



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUA CON TÍTULO:
BIOEQUIVALENCIA POR FARMACODINAMIA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:
MARTHA VERÓNICA CASTRO SÁNCHEZ**



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Inés Fuentes Noriega
VOCAL: Profesor: Kenneth Rubio Carrasco
SECRETARIO: Profesor: Roberto Carlos Cañas Alonso
1er. SUPLENTE: Profesor: Eduardo Morales Villavicencio
2° SUPLENTE: Profesor: Jorge Rafael Martínez Peniche

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 112 EDIFICIO E, FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA: ROBERTO CARLOS CAÑAS ALONSO
(nombre y firma)

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):
(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): MARTHA VERÓNICA CASTRO SÁNCHEZ
(nombre (s) y firma (s))

*Nunca consideres el estudio como una obligación,
sino como una oportunidad para penetrar en
el bello y maravilloso mundo del saber.
Albert Einstein*

Gracias...

A mis padres que me dieron su apoyo y su educación, por formarme como persona para ser la profesional en que ahora me convierto y en especial a mi madre por compartir mis noches de desvelo y ser mi apoyo incondicional.

A mis amigos de la universidad, Vero, Jacqueline, Vianney, Laura, Jeshua por ser parte de ésta historia y compartir los momentos de estrés y de logros, por el gran equipo que formamos.

A mis amigos entrañables Claudia y Diego que a pesar de la distancia han permanecido conmigo y a quienes quiero compartir de éste logro.

A Erick que con su apoyo me ha dado fuerzas para seguir adelante a pesar de las vicisitudes, por comprenderme y estar a mi lado.

A mis profesores por compartir sus conocimientos y su pasión por la Química.

A la Vida, por cada momento vivido, por poner en mi camino a toda esta gente y permitirme concluir este proyecto.

Abreviaturas

ABC. Área Bajo la Curva

ABC_∞. Área Bajo la Curva a infinito

ABCE. Área Bajo la Curva del Efecto

ADME. Administración, Distribución, Metabolismo y Eliminación

ADP. Adenosin difosfato

AP. Agregación plaquetaria

BD. Biodisponibilidad

BE. Bioequivalencia

C. Concentración

C_{máx}. Concentración máxima

CE₅₀. Concentración efectiva 50

C_p. Concentración plasmática

COFEPRIS. Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

DCC. Comparación Directa de la Curva

DE₅₀. Dosis efectiva 50

E. Efecto

E₀. Efecto basal

E_{máx}. Efecto máximo

EMA. European Medicines Agency

EPOC. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FD. Farmacodinamia

FDA. Food & Drug Administration

FC. Farmacocinética

FEV1. Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo

FVC. Capacidad Vital Forzada

IAP. Inhibición de la Agregación Plaquetaria

IDM. Inhalador de Dosis Media

IDMp. Inhalador de Dosis Media Presurizado

IPS. Inhalador de Polvo Seco

NPV. Nebulizadores de Pequeño Volumen

PEFR. Velocidad de Flujo Espiratorio Máximo

RCE. Relación Concentración Efecto

t. Tiempo

$t_{Emáx}$. Tiempo en que se alcanza el efecto máximo

$t_{Cmáx}$. Tiempo en que se alcanza la concentración máxima

Índice

1. Resumen.....	7
2. Antecedentes.....	8
2.1. Bases de Farmacodinamia.....	11
2.2. Modelos Farmacodinámicos.....	12
2.3. Curso temporal del efecto farmacológico.....	18
2.4. Fuentes de variación en el efecto farmacológico.....	19
2.5. La concentración como un indicador del efecto. Limitaciones.....	22
3. Problema.....	24
4. Objetivo.....	25
5. Resultados y Análisis.....	26
5.1. Farmacodinamia en estudios de Bioequivalencia.....	26
5.2. Normatividad.....	29
5.3. Ejemplos.....	35
5.3.1. Acarbosa.....	35
5.3.2. Clopidogrel.....	38
5.3.3. Medicamentos de Inhalación Oral de Acción Local.....	41
5.3.3.1. Salbutamol.....	45
5.4. Nuevos métricos.....	50
6. Conclusión.....	52
7. Glosario.....	53
8. Bibliografía.....	55

1. Resumen

La introducción en el mercado de los medicamentos genéricos representa una estrategia para la disminución en el costo de medicación y resulta importante asegurar que estos cumplan con seguridad y eficacia para no comprometer la salud del paciente.

Para que un medicamento sea genérico y cubra con los requisitos para curar o tratar alguna enfermedad tiene que tener en su presentación, en relación con el medicamento innovador, la misma dosis, seguridad, potencia, efecto terapéutico deseado y forma de administración. De aquí la importancia de contar con pruebas adecuadas para la evaluación de la bioequivalencia de los medicamentos.

De manera convencional, para determinar la intercambiabilidad genérica, se realizan estudios de Disolución y/o Bioequivalencia utilizando variables farmacocinéticas. Sin embargo este tipo de evaluación no resulta útil para todos los medicamentos, por lo que se abre la ventana a la realización de estudios con otro tipo de variables y diseños, como son los estudios farmacodinámicos.

La medición del efecto en un proceso fisiopatológico como una función del tiempo después de la administración de dos productos diferentes puede servir como la base para la evaluación de bioequivalencia.

Estos estudios generalmente se vuelven necesarios bajo dos condiciones i) si el fármaco y/o metabolito(s) en plasma u orina no pueden ser analizados cuantitativamente con suficiente exactitud y sensibilidad ; ii) si la medición de la concentración no puede ser utilizada como parámetro indicativo de eficacia y seguridad del producto farmacéutico en particular

El objetivo principal del presente proyecto es presentar una revisión bibliográfica de la evaluación de Bioequivalencia por medio de estudios por farmacodinamia, así como presentar ejemplos de casos de estudios de bioequivalencia basados en parámetros farmacodinámicos

2. Antecedentes

Una estrategia principal para la disminución del costo de medicación, en su contribución en el costo total del tratamiento, ha sido la introducción en el mercado de los medicamentos genéricos ¹.

La importancia de asegurar la calidad de los medicamentos genéricos que se encuentran en el mercado o que esperan ser lanzados al mercado al vencer la patente del innovador es asegurar que tendrán un efecto terapéutico equivalente al medicamento de marca.

Tan sólo en México, en el 2010 el mercado de genéricos creció 55.3%, con apenas 10 por ciento de participación en unidades y menos de 5 por ciento en términos de valores, debido a que la gran mayoría de los consumidores no conocen sus bondades².

Entre 2010 y 2012, un total de 60 moléculas o fórmulas, y que suman ventas en el mercado privado de alrededor de 600 millones de dólares pierden en México la protección de la patente, lo que estimula la competencia y amplía el acceso de los consumidores a fármacos de alta demanda³.

Dada esta creciente en el campo de los genéricos, la industria, la academia y entidades regulatorias han atendido a esta preocupación; se han desarrollado guías y normas para regular su comercialización, en las se que establecen los atributos que deben cumplir los medicamentos para ser considerados como intercambiables.

Como el producto genérico puede ser intercambiado por el innovador, se debe demostrar que la seguridad y eficacia del genérico son comparables con las mostradas por el medicamento innovador o de referencia correspondiente. La evaluación de intercambiabilidad entre el medicamento genérico y el innovador es llevada cabo por un estudio de bioequivalencia.

La biodisponibilidad de un medicamento es definida como la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual lo hace. De manera

común, este parámetro es calculado a través de los parámetros farmacocinéticos área bajo la curva y concentración máxima.

Para medicamentos que son diseñados para no ser absorbidos al torrente sanguíneo, la biodisponibilidad debe ser evaluada por medio de parámetros que reflejen la velocidad y la cantidad en la cual el principio activo o fracción activa se encuentran disponibles en el sitio de acción⁴.

La evaluación de bioequivalencia está basada en la suposición de que dos productos son bioequivalentes cuando la velocidad y el grado de absorción del medicamento de prueba no muestra una diferencia significativa en la velocidad y grado de absorción del medicamento de referencia, cuando son administrados en la misma dosis del ingrediente activo bajo, las mismas condiciones experimentales¹.

Como se expresa en la CFR 21 parte 320.24⁵, varios métodos *in vivo* e *in vitro* pueden ser usados para medir Biodisponibilidad (BD) y para establecer Bioequivalencia (BE). En orden descendente de preferencia, estos incluyen estudios de farmacocinética, farmacodinamia, clínico e *in vitro*.

Estudios farmacocinéticos. De acuerdo a la definición legal de BD y BE, expresado en términos de velocidad y grado de absorción del ingrediente o fracción activa en el sitio de acción, enfatiza el uso de mediciones farmacocinéticas en una matriz biológica accesible como sangre, plasma y/o suero para indicar la liberación del fármaco del medicamento a la circulación sistémica^{5,6}.

Este tipo de estudios son ampliamente preferidos para evaluar BE de medicamentos donde los niveles de fármaco pueden ser determinados en un fluido biológico fácilmente accesible (como sangre, plasma y orina) y los niveles de fármaco son correlacionados con el efecto clínico. Las mediciones farmacocinéticas incluyen 1) exposición total (ABC_{0-t} o $ABC_{0-\infty}$ para estudios de dosis única, y $ABC_{0-\tau}$ para estudios en estado estacionario); 2) exposición máxima ($C_{m\acute{a}x}$), y 3) exposición temprana (ABC parcial para productos de liberación inmediata)⁴.

Estudios farmacodinámicos. La evaluación farmacodinámica es la medición del efecto en un proceso fisiopatológico como una función del tiempo, después de la administración de dos productos diferentes, que sirve de base para la evaluación de BE⁴.

Los estudios de bioequivalencia utilizando ensayos farmacodinámicos son tema de la presente revisión y se explicarán con mayor detenimiento más adelante.

Estudios clínicos o ensayos clínicos comparativos. Cuando no hay otros medios, ensayos clínicos bien controlados en seres humanos pueden ser útiles para proveer evidencia de BD o BE. Sin embargo, la FDA recomienda que los ensayos clínicos comparativos, como una aplicación para demostrar BE, son considerados generalmente insensibles y se deben evitar en lo posible. Sin embargo este tipo de estudios puede ser apropiados para demostrar BE de productos farmacéuticos de administración oral cuando la medición del principio activo o la fracción activa en un fluido biológico accesible (enfoque farmacocinético) o un enfoque farmacodinámico es inviable⁶.

Los pacientes deben de recibir el producto de prueba y de referencia, y se recomienda agregar el tratamiento con placebo para asegurar que el estudio y su conducción son suficientemente sensibles para observar las diferencias entre tratamientos. Se utilizan parámetros clínicos y se hace la comparación de la porción de éxito de cada tratamiento. Muchos de los estudios clínicos para bioequivalencia tienen la característica de dicotomía; el tratamiento es exitoso o falla. Estos estudios generalmente requieren de aproximadamente 200 a 600 sujetos para asegurar la potencia del ensayo⁷.

Estudios in vitro. Bajo ciertas circunstancias, se puede evaluar BE usando la aplicación *in vitro*. Recientemente, el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) ha categorizado fármacos de acuerdo a su alta o baja solubilidad y permeabilidad, y si exhiben rápida disolución⁴. Para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad y de rápida disolución, y que sean medicamentos de administración oral, la documentación de BE usando una aplicación *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada, esto basado en la SCB⁶. Existen guías para

llevar a cabo la evaluación de intercambiabilidad por medio de estudios de disolución.

Como se mencionó, la evaluación de BE por estudios de farmacocinética es la primera opción, y su amplia utilización ha generado un mayor conocimiento. Sin embargo este tipo de evaluación no resulta útil para todos los medicamentos, por lo que se abre la ventana a la realización de estudios con otro tipo de variables y diseños, como lo son los estudios farmacodinámicos.

Para productos de inhalación, mediciones farmacodinámicas de la función del pulmón han sido utilizadas en la aprobación de genéricos, por ejemplo para salbutamol IDM. Una aplicación es el uso de histamina y como parámetros farmacodinámicos PC20 o FEV1 usando un método de “dosis-escala”; en el cual la biodisponibilidad relativa es determinada en términos de la dosis del medicamento de prueba requerida para producir una respuesta farmacodinámica equivalente al producto de referencia⁷. Se hace mención de éste ejemplo más adelante.

