debe ser de acuerdo con las características de cada equipo, para asegurar las condiciones adecuadas de su instalación, reparación, mantenimiento y calibración. Las paredes de los ambientes y los pisos deben ser lisos y las esquinas redondeadas para facilitar la limpieza[42, 46]. En general, el diseño y construcción de las instalaciones deben cumplir las Buenas Prácticas de Laboratorio.

8.3 ÁREA ESTADÍSTICA Y ÁREA ADMINISTRATIVA

En esta área se realiza el análisis estadístico de los datos farmacocinéticos obtenidos durante el estudio. Estará a cargo de un profesional de la salud con especialidad en estadística. Por último, el área administrativa es parte necesaria de la unidad la cual dispondrá de todos los recursos económicos para llevar a cabo un estudio de bioequivalencia.

8.4 RECURSOS HUMANOS

A. Coordinador del estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia

Debe ser un profesional área de la salud con capacitación y/o experiencia que le permita asumir la responsabilidad de la realización del estudio[43].

Funciones:

- Es el responsable de elaborar o en su caso revisar el protocolo del estudio y asegurar la factibilidad del mismo tomando en cuenta las instalaciones y el personal disponible.
- Debe vigilar el programa de actividades y el desarrollo del estudio bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas que incluya al menos las siguientes acciones [43]:
  a. Verificar la obtención de la Carta de Consentimiento Informado de cada persona que participe en el estudio.
  b. Verificar que el personal que tome parte en el estudio cumpla con lo establecido en el protocolo.
  c. Definir las actividades concretas y responsabilidades del personal que realiza el estudio.

d. Verificar que se registren y reporten los eventos adversos.
e. Verificar el registro completo y oportuno de las actividades y mediciones durante la realización del estudio.
f. Verificar el registro oportuno y la fidelidad de la transcripción de los datos en los Reportes de Caso.
g. Vigilar el estado físico de los voluntarios durante y después del estudio y realizar un seguimiento posterior en caso necesario.
h. Dirigir técnicamente las pruebas y análisis, así como el procesamiento de los datos, la interpretación, documentación e informe de resultados.
i. Elaborar un informe final y justificar las desviaciones que se hayan hecho al protocolo.

B. Responsable del aseguramiento de calidad [43]

1. El responsable de aseguramiento de la calidad debe ser una persona independiente del coordinador del estudio y de la realización de las pruebas y análisis.
2. Características:
   - Ser un profesional de preferencia Químico Farmacéutico.
   - Tener conocimientos en el área de regulación sanitaria
   - Contar con el entrenamiento y/o experiencia que aseguren el desempeño apropiado de sus actividades.

3. Funciones:
   - Realizar una evaluación previa al estudio para verificar que se dispone de las instalaciones, equipo, personal, materiales, procedimientos y documentación requerida para éste.
   - Observar y vigilar la realización del estudio y verificar:
     a. Que la selección de los sujetos se realizó de acuerdo con el protocolo.
     b. Que se obtuvo la carta de consentimiento informado de los sujetos que participan en el estudio (ver Pág.81).
     c. Que el coordinador realice el estudio de acuerdo con el protocolo y que documente las modificaciones si las hay.
     d. Que la administración de los medicamentos de prueba y referencia, toma de muestra y evaluación de los sujetos, se lleva a cabo en los tiempos

establecidos en el protocolo, y en caso de existir desviaciones éstas se documenten.

e. Que durante el estudio se cumpla con las Buenas Prácticas de Laboratorio.
f. Que los medicamentos de prueba y referencia se almacenan bajo las condiciones indicadas.
g. Que el manejo y almacenamiento de muestras se realice de acuerdo con los procedimientos establecidos.

4. Mantener los informes de las auditorias internas, indicando fecha, nombre de la prueba o análisis, las desviaciones o problemas que se presentaron, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para solucionar los problemas.
5. Asegurar que los datos registrados sean precisos, completos y verificables a partir de los documentos fuente.
6. Asegurar que los documentos que se generen durante el estudio incluyan la fecha, el nombre del estudio, el número de página y, en su caso, las desviaciones al mismo, así como las acciones recomendadas y ejecutadas para resolver el problema.
7. Informar de inmediato al coordinador del estudio y al responsable sanitario, cualquier anomalía que comprometa la confiabilidad y veracidad de los resultados de la prueba o análisis.
8. Elaborar un informe de aseguramiento de calidad del estudio.