2.1. Bases de Farmacodinamia

Considerando que los estudios de Bioequivalencia por farmacodinamia utilizan parámetros farmacodinámicos es importante recordar conceptos de interés.

El término de *Farmacodinamia* refiere a la relación entre la concentración de fármaco en el sitio de acción (receptor) y la respuesta farmacológica, incluyendo efectos bioquímicos y fisiológicos que influyen en la interacción del fármaco con el receptor, interacción que resulta en una respuesta farmacológica o una respuesta tóxica⁸.

Los fármacos interactúan con diferentes macromoléculas que podrían tener funciones específicas. Por ejemplo, el fármaco podría interactuar con receptores, enzimas, transportadores, o un componente de membrana de una célula, y como resultado de la interacción con el fármaco su función podría verse modificada (como un aumento o disminución en su función)⁹. Los cambios impuestos en las macromoléculas podrían actuar independientemente o iniciar una cadena de reacciones responsables del efecto farmacológico del fármaco.

Atendiendo a su capacidad de provocar una respuesta biológica por sí mismos tras formar el complejo con el receptor, se distingue entre fármacos *agonistas* y *antagonistas*. Los agonistas dan lugar al inicio de una respuesta, mientras que los antagonistas simplemente ocupan el receptor y que al bloquearlo impiden que el agonista ejerza su acción, lo cual también puede manifestarse como un efecto biológico. Los agonistas, a su vez, se dividen en agonistas completos (o puros) y agonistas parciales, según sean, o no, capaces de producir un efecto máximo¹⁰. El conocer el mecanismo por el cual se produce el efecto permite entender mejor las relaciones de concentración-efecto, y el efecto mismo observado.

La concentración de un fármaco en plasma es gobernado por la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) del principio activo en el medicamento. La D, M y E son constantes dentro del mismo sujeto, por lo tanto, diferencias en la concentración en plasma (= efecto terapéutico) son debidas a las diferencias en la cantidad de fármaco absorbidas, o en otras palabras depende de la liberación del fármaco de la formulación. De esta manera, el efecto terapéutico depende de la biodisponibilidad (BD) del fármaco, y por lo tanto bioequivalencia significa equivalencia terapéutica.

La concentración de un fármaco en plasma, la cual está en equilibrio con su concentración en el sitio de acción, determina el número de moléculas en contacto con el receptor, el cual produce el efecto terapéutico.

Los receptores en gran parte determinan la relación cuantitativa entre la dosis o concentración de un fármaco y el efecto farmacológico. Esto relacionado a la afinidad y a la cantidad de receptores⁹.

2.2. Modelos Farmacodinámicos (Concentración-Efecto)

Las relaciones concentración-efecto (RCE) son modelos matemáticos que relacionan el efecto farmacológico a una concentración medida o calculada en plasma, o en una matriz anatómicamente cercana al sitio de acción o en el sitio de acción.

Relación lineal

El efecto farmacológico puede ser directamente proporcional a la concentración, caso en el cual, la relación puede ser descrita como:

Donde la constante de proporcionalidad P puede ser obtenida del término de pendiente correspondiente a la regresión lineal de E en C . El efecto basal, E_0 , es la intensidad o índice de el proceso patofisiológico en la ausencia de fármaco, el cual puede ser sustraído de todo los efectos (E), medidos antes de la dosis. Alternativamente, E_0 puede ser obtenido con el intercepto en las abcisas del efecto¹¹.

Modelo del efecto máximo ($E_{máx}$)

Los modelos de $E_{máx}$ son una familia de funciones que describen RCE no lineales. El modelo del efecto máximo ($E_{máx}$) relaciona la respuesta farmacológica a la concentración del fármaco.

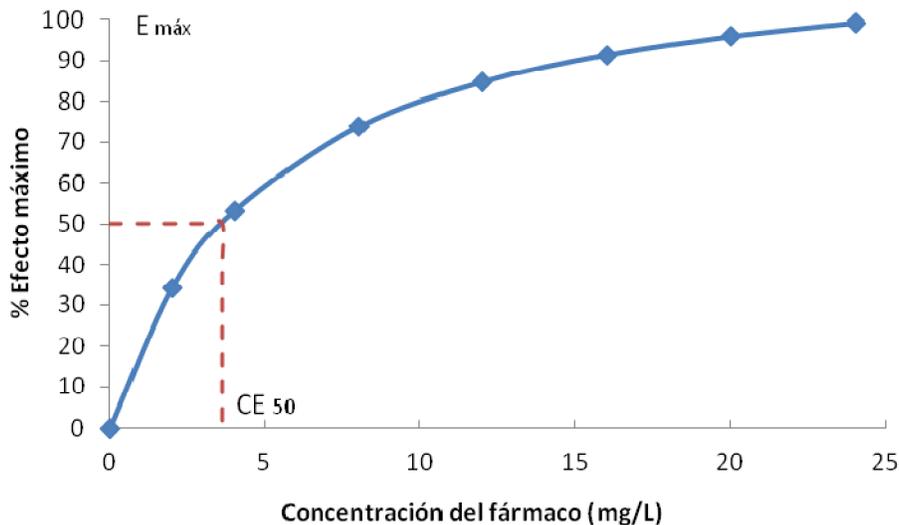


Figura 1. Relación concentración-efecto.

La ecuación representa un modelo de un proceso saturable parecido a la cinética enzimática de Michaelis-Menten; cuando C se hace grande, E se aproxima a

Emax asintóticamente, y un aumento mayor en el efecto no es posible (Figura 1). La ausencia de efecto es predicha en ausencia de fármaco. Este modelo considera que un incremento en la concentración del fármaco cercana a la respuesta farmacológica máxima produce un incremento desproporcionalmente menor en la respuesta farmacológica. El modelo de Emax describe la acción del fármaco en términos de efecto máximo (Emax) y CE50, la concentración de fármaco que produce 50% del efecto farmacológico máximo⁸.

Donde C es la concentración de fármaco en plasma y E el efecto farmacológico.

El modelo Emax describe dos características principales de la respuesta farmacológica: (1) el modelo imita la forma de hipérbola de la curva concentración-respuesta, y (2) una respuesta máxima farmacológica (Emax) puede ser inducida por una cierta concentración de fármaco⁸ (Figura 1).

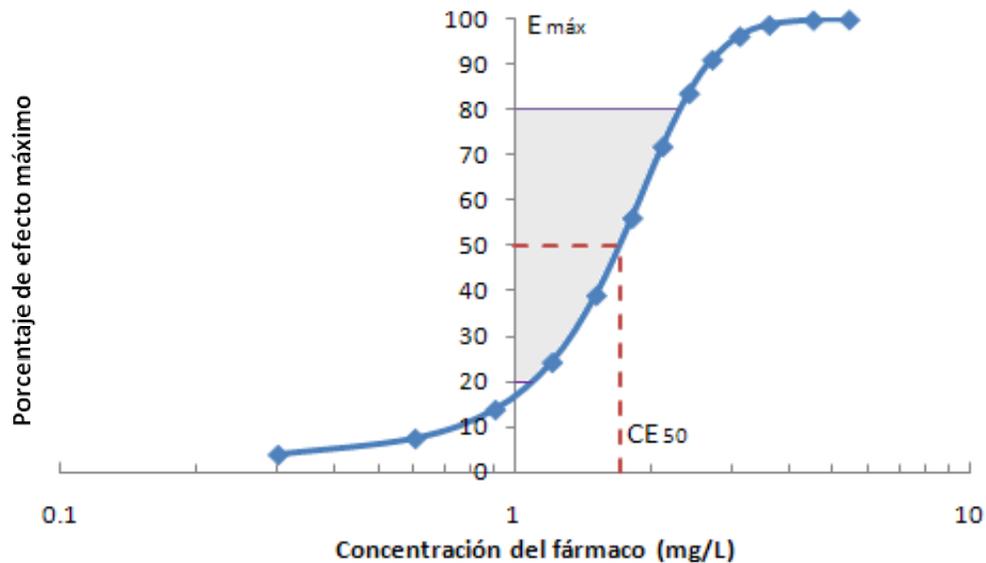


Figura 2. Curva concentración-efecto gradual

La figura 2 muestra la misma curva utilizando una escala logarítmica para el eje de concentración, denominada curva concentración-efecto gradual. La parte de la

curva comprendida entre 20 y el 80% del efecto máximo es aproximadamente lineal, esta sección de la curva habitualmente corresponde a la acción de los fármacos en concentraciones terapéuticas. Un aumento de la concentración del fármaco por encima del 80% del efecto máximo logra muy poco en términos de efectos terapéuticos adicionales, pero aumenta el riesgo de efectos adversos¹².

Modelo sigmoidal Emáx.

El modelo sigmoidal Emáx describe la curva de concentración-efecto para muchos fármacos que parecen ser de forma “S” (sigmoidal), en vez de la hipérbola descrita por el modelo más simple Emáx.

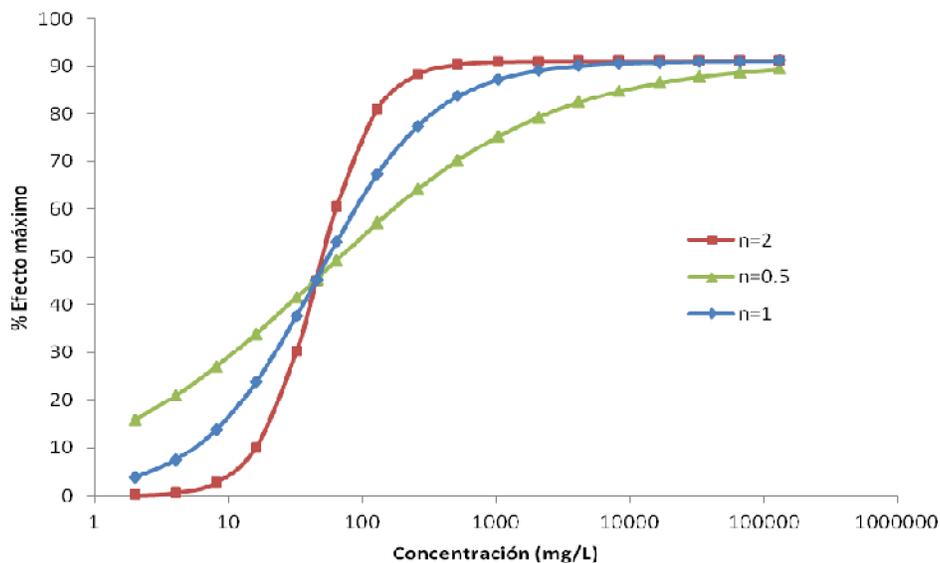


Figura 3. Modelo Sigmoidal Emáx

La ecuación de este modelo es una extensión del modelo de Emáx.

donde n es el término de sigmoidicidad o factor de pendiente, porque afecta marcadamente la pendiente de la curva sin afectar $Emáx$ o CE_{50} ; influye en la pendiente de la curva y el ajuste del modelo Cuando n es igual a la unidad ($n=1$), el modelo sigmoidal Emáx se reduce al modelo de Emáx. Con un valor de $n>1$, la

pendiente de la curva en la región de CE_{50} aumenta, la función se vuelve más sigmoide, cuando $n < 1$, la curva es más pronunciada a bajas concentraciones, pero menos profunda en concentraciones más altas⁸ Figura 3.

Modelos $E_{máx}$ inhibitorios

Un fármaco puede causar una disminución en la velocidad o intensidad de un proceso fisiopatológico (ej. Disminución de arritmia), caso en el cual un modelo $E_{máx}$ inhibitorio es útil¹¹.

$$E = E_0 - \frac{E_{máx} * C}{CE_{50} + C}$$

Donde CE_{50} denota la concentración que produce el 50% de la máxima inhibición alcanzable. Si el fármaco es capaz de abolir el efecto, entonces $E_{máx} = E_0$ y la ecuación se reduce a:

$$E = E_0 \left[1 - \left(\frac{C}{CE_{50} + C} \right) \right] = E_0 \left(\frac{C}{CE_{50} + C} \right)$$

Para el modelo sigmoide inhibitorio se tiene:

$$E = E_0 - \left[\frac{(E_0 - E_{máx}) * C^n}{CE_{50} + C^n} \right]$$

Compensación del efecto basal

En muchos casos, el efecto farmacológico medido tiene algún valor cuando el fármaco está ausente (ej. Presión sanguínea, ritmo cardiaco, ritmo respiratorio). E_0 es la medición del efecto farmacológico (línea base de actividad) a una concentración cero de fármaco en el cuerpo. La medición de E_0 puede ser variable debido a las diferencias intrasujeto e intersujeto⁸.

Aunque complejas ecuaciones podrían ser necesitadas, el modelo RCE es usualmente basado en una simple sustracción entre la velocidad o intensidad del proceso fisiológico en presencia y ausencia del fármaco.

El parámetro E_0 puede ser estimado como una variable o asignado como un valor constante, dependiendo de la certeza con la que es conocida. La línea base puede ser establecida en un estudio cruzado durante la fase de tratamiento con placebo, en la cual las variables experimentales son las mismas que en la fase del tratamiento con el fármaco. Sin embargo, la variabilidad intrasujeto podría ser grande e interferir en la medición del efecto del fármaco. Si E_0 es conocida con exactitud y sólo es sujeta al error de aleatorización, entonces puede ser simplemente incorporada dentro del modelo como una constante¹¹.

$$E = E_0 + \frac{E_{m\acute{a}x} * C}{CE_{50} + C}$$

E_0 podría ser confundida por fuentes de variación causadas por la comida, ritmos circadianos, fatiga o tolerancia al fármaco. Si el error en E_0 resulta de una variación sistémica, entonces $E_0(t)$ debe ser determinada durante la fase del placebo, e incorporada en el modelo como una variable para compensar el $E(t)$ observada durante el tratamiento¹¹.

Implícito en el uso de este modelo de “sustracción” de línea base es la suposición de que la respuesta del fármaco puede ser simplemente sobrepuesta en el proceso biológico endógeno.

Otra perspectiva es el modelo de “inclusión” de línea base

$$E = \frac{E_{m\acute{a}x}(C + C_0)}{CE_{50}(C + C_0)}$$

Donde C_0 puede ser pensada como la concentración equivalente de fármaco necesitada para dar el efecto basal en la ausencia de fármaco exógeno.

Modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos con un efecto compartimental.

En los modelos farmacodinámicos es común que existan subsistemas, como el proceso de retroalimentación y tiempos de letargo, de quienes sus propiedades y contribución al comportamiento del modelo merecen ser analizadas matemáticamente¹³.

Un modelo farmacocinético/farmacodinámico con un efecto de compartimento se usa para describir la farmacocinética del fármaco en sangre y el curso de un efecto farmacológico en el tiempo, de un fármaco en el sitio de acción. Para dar razón de la farmacodinamia de un efecto indirecto o de retardo del fármaco se ha postulado un *efecto compartimental* hipotético. Este efecto de compartimento no es parte del modelo farmacocinético pero es un compartimento hipotético farmacodinámico que se une al compartimento de plasma conteniendo el fármaco^{8,11}.

2.3. Curso temporal del efecto farmacológico

Después de una dosis única de fármaco, su concentración disminuye de forma exponencial con el tiempo. En la Figura 4 se puede ver que el logaritmo de la concentración del fármaco también es lineal con el efecto del fármaco en el intervalo del 20-80% del efecto máximo. Por consiguiente, en este intervalo el efecto desciende de forma lineal con el tiempo. Si la dosis del fármaco es lo suficientemente alta como para producir una concentración que cause un efecto máximo, el efecto cambiará muy poco hasta que la concentración del fármaco disminuya al valor que produce aproximadamente el 80% del efecto máximo¹².

Efectos Inmediatos.

En el caso más sencillo, los efectos farmacológicos tienen una relación directa con las concentraciones plasmáticas, pero esto no significa que los efectos sean simplemente paralelos con las concentraciones. Como la relación entre la concentración farmacológica y el efecto no es lineal, como es el modelo de $E_{máx}$, el efecto no suele mantener una proporción lineal con la concentración¹⁴, Figura 4.

Efectos tardíos

Los cambios en los efectos farmacológicos, a menudo son tardíos con respecto a los cambios en la concentración plasmática. Este retraso podría reflejar el tiempo necesario para que un fármaco se distribuya del plasma al sitio de acción.

Una razón frecuente para los efectos farmacológicos más retrasados, sobre todo los que tardan muchas horas e incluso días en ocurrir, es el recambio lento de una sustancia fisiológica que participa en la expresión del efecto farmacológico¹⁴.

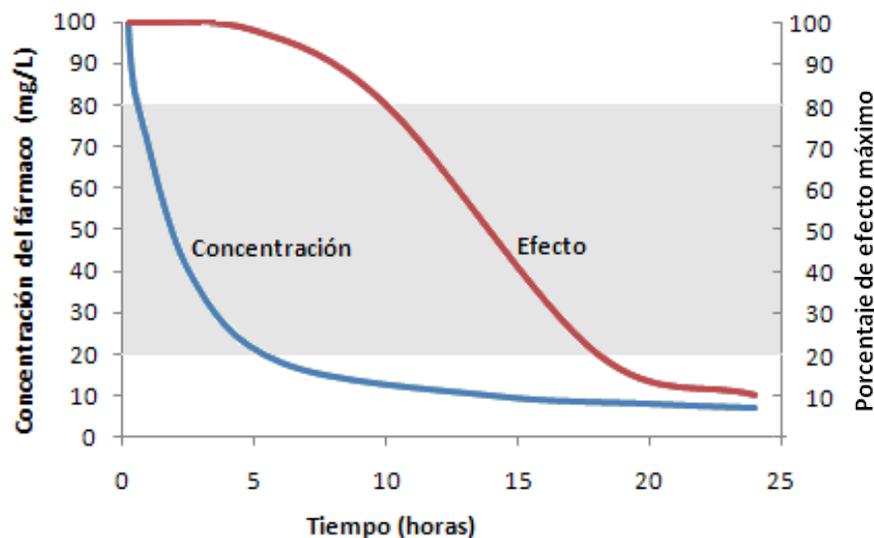


Figura 4. Curso temporal de la concentración del fármaco y el efecto tras una sola dosis. La gráfica de efecto se inicia junto con la concentración esto ocurre en un efecto inmediato, en un efecto tardío la línea de efecto comenzaría a una concentración menor.

2.4. Fuentes de variación en el efecto farmacológico.

Los individuos pueden tener diferencias considerables en su respuesta a un fármaco; de hecho, es factible que una sola persona responda en forma distinta al mismo fármaco en diferentes ocasiones a lo largo del tratamiento¹⁵.

En general, las variaciones cuantitativas en la respuesta farmacológica son más frecuentes y tienen mayor importancia clínica. Un individuo es hiporreactivo o hiperreactivo a un fármaco cuando la intensidad del efecto de una dosis determinada del mismo está disminuida o aumentada en comparación con el efecto que se obtiene en la mayoría de los individuos. Con algunos compuestos, es posible que la intensidad de la respuesta a una dosis determinada cambie en el curso del tratamiento; en estos casos, la capacidad de respuesta casi siempre

disminuye como consecuencia de la administración continua del fármaco, lo que produce un estado de tolerancia relativa a los efectos del mismo. Cuando la capacidad de respuesta disminuye con rapidez después de administrar un fármaco se dice que existe una respuesta de taquifilaxia.

Cuatro mecanismos generales podrían contribuir a la variación en la respuesta farmacológica entre pacientes o en un mismo individuo en distintos momentos¹⁴.

- *Alteración en la concentración del fármaco que llega al receptor.* Es posible que los sujetos tengan diferencias en la velocidad de absorción de un fármaco, en su distribución por los compartimientos corporales o en la eliminación del compuesto. Al modificar la concentración del fármaco que llega a los receptores, tales diferencias farmacocinéticas podrían modificar la respuesta clínica. Algunas diferencias podrían predecirse en base con la edad, peso, sexo, estado patológico, función hepática y función renal, así como diferencias genéticas.
- *Variación en la concentración de un ligando endógeno que actúa en el receptor.* Este mecanismo contribuye mucho a la variabilidad en las respuestas a los antagonistas farmacológicos ya que interactúan con el mismo receptor que el ligando endógeno.
- *Alteraciones en el número o función de los receptores.* En algunos casos el mismo ligando agonista induce un descenso en el número o en la eficiencia de acoplamiento (desensibilización) de sus receptores.
- *Cambios en los componentes de la respuesta distal al receptor.* Aunque un fármaco inicia sus acciones al unirse con los receptores, la respuesta observada en un paciente depende de la integridad funcional de los procesos bioquímicos en la célula que responde y de la regulación fisiológica de los sistemas orgánicos interrelacionados. En la clínica, los cambios en estos procesos posteriores en el receptor representan la clase de mecanismos más grandes y más importantes que causan variación en la respuesta a la farmacoterapia.

Componentes de la relación concentración-efecto

Las relaciones de concentración-efecto tienen cuatro variables características: potencia, pendiente, eficacia máxima y variación individual(Figura 5)¹⁵.

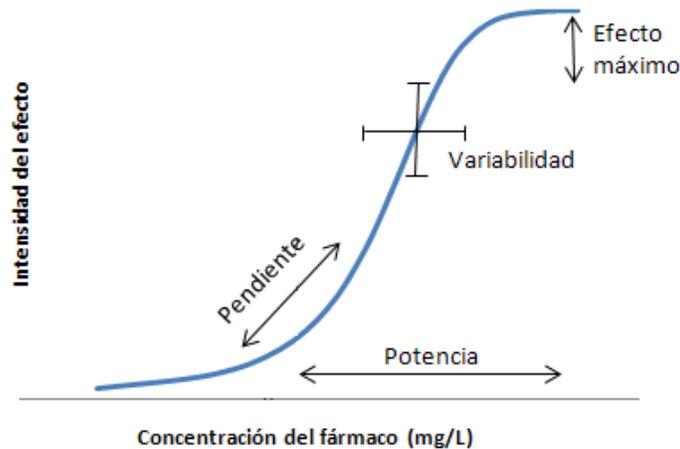


Figura 5. Componentes de la curva concentración-efecto

Potencia. El sitio que ocupa la curva de concentración-efecto en el eje de concentración constituye una expresión de la potencia del fármaco.

Eficacia máxima. El efecto máximo que puede ejercer un medicamento es lo que se llama eficacia clínica o máxima. La eficacia máxima depende fundamentalmente de las propiedades del fármaco y de su sistema de receptor-efector, y se expresa a través de la fase de estabilización de la curva. La eficacia máxima es una característica importante de un fármaco y tiene mucha más trascendencia clínica que su potencia.

Pendiente. La pendiente de la curva de concentración-efecto expresa el mecanismo de acción de un medicamento e incluye la forma de la curva que describe la unión de la sustancia a su receptor. La pendiente de la curva es lo que rige los límites de la dosis que es útil para alcanzar un efecto clínico. Con esa excepción, la pendiente posee una utilidad más teórica que práctica.

Variabilidad biológica. Personas diferentes varían en la magnitud de su respuesta a una misma concentración de un fármaco o medicamentos similares. Una curva de concentración-efecto es válida sólo para un sujeto en un momento determinado o para un individuo promedio. Las barras perpendiculares (Figura 5) indican que se produciría un efecto de intensidad variable en individuos diferentes, con una concentración específica de un medicamento o que se necesita de una gama determinada de concentraciones para producir un efecto de intensidad específica en todos los pacientes.

2.5. La concentración como un indicador del efecto. Limitaciones

Como se ha mencionado antes, en los modelos farmacodinámicos, el efecto se expresa en función de la concentración. Sin embargo existen situaciones en las cuales el efecto observado no precisamente se relaciona con la concentración del fármaco observada, generalmente esto se relaciona con el mecanismo por el cual el fármaco produce el efecto observado.