C. Médicos

El personal médico debe tener experiencia en el área de medicina interna o de farmacología; además poseer conocimientos de aspectos éticos para la realización de ensayos clínicos.

D. Químicos Farmacéuticos

El equipo también lo deben integrar Químicos Farmacéuticos especializados en diversas áreas como: farmacocinética clínica, monitorización de fármacos, experiencia en análisis fisicoquímicos, validación de métodos, manejo de equipos (Cromatografía Líquida de Alta Performance-HPLC, espectrofotometría de masas, etc).

E. Enfermeras y Tecnólogos Médicos :

Que estarán a cargo de la toma y almacenamiento de muestras, obtención de datos antropométricos (edad, peso, talla), así como también de brindar atención adecuada al voluntario.

E. Personal técnico de laboratorio:

Que estará encargado de la limpieza y mantenimiento del material de vidrio y equipos.

F. Personal de limpieza:

Que estará a cargo de la limpieza y mantenimiento de las diversas áreas destinadas al estudio.

- Todo el personal involucrado en el manejo de muestras debe conocer las propiedades de las muestras bajo estudio para que se manejen, almacenen y eliminen apropiadamente.

8.5 EQUIPOS Y MATERIALES

El laboratorio debe contar con los equipos, instrumentos y accesorios apropiados y suficientes (descritos posteriormente) para que se realicen correctamente las pruebas y análisis.

Los equipos se deben ubicar y mantener de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. El diseño y ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores, y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, con el fin de evitar la contaminación, el polvo y la suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en el tratamiento de las muestras.

El laboratorio debe tener instructivos y manuales de operación y servicio del equipo, accesibles al personal.

El laboratorio debe contar con un sistema de control de equipos e instrumentos que asegure que todo el equipo reciba el mantenimiento preventivo, de acuerdo con un programa establecido, así como un mantenimiento correctivo adecuado.

Se deben conservar en forma de historial los registros de: mantenimiento preventivo y correctivo, inspecciones, limpieza, calibración, verificación y otros similares. Se debe contar con un inventario actualizado de los equipos e instrumentos.
Es responsabilidad del laboratorio el tener todos los equipos calibrados y/o calificados, de conformidad con las disposiciones aplicables en la materia [43, 46].

Los equipos y materiales mínimo necesarios son los siguientes [42, 46]:

1. Área de Toma de Muestra

    - Centrífuga
    - Catéteres venosos
    - Gradilla para tubos
    - Tubos al vacío
    - Guantes

2. Área de Laboratorio analítico

    - Autoclave
    - Equipos de análisis (HPLC, espectrofotómetro de masas, cromatógrafo de gases, etc).
    - Estufa de mesa
    - Horno de secado del material
    - Pinzas para coger tubos
    - Termómetro de ambiente
    - Termómetro de refrigeradoras
    - Material de vidrio

8.6 APOYO INFORMÁTICO

El uso de programas informáticos, ha permitido trasladar conceptos relativamente abstractos en acciones prácticas que se traducen en un uso más racional de los medicamentos.

Los sistemas de apoyo al Laboratorio requieren de varias características para que realmente sean de utilidad para el farmacéutico. Muchas de las ecuaciones matemáticas que se utilizan para interpretar las concentraciones séricas son muy complejas y complicadas de resolver en forma manual, por lo tanto, la solución a ellas se simplifica cuando se pueden utilizar estos programas informáticos.

Actualmente existen muchos programas computacionales dirigidos a resolver los problemas farmacoterapéuticos que se presentan con el paciente. Un ejemplo de estos programas es el efectuado por el Dr. Roger Jelliffe de la Universidad de California denominado "USC*PACK Pharmacokinetics Programs". El programa emplea un modelo estándar lineal, conteniendo un compartimiento de absorción, uno central y uno periférico. Se pueden ingresar y almacenar los datos de cualquier medicamento que cumpla este modelo estructural [30].