Por lo que nos hacemos la pregunta de ¿Cuándo la concentración de un fármaco no es un buen indicador del efecto?, y nos encontramos que existen varias situaciones:

- Fármacos utilizados en concentraciones que proporcionan un efecto máximo. Durante una parte del intervalo de administración no existen cambios en el efecto a medida que la concentración disminuye.
- Fármacos de “golpe y huida”. Algunos fármacos actúan irreversiblemente sobre su receptor por lo que la terminación del efecto depende de la síntesis de nuevos receptores, de forma que no existe una relación directa entre la concentración del fármaco y su efecto.
- Distribución retrasada. Ocurre cuando el sitio de acción del fármaco se encuentra en el sitio al que el fármaco se está distribuyendo lentamente. Las concentraciones del fármaco poco después de una dosis provocan un efecto menor que las mismas concentraciones provocan más adelante, cuando la

distribución al sitio de acción ha tenido lugar. Esto tiene como resultado un ciclo de histéresis en sentido contrario a las agujas del reloj en una relación concentración-efecto (Figura 6.A.)

- Tolerancia aguda (taquifilaxia). Ciertos fármacos pueden producir tolerancia muy rápidamente tras una sola dosis. Las concentraciones del fármaco poco después de una sola dosis causan entonces un mayor efecto que las mismas concentraciones en un momento posterior. Esto produce un ciclo de histéresis en el sentido de las agujas del reloj en la relación concentración-efecto, Figura 6.B.

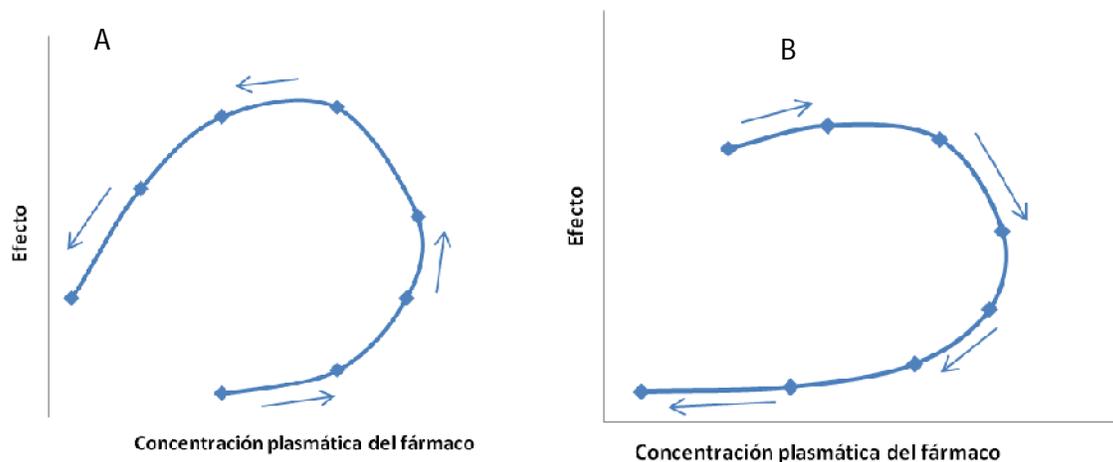


Figura 6. Ciclos de histéresis en el sentido y en contra de las agujas del reloj. Los puntos son medidas de la concentración-efecto realizadas a tiempos diferentes después de la administración de una dosis. Las flechas muestran la dirección del tiempo tras la dosis. A) Se produce un ciclo de histéresis en el sentido contrario a las agujas del reloj cuando el fármaco tiene que distribuirse a su lugar de acción. El efecto para una concentración plasmática dada es inicialmente bajo, pero aumenta a medida que el fármaco se distribuye fuera del plasma hasta el lugar de acción. B) Se produce un bucle de histéresis horario cuando se desarrolla una tolerancia rápida (taquifilaxia). El efecto para una concentración plasmática dada es inicialmente elevado, pero disminuye con el tiempo después de la administración de la dosis a medida que la tolerancia se desarrolla rápidamente.

- Determinación del efecto “equivocado”. Por ejemplo, después de la primera dosis, el efecto de la warfarina sobre el tiempo de protombina aumenta a

medida que la concentración de la warfarina disminuye. La velocidad de inicio del efecto es una función de la velocidad de consumo de los factores de coagulación existentes. Sin embargo, el efecto directo de la warfarina es sobre la velocidad de síntesis de los factores de coagulación.

- Metabolitos activos. Si un fármaco produce metabolitos activos que contribuyen a los efectos terapéuticos o adversos, pero no se miden mediante el método analítico utilizado, puede haber una disociación entre la concentración y el efecto.
- Fármacos enantioméricos. Muchos fármacos se comercializan como mezclas racémicas. Los enantiómeros tienen esencialmente características fisicoquímicas idénticas, pero suelen tener propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes. Si la concentración en plasma se mide como la suma de las concentraciones de los enantiómeros individuales, si, como suele ser el caso, los enantiómeros se eliminan a diferentes velocidades, la relación entre ellos cambia con el tiempo, lo que produce una modificación aparente en la relación concentración-efecto.
- Unión a proteínas saturable. Si se mide el fármaco total (libre y unido) y la fracción libre cambia con la concentración, habrá una disociación aparente entre la concentración y el efecto¹².

3. Problema

Para que un medicamento sea genérico y cubra con los requisitos para curar o tratar alguna enfermedad tiene que tener en su presentación, en relación con el medicamento innovador, la misma dosis, seguridad, potencia, efecto terapéutico deseado y forma de administración. De aquí la importancia de contar con pruebas adecuadas para la evaluación de la bioequivalencia de los medicamentos.

El mercado de los genéricos está creciendo y existen moléculas que no pueden ser evaluadas por estudios de farmacocinética, y los estudios de farmacodinamia podrían ser la mejor herramienta para su evaluación.

En la actualidad los estudios de bioequivalencia por farmacodinamia representan un menor número de casos, además de ser considerados como la segunda opción para la evaluación de bioequivalencia. Dado que éste tipo de estudio no es muy utilizado, lo que se refleja en un menor número de publicaciones, existen carencias en el conocimiento de estudios de Bioequivalencia por farmacodinamia, en su diseño, aplicación y criterios de aceptación, aún para las autoridades regulatorias no hay claridad en su aplicación.

Por lo que resulta de gran utilidad la realización de un trabajo de revisión de estudios de Bioequivalencia por farmacodinamia, de actualización que permita dar una perspectiva de cómo se están realizando éste tipo de estudios, de las limitaciones que han tenido y cómo la entidad regulatoria los ha abordado, tanto en México como en otros países.

4. Objetivo

Objetivo general

- Realizar una investigación bibliográfica actualizada de los estudios de farmacodinamia como una estrategia para la evaluación de bioequivalencia.

Objetivos particulares

- Mostrar el panorama actual de los estudios de Bioequivalencia por Farmacodinamia.
- Hacer una revisión de la regulación mexicana así como la de otros países y regulaciones internacionales
- Presentar ejemplos de casos en los que la determinación de bioequivalencia se realiza en base a parámetros farmacodinámicos

5. Resultados y Análisis

5.1. Farmacodinamia en estudios de Bioequivalencia

Como se mencionó antes, BE puede ser establecida en base a parámetros farmacocinéticos, efectos farmacológicos o eficacia terapéutica.

La medición del efecto en un proceso fisiopatológico como una función del tiempo después de la administración de dos productos diferentes puede servir como la base para la evaluación de bioequivalencia^{4,11}. En este contexto, una evaluación farmacodinámica denota la determinación del efecto como una función del tiempo, de una manera análoga a la evaluación farmacocinética de concentración en el tiempo.

Para medicamentos los cuales el principio activo o la fracción activa tienen una acción local donde ejercen su efecto, los estudios de farmacocinética con medición de la exposición sistémica pueden resultar inapropiados para documentar BE ya que la concentración determinada puede no ser representativa del efecto¹⁶.

En este tipo de medicamentos, BE puede ser establecida basado en estudios farmacodinámicos, con un apropiado parámetro farmacodinámico el cual puede ser estudiado con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad.

Estos estudios generalmente se vuelven necesarios bajo dos condiciones i) si el fármaco y/o metabolito(s) en plasma u orina no pueden ser analizados cuantitativamente con suficiente exactitud y sensibilidad ; ii) si la medición de la concentración no puede ser utilizada como parámetro indicativo de eficacia y seguridad del producto farmacéutico en particular⁴.

Los parámetros de efecto no necesariamente evitan problemas inherentes en el uso de parámetros farmacocinéticos. Aunque los datos de efecto pueden ser percibidos como un aliado cercano a la eficacia, podrían ser menos relevantes que los datos de concentración del fármaco. Entonces, la evaluación del efecto podría ser muy imprecisa, que el criterio estadístico podría encontrarse con un

irrazonable número de sujetos. Sin embargo, los efectos de muchas clases de fármacos son aceptables para una exacta, precisa y reproducible cuantificación¹¹.

Autoridades regulatorias requieren de la justificación del solicitante para el uso de efectos/parámetros farmacodinámicos como criterios en la evaluación de Bioequivalencia.

Un caso en el cual se aplican los ensayos farmacodinámicos para documentar Bioequivalencia es el de salbutamol en aerosol, medicamento el cual produce la relajación del músculo liso en las vías aéreas. Para este medicamento FEV1 y PD20 o PC20 (dosis o concentración, respectivamente) son considerados parámetros con relevancia clínica que son utilizados como parámetros farmacodinámicos en la evaluación de BE^{7,16}.

Un componente esencial en estudios de BE es la documentación de la relación dosis-respuesta. En ausencia de otra evidencia, el común modelo de Emáx es asumido como el modelo default¹⁶.

El estudio de bioequivalencia debe ser conducido en la región sensible de la curva de dosis-respuesta (la parte lineal, 20-80%) ya que si el estudio es conducido cerca de la meseta, este podría ser insensible a diferencias entre el medicamento de prueba y referencia. Además de que se requiere incrementar el número de sujetos para detectar estas diferencias¹⁶.

Otras especificaciones importantes para estudios de PD incluyen i) una relación dosis-escala debe ser demostrada, ii) mediciones suficientes deben ser tomadas para proveer un apropiado perfil farmacodinámico, iii) la curva completa dosis-respuesta debe permanecer por debajo de efecto máximo fisiológico, iv) todas las mediciones/métodos farmacodinámicos deben ser debidamente validados en cuanto a especificidad, exactitud y reproducibilidad¹¹.

La caracterización de la relación dosis-efecto permite identificar si existe un efecto de retardo, puede significar que mediciones tempranas del efecto en un estudio no son necesarias. Igualmente, el protocolo de muestreo deberá ser diseñado para capturar lo mejor como sea posible el pico del efecto máximo, de lo contrario

parámetros importantes como la concentración o dosis para el 50% del efecto (CE_{50} o DE_{50}) sería pobremente determinada.

Existen diversos factores que se deben considerar en la variabilidad del efecto observado entre los individuos, en el caso de voluntarios sanos, mediante pruebas de laboratorio se puede identificar si el efecto observado no se verá modificado por la falta de integridad funcional en los procesos bioquímicos y en los órganos. Por ejemplo una evaluación en los tiempo de coagulación. En el caso de requerir de pacientes, la identificación del desarrollo y estatus de la enfermedad deben ser investigados.

Suzette Girgis¹⁷ y colaboradores realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el efecto del tamaño de la población, número de muestras por individuo, y el nivel de variabilidad interindividual en la precisión y exactitud de los parámetros PD estimados basado en un modelo sigmoideo inhibitorio. Este estudio ilustra cómo los parámetros estimados son influenciados por el diseño del estudio. (Donde los parámetros de variabilidad, varianza ω , resultan más susceptibles a los cambios en el diseño).

En la evaluación del efecto también se debe tener en cuenta si un fármaco puede producir tolerancia o taquifilaxia, así como los efectos de la edad, sexo, tamaño corporal, estado patológico, factores genéticos y administración simultánea de otros fármacos.

La evaluación de efecto implica, en primer instancia, determinar el mejor efecto a medir, que represente el efecto del fármaco y que pueda ser reproducible; que el efecto medido no se encuentre en la meseta de saturación, establecer el tipo de relación dosis-respuesta, la evaluación de estado basal, la selección de sujetos que permitan observar el efecto y en consecuencia diferencias entre medicamentos (respondedores de no respondedores), y otras consideraciones más.

La definición de respondedores y no respondedores se hace de acuerdo al efecto a medir, y se ha hecho en base a la literatura existente; en los ejemplos se hace la referencia de respondedores y no respondedores para la agregación plaquetaria.

A pesar de lo complicado que pueda parecer el realizar estudios de BE por FD, este tipo de ensayos resultan más sencillos de aplicar una vez que se ha establecido el protocolo. Pues a diferencia de los estudios por FC, no se requiere del desarrollo de una técnica bioanalítica para la cuantificación del fármaco/metabolito en una matriz biológica; ya que, como en los ejemplos aquí presentados, las determinaciones utilizan técnicas de uso común en la clínica como espirometría o agregación plaquetaria, aunque no debemos olvidar que deben ser debidamente validados.

Una desventaja de este tipo de estudios es que presentan una variabilidad mayor que los estudios bajo FC, lo que se podría verse reflejado en un tamaño de muestra mucho mayor.

Como cualquier estudio de BE conducido en humanos (estudios clínicos), el diseño y la conducción del estudio debe seguir los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). El protocolo del estudio debe obtener la aprobación ética antes de empezar el estudio, y el consentimiento informado debe ser obtenido de cada sujeto antes de empezar el escrutinio.

5.2. Normatividad

Lo que respecta a la regulación en México, la *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998*¹⁸. *Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.* Se enfoca en la realización de estudios de bioequivalencia por farmacocinética y lo que respecta a los estudios de bioequivalencia por farmacodinamia hace una mención general de lo requerimientos a cumplir: “en los casos científicamente justificados en los que se emplee como parámetro de bioequivalencia la magnitud de los efectos farmacodinámicos, las mediciones deben tener una evolución temporal suficientemente detallada y los valores basales deben ser similares”. Además que “sólo son aplicables los métodos farmacodinámicos, que demuestren especificidad, precisión y reproducibilidad en las determinaciones”.

En el proyecto de Norma¹⁹, adicional a lo antes mencionado se especifica que “El método estadístico empleado para el cálculo de las constantes farmacodinámicas deberá quedar asentado en el protocolo.”

Lo que respecta a la regulación establecida por la FDA, las guías requieren estudios tanto de BD como de BE, según el tipo de solicitud presentada. Bajo CFR 21, 314.94⁵, se requiere información de BE para verificar la equivalencia terapéutica entre un fármaco en estudio farmacéuticamente equivalente y un fármaco autorizado de referencia. Los requisitos para documentar la BD y la BE están provistos en el CFR 21 parte 320, que contiene dos subpartes. La subparte A cubre las disposiciones generales, mientras que la subparte B contiene 18 secciones que describen los requisitos generales de BD/BE.

DE acuerdo con el CFR 21 parte 320.24, se pueden utilizar varios métodos *in vivo* e *in vitro* para medir la BD de calidad del producto y establecer la BE. En orden descendente de precisión, sensibilidad y reproducibilidad, son aceptados: estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios clínicos y estudios *in vitro*. El método usado debe ser capaz de medir de manera adecuada la BA o BE del medicamento en prueba.

Para ensayos de farmacodinamia, la prueba *in vivo* en humanos debe utilizar un apropiado efecto farmacológico de la fracción activa, y en su caso, sus metabolitos activos, los cuales son medidos como una función del tiempo, en la cual el efecto puede ser medido con suficiente precisión, sensibilidad y reproducibilidad. Esta propuesta podría ser particularmente aplicable a formas de dosificación que no son intencionadas para liberar la fracción activa al torrente sanguíneo para su distribución sistémica.

Adicional a la CFR 21 parte 320, la FDA cuenta con una guía denominada “Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales”⁶, en la cual, en el apartado de Métodos para documentar biodisponibilidad y bioequivalencia, se mencionan los estudios farmacodinámicos donde se señala que “no se recomiendan estudios farmacodinámicos para los productos farmacéuticos de administración oral cuando

el fármaco se absorbe en la circulación sistémica y se puede utilizar un enfoque farmacocinético para evaluar la exposición sistémica y establecer la BE. Sin embargo, en aquellos casos donde no es posible un enfoque farmacocinético, se podrá utilizar métodos farmacodinámicos validados adecuadamente para demostrar la BE”.

La EMA en la “Guía en la Investigación de Bioequivalencia”²⁰ señala que en caso de que la bioequivalencia no pueda ser demostrada usando las concentraciones de fármaco, en circunstancias excepcionales, variables farmacodinámicas o clínicas podrían ser utilizadas. En esta guía se hace la dirección al uso de las guías del área terapéutica.

Otra guía es la de Japón “Guía para Bioequivalencia de medicamentos genéricos”²¹ en la que se menciona a lo estudios farmacodinámicos. Estos estudios son aplicables a fármacos los cuales no producen una concentración medible del fármaco padre o metabolitos activo en la sangre, orina, y en los cuales la biodisponibilidad no es reflejo de la efectividad terapéutica. En estos estudios es preferible comparar los perfiles de eficacia-tiempo. Para antiácidos o enzimas digestivas, un adecuado estudio de eficacia in vitro se puede utilizar. El criterio de aceptación de equivalencia en este estudio deberá establecerse considerando la actividad farmacológica de cada fármaco.

En otras guías^{22,23} se ofrece de manera breve los requerimientos que debe cumplir la evaluación de bioequivalencia por métodos farmacodinámicos. Estas guías establecen que “Si los parámetros/efectos farmacodinámicos son usados como criterio de bioequivalencia, los aplicantes deben enviar la justificación de su uso. La determinación de Bioequivalencia basada en estas mediciones debe ser justificada en cada caso y en adición: a) la relación dosis-respuesta debe ser demostrada, b) se deben tomar mediciones suficientes para proveer una apropiado perfil farmacodinámico, c) la curva completa de dosis-efecto debe mantenerse por debajo del la respuesta máxima fisiológica, d) todos los métodos/mediciones farmacodinámicos deben ser validados con respecto a especificidad, precisión y reproducibilidad.”

La Organización Mundial de la Salud tiene el borrador “Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability”²⁴ que comparte el contenido en lo que respecta a estudios farmacodinámicos con otras guías propias de países, entre estas guías se encuentran: “Draft Guidance Document. Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects”²⁵ de Canadá, y “Guidelines for Bioavailability and Bioequivalence Studies”²⁶ de la India.

Estas guías establecen que se permite el uso de voluntarios sanos o pacientes en estudios farmacodinámicos, que este tipo de estudio no es recomendado para productos farmacéuticos de uso oral de acción sistémica cuando el principio activo es absorbido en la circulación sistémica y se puede utilizar una aplicación farmacocinética para evaluar la exposición sistémica y establecer bioequivalencia.

Esta recomendación surge porque la variabilidad de las mediciones en farmacodinamia es siempre mayor que en las mediciones en farmacocinética. En adición, en algunos casos puede existir un efecto de placebo, el cual contribuye a la variabilidad en las mediciones farmacodinámicas y complicar el diseño experimental; y como resultado el número de sujetos necesarios para alcanzar un adecuado poder estadístico puede ser muy grande.

Sin embargo, este tipo de estudios podrían hacerse necesarios si la cuantificación del fármaco/metabolito (s) en plasma u orina no pueden hacerse con suficiente exactitud y sensibilidad. Además, son requeridos si las mediciones de fármaco no pueden ser usadas como criterios de evaluación para demostrar eficacia y seguridad del producto farmacéutico particular. En ciertas categorías de tratamiento, como los productos farmacéuticos diseñados para acción local, no hay alternativa tan realista como los estudios de bioequivalencia por farmacodinamia. Estos estudios podrían ser apropiados para productos farmacéuticos de dosificación tópica o inhalación.

A continuación se citan los requisitos que deben tomarse en cuenta cuando se planifica, conduce y evalúan los resultados de un estudio para demostrar

equivalencia por medio de mediciones farmacodinámicas de acuerdo a la guía de la OMS.²⁴

i. La respuesta la cual es medida debe ser un efecto farmacológico o terapéutico que sea relevante para afirmar eficacia y/o seguridad.

ii. La metodología debe ser validada en cuanto a precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad.

iii. Ni el producto de prueba, ni el producto de referencia deberán producir una respuesta máxima en el curso del estudio, ya que quizá sea imposible distinguir diferencias entre las formas farmacéuticas dadas en las dosis que dan efectos máximos o cercanos al máximo. La investigación de la relación dosis-respuesta podría ser una parte necesaria del diseño.

iv. La respuesta debería medirse cuantitativamente preferiblemente bajo condiciones doble ciego y ser registrada o producida por un instrumento que pueda proporcionar un registro de los eventos farmacodinámicos que son sustitutos de las concentraciones plasmáticas.

En aquellos casos donde tales mediciones no son posibles, pueden usarse los registros de las escalas análogas visuales. En otros casos donde los datos se limitan a las mediciones cualitativas (categorizadas), se requerirá un análisis estadístico apropiado especial.

v. Los no respondedores deberían ser excluidos del estudio mediante un escrutinio previo. Los criterios por los cuales se identifican a los respondedores frente a los no respondedores deben establecerse en el protocolo.

vi. En los casos donde un importante efecto de placebo puede ocurrir, la comparación entre los productos farmacéuticos sólo puede hacerse mediante la consideración a priori del efecto de placebo en el diseño del estudio. Esto puede lograrse agregando una tercera fase con tratamiento de placebo en el diseño del estudio.

vii. Puede usarse un diseño cruzado. Cuando este no es apropiado, se elige un estudio en paralelo.

viii. Cuando los estudios farmacodinámicos son llevados a cabo en pacientes. La patología subyacente y la historia natural de la afección deberían considerarse en el diseño del estudio. Debería conocerse la reproducibilidad de las condiciones de la línea basal.

ix. En estudios en los cuales se pueden registrar variables continuas, el curso del tiempo de la intensidad de la acción del fármaco puede describirse de la misma manera que en un estudio en el cual se miden las concentraciones plasmáticas, y se pueden derivar parámetros que describan el área bajo la curva efecto-tiempo, la respuesta máxima y el tiempo al cual ocurre la respuesta máxima.

x. Las consideraciones estadísticas para la evaluación de los resultados del estudio, son en principio, las mismas que para los estudios farmacocinéticos. Sin embargo, debería realizarse una corrección para la no linealidad potencial de la relación entre la dosis y el área bajo la curva efecto-tiempo debería ser hecha con base en el resultado del estudio rango-dosis. Sin embargo, la mayoría de los casos no es apropiado el rango de aceptación convencional como se aplica para la evaluación de BE sino que debería definirse caso por caso y describirse en el protocolo.

Cada país cuenta con su entidad de salud regulatoria y existen entidades internacionales que han generado guías para la evaluación de bioequivalencia, con la intención de entender y desarrollar de una manera más eficiente y con aplicaciones científicamente validas para la evaluación de BE. Resulta importante que si bien, en nuestro país no existe un apartado en la NOM-177-SSA1-1998 para la evaluación de estudios por farmacodinamia se haga referencia a guías internacionales, como la de la OMS, para el desarrollo de este tipo de estudios y así poder desarrollar un estudio más completo y ofrecer un resultado confiable.

5.3. Ejemplos de Estudios de Bioequivalencia

5.3.1. Acarbosa

La Acarbosa (Figura 7) es un inhibidor de la alfa-glucosidasa, es un pseudo tetrasacárido de origen microbiano.