Algunos programas disponibles en el mercado son:

Nombre	Compañía
Abbotbase PKSystem	Abbot Lab Diagnostic División
Data Med	Data Med
Data Kinetics	American Society of Hospital Pharmacist
Drugcalc (1984)	Medifore
Therapeutic Drug Monitoring	Therapeutic Softwares
MW/Pharm (1988)	Mediware
Specialized Clinician	Specialized Clinical Services
TDMSystem	Healthware
NONMEM	Globomax

IX. CONCLUSIONES

- En el Perú no existe una normativa para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

- Se propone la presenta Guía como un protocolo básico para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

- En el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú, se ha identificado un listado de medicamentos que requerirían estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

- El número de medicamentos con registro sanitario en el mercado farmacéutico nacional es muy elevado (aproximadamente 15,000) debido a que las políticas normativas actuales lo permiten, encontrándose numerosos medicamentos con principios activos de diferentes orígenes y características.

- El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica otorga un criterio de exención para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia en fármacos clasificándolos en la clase 1 y 2.

X. RECOMENDACIONES

- La implementación de los estudios de Bioequivalencia debe ser un proceso gradual, exigiéndose en una primera fase el cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura para que exista un mayor control en el proceso de elaboración del medicamento.

- La elaboración de una Lista de Medicamentos que requieren estudios de Bioequivalencia, debe ser establecida por la DIGEMID; en una primera etapa deberían ser los medicamentos con rango terapéutico estrecho y los medicamentos con Riesgo Sanitario Alto. Esta lista debe ser renovada o ampliada periódicamente.

- La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), a través de la evaluación de los documentos presentados para la obtención del Registro Sanitario, es la responsable de establecer los medicamentos de referencia para calificar si dos medicamentos son intercambiables.

- La DIGEMID, las Instituciones Privadas y las Universidades; deben establecer las bases necesarias para la implementación de una unidad especializada en Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad Santos F. y Col. *Estudios de Bioequivalencia: Análisis y Aspectos Metodológicos*. El Ensayo Clínico en España.
2. Abad Santos, F.; Río Gutierrez-Valle, M. J. Interacciones entre alimentos y fármacos. Servicio de Farmacología Clínica y Farmacia. Instituto de Farmacología Teófilo Hernando. Universidad Autónoma de Madrid. 1999;5 Nº 1.
3. Acción Internacional para la Salud. 2001. Política y Regulación Farmacéutica. www.aislac.org/arcas/index.htm Enero 2003
4. Acción Internacional para la Salud. 2001. Genéricos e Intercambiabilidad.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Boletín Especial dedicado a Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Argentina. 2002;X (N° 3 – 4 unificados):33 – 64.
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Disposición N° 3185/99. Boletín para profesionales. Argentina. Agosto 2002; X N° 3 y 4 unificados.
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Resolución S.P. y R.S. N° 189/00. Argentina. 2000. Boletín Oficial de la República Argentina.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Disposición N° 3311/01. Boletín para profesionales. Argentina. 2002; X N°3 y 4 unificados
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N° 1383/2002. Secretaria de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias. Ministerio de Salud. Bs. AS. Junio 2002
10. Aïache J. M., Devissaguet A. M. *Biofarmacia*. México. Ed. El Manual Moderno. 1983
11. Boix Montañés A. *Sustitución y Selección de Equivalentes Terapéuticos*. Farm Hosp. 1996;20 (6):351-358
12. Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Investigación Clínica y Bioética. Estudios Farmacocinéticos: Aspectos Metodológicos. 1999;29

13. Bonal J., Domínguez A.. *Farmacia Hospitalaria.* 2° edición, España. Editorial Médica Internacional S.A. 1992. 351-359.
14. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología-. 2000
15. Declaración de Helsinki de la Asociación Medica Mundial. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. 2000
16. Doménech José y col. *Biofarmacia y Farmacocinética.* Ed. Síntesis 1997; 1 vol.
17. Doménech José y col. *Biofarmacia y Farmacocinética.* Ed. Síntesis 1997; 2 vol.
18. EMEA (European Agency for the Evaluatión of Medicinal Products). CPMP (Committee for proprietary Medicinal Products). Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. July 2001
19. Estados Unidos Mexicanos- Secretaria de Salud – Consejo de Salubridad General. Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles.
20. Estévez Carrizo Francisco. *Conceptos de Farmacocinética Clínica para el Monitoreo de Fármacos.*
21. Estévez Carrizo Francisco. Estudios de Bioequivalencia: Enfoque Metodològico y Aplicaciones prácticas en la Evaluación de Medicamentos Genéricos. Rev. Med. Uruguay. 2000; 16:133-143
22. Farré Magi, Pere N. Roset. *Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.*
23. FDA (Food and Drugs Administration) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. Guidance of Industry. 2000.
24. FDA (Food and Drugs Administration) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Dissolution Testing of Inmmediate Release. Guidance of Industry. 2000.
25. FDA (Food and Drugs Administration) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Guía para la Industria: Procedimientos Estadísticos para Estudios de Bioequivalencia usando un diseño estándar cruzado de dos Tratamientos.
26. FDA (Food and Drugs Administration) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry,

Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence. Guidance of Industry. 1997.