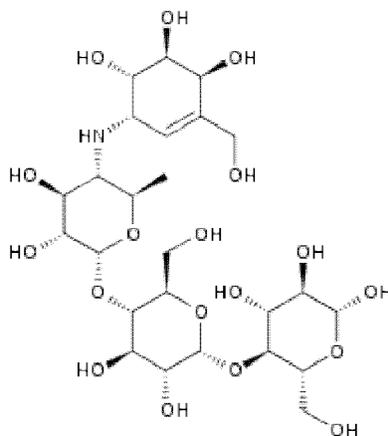


Figura 7. Acarbosa

La acarbosa ejerce su actividad en el tracto gastrointestinal, actúa como un inhibidor competitivo de la alfa-glucosidasa que está localizada en el borde de cepillo del intestino delgado. La alfa-glucosidasa es una enzima esencial para la degradación de disacáridos, polisacáridos y oligosacáridos en monosacáridos para que puedan absorberse²⁷. Esto da lugar a un retardo dependiente de la dosis en la absorción de los carbohidratos, por lo anterior, la glucosa llega con menor rapidez y de forma mas espaciada a la sangre, de esta forma, reduce y retarda la elevación posprandial de glucosa e insulina. La Acarbosa disminuye las concentraciones anormalmente altas de hemoglobina glicosilada; como resultado del balance en la absorción de glucosa en el intestino, las oscilaciones circadianas de la glucemia durante el día se reducen y los valores promedio de glucemia disminuyen²⁸. La biodisponibilidad de la acarbosa es 1 al 2%. Este porcentaje bajo

de biodisponibilidad sistémica de la sustancia inhibitoria es deseable, debido a que la acarbosa actúa localmente en el intestino. Por lo tanto la biodisponibilidad no tiene relevancia en el efecto terapéutico. Se elimina por la orina entre el 1 al 1.7% de la dosis administrada indicando su pobre absorción. Se elimina entre el 50 al 60% por las heces a las 96 horas^{27,28}.

La COFEPRIS cuenta con una guía²⁷ para la evaluación de BE de Acarbosa, en la que se menciona que debido a la pobre biodisponibilidad no es posible cuantificar los niveles plasmáticos y relacionarlos con el efecto farmacológico por lo que la prueba de bioequivalencia clásica no se aplica con este producto. Además de que no existe una prueba de disolución que permita ser utilizada adecuadamente con propósitos de intercambiabilidad.

En esta guía se proporciona el protocolo general que se debe seguir, incluye la selección de voluntarios sanos, el manejo de los medicamentos, y el desarrollo del estudio. Así como los parámetros farmacodinámicos a evaluar: glucosa e insulina en sangre.

Se establece un estudio prospectivo, longitudinal, doble ciego, de dosis única por periodo, con tres tratamientos, tres periodos (tres secuencias), cruzado, balanceado, con distribución al azar de las tres posibles secuencias, con un periodo de eliminación del fármaco (lavado) de 48 horas y un número de 24 voluntarios para obtener una potencia igual o mayor a 80%.

De igual modo menciona que se debe establecer la C_{max}, la T_{max}, y el área bajo la curva de cero a tiempo (ABC_{0-t}) de las dos formulaciones de Acarbosa, y que se deben comparar estadísticamente los parámetros obtenidos de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en un periodo de tiempo determinado después de una prueba de tolerancia a los alimentos (600 kilocalorías; 50% Carbohidratos, 30% Grasas y 20% Proteínas) para establecer o no su equivalencia.

Por otra parte, la guía de la FDA para Acarbosa²⁹ establece dos opciones para evaluar intercambiabilidad de acarbosa, la primera es por disolución, la cual se puede aplicar si el producto de prueba es cualitativamente y cuantitativamente el mismo que el producto de referencia con respecto a los ingredientes inactivos.

Pero si el producto de prueba no es cualitativamente ni cuantitativamente el mismo que el producto de referencia con respecto a los ingredientes inactivos, la intercambiabilidad debe ser establecida por la conducción de un estudio con parámetros farmacodinámicos. El parámetro más importante de la evaluación para acarbosa es el cambio de las concentraciones de glucosa en suero.

Se debe realizar un estudio piloto primero para determinar la dosis apropiada para realizar el estudio de Bioequivalencia. El estudio piloto es necesario por dos razones, para determinar (1) la dosis apropiada para el estudio de BE; y (2) el número de sujetos apropiados para proveer un adecuado poder estadístico para demostrar bioequivalencia en el estudio.

El diseño del estudio recomendado es aleatorizado, cruzado, balanceado de dos vías, con una semana de lavado. Y el parámetro farmacodinámico a evaluar es glucosa en sangre, el método bioanalítico en el estudio debe ser apropiadamente validado.

Se indica como determinar los niveles basales y como hacer la administración del medicamento. Si bien no se proporcionan tiempos de muestreo, se sugiere un muestreo intensivo durante la primera hora después de la administración. La FDA recomienda enviar el protocolo a evaluación antes de iniciar el estudio piloto y el estudio de bioequivalencia.

La evaluación de la bioequivalencia deberá ser basada en los niveles de glucosa en sangre después de la administración, con la sustracción de los niveles basales obtenidos del día anterior. Los parámetros considerados son: máxima reducción de la concentración de glucosa en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva efecto versus tiempo hasta las 4 horas $ABCE_{(0-4)}$.

Para establecer bioequivalencia entre el producto de prueba y de referencia, el intervalo de confianza de la relación prueba/referencia para el $ABCE_{(0-4)}$ y $C_{m\acute{a}x}$ deberá estar dentro de los límites de bioequivalencia de 0.8 a 1.25.

Las otras dosis se pueden exentar con prueba de disolución, si la formulación es similar respecto a la de la dosis probada.

5.3.2. Clopidogrel

El clopidogrel es un antiagregante plaquetario, derivado de la tienopiridina, su mecanismo de acción se basa en una inhibición selectiva e irreversible de la Agregación Plaquetaria (AP) por ADP al bloquear su receptor P2Y12³⁰.

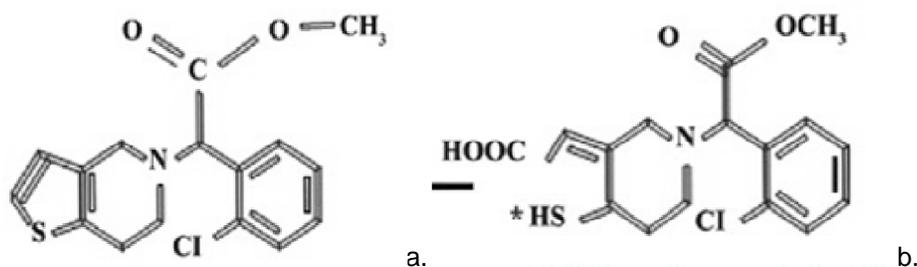


Figura 8. a) Clopidogrel , b) metabolito tiol activo

Clopidogrel es un profarmaco que requiere de su oxidación en el hígado por la vía citocromo P450 (CYP) a un metabolito tiol activo, Figura 8. Sin embargo, sólo el 15% al 20% del fármaco padre es metabolizado por la vía del citocromo, y este es principalmente hidrolizado por estereasas en un ácido carboxílico (SR26334), un metabolito inactivo, el cual representa el 85% de los compuestos clopidogrel-relacionados en circulación³¹. Tanto el compuesto original como el metabolito circulante principal se unen fuertemente a proteínas plasmáticas (98% y 94% respectivamente). Tras la administración de una dosis única de 75 mg/día, la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) tiene lugar al cabo de dos horas, mientras que tras dosis repetidas, el estado de equilibrio se alcanza entre los días tres y siete³⁰. La semivida de eliminación del metabolito principal es de ocho horas, ya que se elimina por glucuroconjugación, excretándose un 50% a través de la orina y un 46% en las heces.

El metabolito tiol activo es altamente inestable lo que lo hace difícil de medir. Por lo tanto, el estudio de BE de clopidogrel puede ser un estudio de farmacocinética o un estudio farmacodinámico. El estudio de BE por farmacocinética de clopidogrel se basa en la medición del compuesto padre. El estudio de BE por farmacodinámica se basa en la inhibición de la unión de ADP a sus receptores de membrana de plaquetas, P2Y12, lo que causa la agregación plaquetaria³².

Existen diferentes pruebas para evaluar la función plaquetaria y la acción de los antiagregantes, como son: tiempo de sangría, citometría de flujo, agregometría por transmisión de luz y tromboelastografía. De todas ellas la medición de la agregación mediante el estudio de agregometría por transmisión de luz constituye la prueba de elección para la evaluación de la función plaquetaria y de la terapia antiplaquetaria^{31,33}.

La medición de la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel usando agregometría ha sido el “estándar de oro” para la evaluación de su efecto, la cual consiste en la medida fotométrica del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) a medida que se efectúa la agregación plaquetaria.

Un punto importante es la selección de los sujetos y, en este caso establecer los criterios para los individuos que serán considerados como resistentes o no respondedores, para no ser considerados en el estudio.

Se definen como resistentes o no respondedores a aquellos con una diferencia $\leq 10\%$ en la agregación plaquetaria inducida por ADP, pre y post tratamiento con clopidogrel. Y se define como buena respuesta al clopidogrel una inhibición de la agregación plaquetaria mayor o igual del 25% con una concentración de ADP de $5\mu\text{M}$ o mayor o igual del 20% con una concentración de ADP de $20\mu\text{M}$ ³⁰.

Se puede decir que el método por el cual se evalúa BE de clopidogrel está unificado en cuanto al parámetro farmacodinámico medido, inhibición de la agregación plaquetaria por agregometría, el cual es la base farmacológica para la eficacia terapéutica de los antiagregantes plaquetarios. Lo que respecta al diseño del estudio existen diferencias, se han utilizado estudios cruzados y paralelos con diferentes dosis administradas y días de estudio. En los estudios analizados, el número de sujetos, así como la potencia del estudio no es mencionada, sin embargo Ramesh et. al.¹¹ hacen la recomendación de realizar el estudio con un número mayor a 20 sujetos. A continuación se presentan unos ejemplos de estudios de BE de clopidogrel.

Mijares et. al.³⁰ realizan un estudio cruzado con veinte voluntarios sanos. Todos recibieron el medicamento de prueba a una dosis de 75mg por día durante 15

días, luego de los cuales se les realizó de nuevo AP para evaluar los efectos del medicamento recibido. Seguido de un periodo de lavado de 30 días, los voluntarios reciben el medicamento de referencia bajo el mismo protocolo. Se utilizó ADP como agonista, en concentraciones de 4 μM y 10 μM .

Kim, et. al.³¹ reportaron un estudio de bioequivalencia de dos preparaciones de sales de clopidogrel, besilato y bisulfato. Se reporta la comparación de los perfiles tanto por farmacodinamia como por farmacocinética. Lo que respecta al estudio de bioequivalencia por farmacodinamia, se realiza un estudio multidosis, aleatorizado, abierto, cruzado, dos periodos, en voluntarios sanos hombres. A los sujetos se les administró tanto besilato de clopidogrel como bisulfato de clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg (día 1), seguida por dosis diarias de 75mg del día 2 al 6. Se tiene un periodo de 15 días de lavado. Se usó el dato de 43 voluntarios.

El máximo porcentaje de cambio ($E_{\text{máx}}$) y el tiempo para alcanzar $E_{\text{máx}}$ ($t_{E_{\text{máx}}}$) fueron estimadas directamente de la curva IAP *versus* tiempo. El área bajo la curva de tiempo-efecto ($ABCE_{0-144h}$) para la IAP por clopidogrel fue calculada de los datos de IAP *versus* tiempo, usando la regla de los trapezoides. Se realizaron pruebas de t, y donde un valor de $P < 0.05$ se consideraron diferencias estadísticamente significativas. Análisis de varianza de dos vías fueron usados para la evaluación del efecto de periodo, preparación y secuencia.

Müller y colaboradores³³ realizaron un estudio comparativo, cruzado, aleatorizado, en 20 voluntarios sanos. Los voluntarios recibieron una dosis diaria de 75mg durante 7 días continuos. Con un período de lavado de 7 días. Se midió la agregación plaquetaria al inicio de cada período y a los 7 días de tratamiento.

Ramesh y colaboradores³⁴ realizan un estudio de bioequivalencia de clopidogrel con un diseño abierto, aleatorizado, paralelo con veinte voluntarios hombres sanos. En el que se proporcionó una dosis inicial de 300mg (día 1) y dosis diarias de 75mg los siguientes seis días. La inhibición de la agregación plaquetaria, y el efecto en el tiempo de sangrado fueron usados como los criterios farmacodinámicos de evaluación. Las variables farmacodinámicos incluyen la

media del porcentaje del efecto máximo de inhibición de la agregación ($E_{m\acute{a}x}$), la media para alcanzar el efecto máximo ($t_{m\acute{a}x}$) y la media del área bajo la curva del efecto de 0 a 168 horas ($ABCE_{0-168}$). Análisis de varianza y prueba de t-student fue usada para evaluar diferencias estadísticamente significativas entre las 2 formulaciones.

De manera semejante a los parámetros evaluados en farmacocinética, los parámetros evaluados en bioequivalencia por farmacodinamia son área bajo la curva del efecto (ABCE) como el equivalente al ABC, el efecto máximo ($E_{m\acute{a}x}$) como análogo de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{E_{m\acute{a}x}}$ que al igual que $T_{C_{m\acute{a}x}}$ se determina pero no se incluye como un parámetro para determinar bioequivalencia. Y los criterios de aceptación de bioequivalencia que se han manejado son del 80-125% con un IC del 90%.

5.3.3. Medicamentos de Inhalación Oral de Acción Local

Hablar de medicamentos de inhalación oral representa todo un tema que debe ser abordado con mayor profundidad. Sin embargo, dado el alcance del presente trabajo, se aborda en específico a los medicamentos de inhalación oral de acción local; se muestra un panorama de lo que representa realizar BE de este tipo de medicamentos y se presenta como ejemplo salbutamol.

Existen tres tipos de generadores de aerosol para la administración de fármacos:

- Nebulizadores de pequeño volumen (NPV)
- Inhaladores de dosis medida (IDM), de los cuales se derivan los inhaladores de dosis media presurizados (IDMp)
- Inhaladores de polvo seco (IPS)

Destacando los Inhaladores de Polvo Seco (IPS) y los Inhaladores de Dosis Media Presurizados (IDMp). Ambos tipos de inhaladores son complejos ya que la dosis que se administra depende del diseño del dispositivo y su funcionamiento. IDMp libera la dosis al paciente en una manera balística y su desempeño depende de la

formulación y del dispositivo en si. Para los IDMp el proceso de generación del aerosol es dictado por la combinación de dispositivo-formulación³⁵.

El inhalador de dosis medida (IDM) está diseñado para proporcionar una dosis precisa (medida) de medicamento en una fina neblina para ser inhalado directamente en las vías aéreas. Sin embargo, la principal limitación de estos dispositivos es que existe dificultad para coordinar la activación y la inhalación³⁶. También existen aditamentos utilizados en los IDM denominados “cámaras o espaciadores” que permiten mejorar la administración, principalmente en niños y ancianos en los cuales se dificulta la coordinación de la respiración.

En contraste, los IPS no contienen propelentes y todos los dispositivos actuales son activados con la inspiración del paciente. El esfuerzo inspiratorio del paciente, tanto el flujo como el volumen, son los que proveen la energía para dispersar y entregar el fármaco en polvo. Todos los IPS tienen una resistencia intrínseca al flujo inspiratorio que difiere entre dispositivos³⁶. Por lo tanto, además de la formulación y las diferencias de diseño de dispositivos, es necesario tener en cuenta la posibilidad del impacto del diseño del dispositivo en la resistencia del flujo de aire.

Aunque la patente de Albuterol (Salbutamol) venció en 1989, el primer IDMp genérico conteniendo salbutamol no fue aprobado por la FDA hasta 1995. Esta tardanza fue motivada por la carencia de un método aceptable y válido para establecer la bioequivalencia del genérico con el innovador, Ventolin®³⁷. Como norma, la FDA acepta que la diferencia de promedios, para la cantidad de principio activo entregada a la biofase del receptor 2 debe estar contenida en un intervalo de confianza al 90% con rango de 0.67-1.5. No obstante, cuando se comparan las cantidades de principio activo liberadas desde un IPDM *in vitro*, la variación aceptada vuelve al rango 80-125%³⁸.

Para la mayoría de los medicamentos de administración oral que alcanzan su sitio(s) de acción a través de la circulación sistémica, su BE es demostrada basado en la concentración del fármaco en un fluido biológico relevante (ej. Plasma o sangre completa). Sin embargo, esta aplicación no es considerada

suficiente para establecer BE de medicamentos de inhalación oral de acción local, como los son los IPS³⁵.

Se ha manejado para la evaluación de bioequivalencia de medicamentos de inhalación una “Evidencia de Peso” (Figura 9), que considera una evaluación *in vitro* para la evaluación de la comparación de la ejecución del producto de prueba y referencia como una manera de evaluar el desempeño del dispositivo con el medicamento, estudios de farmacocinética para establecer equivalencia de exposición sistémica, y estudios farmacodinámicos para demostrar equivalencia en la acción local, esta aplicación ha sido utilizada para aprobar varios genéricos de salbutamol. La formulación y diseño del dispositivo también son tomadas en cuenta para asegurar bioequivalencia de estos productos^{35,39}.

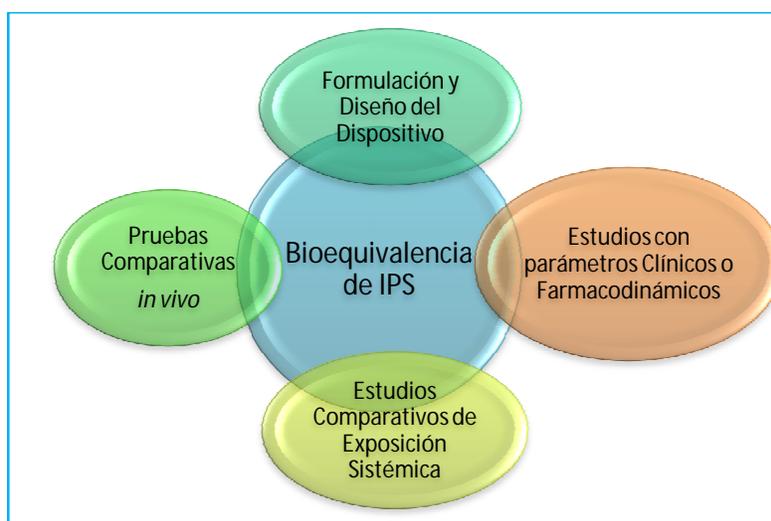


Figura 9. Aplicación de la Evidencia de peso para la establecer bioequivalencia de Inhaladores de Polvo Seco (IPS)

La emergente necesidad de establecer bioequivalencia de inhaladores ha creado la necesidad de desarrollar un preciso y económico método para evaluar su potencia y equivalencia, y cumplir con las regulaciones⁴⁰.

Aunque las comparaciones *in vitro* entre medicamentos de inhalación son útiles, estas no reflejan o no pueden predecir la liberación del fármaco *in vivo* en el sitio de acción. Los tres principales métodos *in vivo* actualmente disponibles para el estudio de bioequivalencia de medicamentos de inhalación son estudios de

deposición, estudios farmacocinéticos y estudios de eficacia farmacodinámica comparativa^{37,40}.

El diseño del estudio de bioequivalencia debe ser individualizado considerando las características del fármaco, si es de acción local o se requiere que llegue a la circulación sistémica para alcanzar el sitio de acción; así como del tipo de dispositivo para las pruebas de desempeño que se realizarán *in vitro*.

Si bien, aun no existe claridad en cuanto a cual es mejor método para la determinación de bioequivalencia en medicamentos de inhalación oral de acción local, se han organizado foros de debate^{39,41} en el que han participado la industria farmacéutica, la academia y diversos cuerpos regulatorios de países para tratar de entender y esclarecer los huecos respecto a las diversas pruebas tanto *in vivo* como *in vitro*. Por lo que es demandante que México a través de la Secretaría de Salud y de la COFEPRIS atienda a esta necesidad y que participe en este tipo de foros y sobre todo genere normas o guías para concebir estudios de BE más completos y que permitan obtener un resultado más confiable.

Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos publicó la Guía de los Requisitos para demostrar equivalencia terapéutica entre los medicamentos de inhalación, incluyendo los que se usan para el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En esta Guía⁴² se acepta comparar medicamentos de inhalación con pruebas *in vitro* con un impactador de cascada si cumplen con todos los siguientes criterios: El producto contiene la misma sustancia activa, la forma farmacéutica es idéntica, no debe haber diferencias cualitativas o cuantitativas en los excipientes que interfieran con el comportamiento del aerosol o que afecte la inhalación por el paciente, no debe haber diferencias cualitativas o cuantitativas en los excipientes que afecten la seguridad del medicamento, el depósito pulmonar tras la inhalación a través del dispositivo debe ser similar al del producto de referencia $\pm 15\%$, el volumen inhalado a través del inhalador debe ser suficiente para depositar la sustancia activa en los pulmones similar al medicamento de referencia $\pm 15\%$, debe liberar la misma cantidad de sustancia activa, debe tener una resistencia al

flujo similar $\pm 15\%$ y la dosis depositada es similar $\pm 15\%$. Si el producto no cumple con todos los puntos anteriores es necesario hacer estudios in vivo para determinar bioequivalencia.

El cumplir con todos estos requisitos resulta complicado, por lo que estudios de BE por farmacodinamia pueden resultar una alternativa más accesible.

5.3.3.1. Salbutamol

El salbutamol (Figura 10) es un agonista β_2 adrenérgico de efecto rápido utilizado para el alivio del broncoespasmo en padecimientos como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El salbutamol puede administrarse por inhalación para producir un efecto directo sobre el músculo liso de los bronquios.

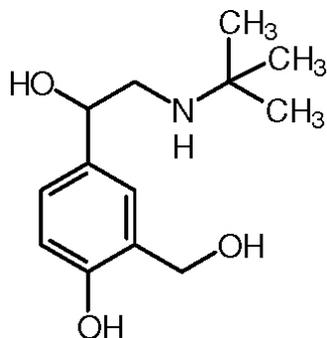


Figura 10. Salbutamol

Las guías actuales recomiendan el uso de una “dosis-escala” para la demostración de bioequivalencia de diferentes formulaciones de broncodilatadores inhalados, como lo es el salbutamol. Por consiguiente, el efecto de diferentes preparaciones de salbutamol es evaluada como el índice de la dosis de fármaco que producen un efecto igual (potencia relativa), en lugar de una simple comparación de la magnitud de las respuestas observadas seguido de la administración de diferentes preparaciones de salbutamol⁴³.

La FDA considera que dos formulaciones de inhaladores como bioequivalentes si el intervalo de confianza al 90% de la potencia relativa está entre 0.67 y 1.50⁴⁰.

Para evaluar la bioequivalencia de diferentes formulaciones de salbutamol, el bioensayo de Finney 2-por-2 línea paralela ha sido la “dosis-escala” más

ampliamente utilizada. El bioensayo involucra la administración de dos dosis de cada formulación a ser comparada y requiere que ciertos prerrequisitos sean satisfechos: una presencia de relación significativa entre dosis-respuesta, la ausencia de desviación del paralelismo de las curvas dosis-respuesta y la ausencia de una diferencia significativa entre las dos formulaciones han de ser probadas⁴³. Este método estadístico estima el número de actuaciones de el medicamento innovador (o de referencia) que podrían producir aproximadamente el mismo efecto que una actuación del genérico (prueba)³⁷.

Sin embargo, la FDA recomienda que la bioequivalencia de diferentes medicamentos de inhalación debe ser calculada usando un modelo matemático no-lineal, denominado modelo Emáx, también basado en una aplicación “dosis-escala”; que a diferencia del método de Finney, requiere de consideraciones estadísticas menores, y toma en cuenta la no linealidad de la relación dosis-respuesta. El modelo de Emáx es una expresión matemática no lineal que incluye el efecto basal, predice el efecto máximo y calcula DE_{50} ⁴³.