27. FDA (Food and Drugs Administration) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance of Industry. 2000.
28. García Antonio. 2002. Bioequivalencia de los Genéricos. http://www.ratiophaim.es/Infogenéricos/Infogen.htm Enero. 2003
29. Garcia Saiz. *Monitorización de Niveles Plasmáticos de Fármacos.* Farmacocinética Clínica. 2001
30. Gonzales Marin, G. *Guia para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Farmacocinética Clínica.* OPS OMS Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología. Chile. 1997.
31. Goodman y Gilman. *Las Bases metodológicas de la Terapéutica.* 9° Edición México. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. 1998.
32. Govantes Carlos. 2003. Estudio de Bioequivalencia. Enero. 2003 http://www.Ulis.es/docs/formación/cursos/médicos/Estudio_de_Bioequivalencia.doc
33. Jaramillo H., Restrepo J. M., Latorre C.. *Efectos Económicos y Sociales de la Regulación Sobre la Industria Farmacéutica Colombiana: El caso de los Estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, de los Secretos Empresariales y las Buenas Prácticas de Manufactura.* 2001
34. Jung Cook, H. Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Curso Internacional de Actualización en Industria Farmacéutica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2003.
35. Jung Cook, H. Monitorización de Concentraciones Plasmáticas de Fármacos. Congreso Internacional de Farmacia Clínica y atención Farmacéutica.Lima,2003
36. Lamas Meilán, M.; Pita Fernández, S. *El Consentimiento Informado en los Ensayos Clínicos.* Cad Aten Primaria. España. 1998; 5: 99-103.
37. Ministerio de Salud. República de Colombia..Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995. 2001
38. Ministerio de Salud. Dirección general de Medicamentos, Insumos y Drogas. Petitorio Nacional de medicamentos Esenciales. Perú. 2002
39. Ministerio de Salud. Perú. Ley General de Salud N°26842. 1997

40. Ministerio de Salud. República de Colombia. Decreto Número 677 de 1995. Capitulo I Del registro Sanitario de los Medicamentos.
41. Naranjo C. y col, OPS. *Métodos en farmacología Clínica.* 1992
42. Norma Cubana. Ministerio de Salud Pública. Comité Estatal de Normalización. Buenas Prácticas de Laboratorio. 1992
43. Norma Oficial Mexicana NDM-177-SSA1-1998. México
44. Organización de los Estados Americanos. Secretaria General Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico. Introducción a la Farmacocinética.1982
45. Organización Mundial de la Salud. 126° Sesión del Comité Ejecutivo. Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas. 2002
46. Organización Mundial de la Salud. Informe 32. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes. Ginebra 1996
47. Organización Mundial de la Salud. Política de medicamentos para el MERCOSUR, Bolivia y Chile. 2000 www.mrree.gug.uy/Mercosur/ConsejoMercadoComún/Extraordinario03/AnexoIV.htm Agosto 2003.
48. Organización Mundial de la Salud. Requerimientos de Equivalencia Terapéutica para Productos Farmacéuticos en Latinoamérica. 2000
49. Organización Mundial de la Salud. Uso Racional de Medicamentos, Informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre 1985
50. Page Clive P., Curtis Michael J., Sutter Morley C., Walker Michael J., Hoffman Briam B. *Farmacología Integrada.* España. Ed. Harcourt Brace. 1998
51. Saavedra Iván. *Conceptos de Farmacocinética en la perspectiva Clinica.*
52. Seguí J. L. *Copias y Genéricos. ¿ Se puede confiar en ellos?.* 2000
53. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas y Procedimientos. www.sefh.es/normas/norway7.htm Agosto 2003.
54. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. USP26 – 2003
55. Wagner John G. *Farmacocinética Clínica.* España. Editorial Reverté. 1983.

ANEXOS

Consultar el capitulo completo en formato impreso