Aunque el método de Finney y el modelo de Emáx han sido utilizados en la evaluación de bioequivalencia de salbutamol, la concordancia entre estos no había sido evaluada hasta que Lavorini y colaboradores⁴³ realizan un estudio *post hoc* para evaluar la concordancia en los resultados cuando se evalúa BE con ambos métodos. De acuerdo con los resultados obtenidos, al menos bajo condiciones similares a las presentadas por ellos, ambos métodos pueden ser intercambiables para la evaluación de la potencia relativa, y en consecuencia, bioequivalencia de medicamentos de inhalación.

Dado que el método Emáx requiere de un menor número de supuestos estadísticos que el método de Finney, podría resultar más conveniente en la evaluación de BE de inhaladores además de que la FDA recomienda utilizar el método de Emáx.

Estudios clínicos de los efectos de β agonistas en sujetos con asma son necesarios para evaluar bioequivalencia de este tipo de medicamentos. Tales estudios dependen de la medición de una respuesta clínicamente relevante de

salbutamol, que refleje la cantidad relativa de fármaco liberada en el sitio de acción en los pulmones por el medicamento genérico y el innovador³⁷.

Los agonistas β_2 tienen dos distintos efectos farmacodinámicos de importancia clínica en el asma; broncodilatación, y broncoconstricción causada directamente por un agente como metacolina o indirectamente con agentes como histamina, ejercicio, frío o alergias⁴⁰. Sin embargo sólo en los estudios de broncodilatación se evalúa el efecto y la duración de éste en forma directa y no se necesita administrar un agente broncoconstrictor.

Para este tipo de estudios se usan mediciones de espirometría, donde los principales parámetros son:

- * Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1)
- * Capacidad Vital Forzada (FVC)
- * Velocidad de Flujo Espiratorio Máximo (PEFR).

El volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV1), que como otros parámetros de espirometría es afectado por la obstrucción de las vías aéreas, es generalmente aceptado como la medición más útil de la potencia de vías aéreas dado que es considerada como un parámetro repetible. La medición de la Velocidad de Flujo Espiratorio Máximo (PEFR) es una vía conveniente para monitorear los efectos del fármaco a largo plazo durante un estudio clínico. Y aunque el promedio de los cambios en FEV1 y PEFR son similares durante la broncoconstricción o broncodilatación, la variabilidad de PEFR es mayor⁴⁰.

Parte importante del diseño de estudios es determinar el efecto que se va a cuantificar, que tipo de agente se va a utilizar (en el caso de inducir broncoconstricción) y en este caso determinar las concentraciones a utilizar del agente para alcanzar los valores requeridos en la evaluación del efecto.

Otro concepto importante es la selección de los sujetos, en estudios realizados con pacientes asmáticos estos han sido definidos de acuerdo con la Sociedad Americana Torácica^{37,40}, y se establecen valores a parámetros de espirometría,

como FEV1 en un rango de 60-90% del valor teórico y FEV1/FVC <70%, además de poder ejecutar espirometría de manera reproducible.

Cálculos del poder estadístico indican que 18 pacientes son requeridos para una potencia estadística de $\geq 80\%$, que permite detectar una diferencia entre tratamientos del 15% en FEV1, a un nivel de 5% de significancia⁴³. Ya que si el estudio es incapaz de distinguir diferentes dosis del inhalador de referencia, este no se puede esperar detectar de manera confiable una diferencia en la dosis suministrada por los inhaladores de prueba y de referencia.

Stewart et.al.³⁷ realizaron un estudio de bioequivalencia de salbutamol en inhaladores de dosis medida usando un bioensayo de broncoconstricción con histamina. El diseño del estudio para evaluar la potencia relativa fue aleatorizado, doble ciego, balanceado, cruzado con 4 días de estudio, en el que participaron 24 sujetos no fumadores con asma.

Se evaluaron dos dosis de cada medicamento, una y cuatro actuaciones (90 y 360mg, respectivamente); como respuesta farmacodinámica medida fue la inhibición de broncoespasmo inducido por histamina (se administra una dosis de histamina para causar una disminución del 20% en FEV1, PC20), y el procedimiento estadístico de bioensayo de Finney 2x2 para estimar la potencia relativa del genérico respecto al innovador.

Frayh y colaboradores⁴⁰ realizaron un estudio de bioequivalencia de salbutamol para inhaladores de dosis media. El estudio correspondió a un estudio clínico de fase 4, realizado en 5 centros en tres ciudades del Medio Oriente, en el cual 89 pacientes completaron el estudio, el diseño del estudio fue abierto, aleatorizado, cruzado con 4 secuencias, con 4 tratamientos y con duración de 4 días.

Las variables para determinar equivalencia clínica fueron el IC 90% para el área bajo la curva del efecto (ABCE) en FEV1 medido a intervalos de 15min versus tiempo del estado basal a una hora (AUCE_{0-1h}), y el efecto durante una hora sobre PEFr y 6 horas respecto al estado basal (ABCE_{0-6h}), así como el porcentaje del cambio máximo de FEV1 y PEFr de la línea base.

Ellos no encontraron diferencias entre Ventolin® (referencia) y Butalin (prueba) concerniente al promedio de los datos Log transformados de FEV1 y PEFr. Los intervalos de confianza de cada uno se encontraron dentro del rango aceptado por la FDA.

Al poner nuestra mirada en la regulación de México encontramos que actualmente, en el marco del Programa de Genéricos de la Secretaría de Salud de México, para determinar intercambiabilidad de medicamentos se solicitan diferentes pruebas, dependiendo de la clasificación de éstos: a los medicamentos C se les solicita prueba de bioequivalencia; a los medicamentos B, se les solicita prueba de disolución; y a los medicamentos A, no se les solicitan requisitos especiales diferentes a los estudios farmacopeicos, es decir pruebas de calidad y que cumplan con las Buenas Prácticas de Fabricación.

Dentro de los medicamentos de clasificación A se encuentran los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y los medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostrada estadísticamente igual al del innovador⁴⁴.

El salbutamol se clasifica como medicamento A y sólo se le pide como requisito especial que demuestre tamaño de partícula equivalente con el medicamento de referencia.

Como se ha mencionado antes, la evaluación de BE de medicamentos de inhalación representa algo más complejo que una simple evaluación de bioequivalencia “convencional”, ya que se hacen necesarias un conjunto de pruebas *in vivo* e *in vitro* que permitan asegurar que tanto la formulación como el dispositivo, en conjunto, tienen un efecto terapéutico equivalente del genérico con respecto al innovador (referencia).

La intercambiabilidad de los medicamentos inhalados debe determinarse a través de estudios de bioequivalencia, ya que hay muchos factores que influyen para que se produzca el efecto (sistema generador del aerosol, excipientes, tamaño de partícula, uso de espaciadores y aerocámaras, técnica de inhalación, etc.). Estudios clínicos de farmacodinamia son considerados la herramienta más útil en

la evaluación de bioequivalencia de diferentes medicamentos de inhalación o diferentes dispositivos de inhalación.

No debe de olvidarse que la finalidad de un medicamento genérico es disminuir costos en el tratamiento sin comprometer la salud del paciente, es decir, que el medicamento genérico resulta equivalente en seguridad y eficacia al medicamento de marca.

5.4. Nuevos métricos

Actualmente, la cuantificación de bioequivalencia está basada en diferencias en la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) y diferencias en el área bajo la curva concentración-plasma extrapolado a infinito (ABC_{∞}), sin embargo ninguno de estos métricos compara las formas de los dos perfiles.

Mientras que ABC_{∞} exhibe propiedades favorables como un métrico de cantidad, $C_{m\acute{a}x}$ ha sido criticada como un métrico de velocidad, $C_{m\acute{a}x}$ es vista como un métrico que refleja cantidad. Esto basado en que biodisponibilidad es la cantidad y la velocidad de fármaco que es absorbido de un medicamento y se vuelve disponible en el sitio de acción del fármaco; lo que resulta en la doble evaluación de la cantidad, con $C_{m\acute{a}x}$ como el métrico más variable⁴⁵.

Para bioequivalencia promedio, una aplicación direccionada a las limitaciones de $C_{m\acute{a}x}$ es el uso de un métrico alternativo para velocidad. $C_{m\acute{a}x}/ABC$ y ABC parcial se han examinado como métricos de velocidad, pero han emergido opiniones opuestas⁴⁵.

Dado que la eficacia puede depender de la que cantidad en que el fármaco es absorbido de la formulación y cuan rápido el fármaco es absorbido, esto ha derivado en dos términos claves de BA, velocidad y cantidad de absorción. quede esta manera, la prueba de bioequivalencia está basada en la suposición de que el efecto terapéutico de un fármaco esta en función de la concentración del principio activo o fracción activa en la circulación sistémica.

Un termino que ha sido sugerido es el de “exposición” más que “cantidad y velocidad de absorción”.

En un esfuerzo por identificar métricos potenciales de “exposición” han sugerido nuevos métricos denominados comparación directa de curva (DCC). Una aplicación de DCC utiliza todos los datos de la curva, compara perfiles entre puntos del mismo tiempo, y provee una sola evaluación. Polli y McLean⁴⁵ proponen 4 nuevos métricos DCC denominados $\rho, \rho_m, \bar{\delta}_a, \bar{\delta}_s$.

Vangelis Karalis y Panos Macheras⁴⁶ realizaron un estudio para evaluar la utilidad de las consideraciones farmacodinámicas en estudios de FC/FD en la evaluación de BE. Ellos proponen tres nuevos métricos tanto para datos de farmacodinamia ($MARD_{PD}, MARD_{PDW1}, MARD_{PDW2}$), como para datos de farmacocinética ($MARD, MARD_{W1}, MARD_{W2}$). $MARD_{PD}$ expresa el valor de la media absoluta de la diferencia relativa entre las curvas efecto-tiempo de las dos formulaciones, de este término surgen correcciones (ponderaciones) para aumentar su sensibilidad, $MARD_{PDW1}, MARD_{PDW2}$. De manera análoga surgen los métricos para las curvas de concentración-efecto en farmacocinética. Estos nuevos métricos permiten hacer una evaluación de BE de una forma más estricta que pueda disminuir el riesgo de declarar inapropiadamente BE.

En principio, la medición de un efecto de un proceso fisiológico como una función del tiempo después de la administración de los diferentes productos puede servir como una base para la evaluación de bioequivalencia. Esto es nombrado como prueba de bioequivalencia farmacodinamica la cual requiere de la comparación de perfiles de efecto-tiempo. Para la mayoría de los fármacos, sin embargo, los datos de efectos podrían ser de hecho, imprecisos, no cuantificables y/o menos relevantes que los datos de concentración. Estudios por farmacocinética, en general, son menos variables que estudios por farmacodinamia. Otra alternativa esta relacionada con consideraciones FC/FD y tratar de desarrollar relaciones concentracion-efecto.

6. Conclusión

Se realizó una investigación bibliográfica en torno a los ensayos farmacodinámicos para determinar Intercambiabilidad Genérica, y como resultado de dicha búsqueda se reporta en este trabajo las situaciones en donde se aconseja aplicar éste tipo de estudios, la legislación vigente nacional e internacional y ejemplos representativos sobre este tópico.

Como se plantea en el desarrollo de la investigación, aún existen carencias en el conocimiento de la aplicación de este tipo de ensayos y si bien la regulación en México no está establecida, existen guías internacionales como la de la OMS que proporcionan las bases para el desarrollo de este tipo de estudios.

7. Glosario

Agonista, ligando que, al unirse a los receptores, altera la proporción de los que se encuentran en estado activado, lo que se traduce en una respuesta biológica.¹⁰

Agonista completo, Agonista que, en un tejido dado y en condiciones determinadas, puede desencadenar un efecto máximo.¹⁰

Agonista parcial, Agonista que, en un tejido dado y en condiciones determinadas, no puede desencadenar un efecto tan grande como el de un agonista completo, aún cuando se utilice en concentraciones elevadas.¹⁰

Antagonista, fármaco que reduce la acción de otro, generalmente un agonista.¹⁰

Biodisponibilidad, a la proporción del fármaco inalterado o su metabolito activo que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.¹⁸

Bioequivalencia. la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o la fracción activa de equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente.⁶

Dosis efectiva media o 50, dosis requerida de un fármaco para producir el 50% del efecto máximo de ese compuesto.¹⁴

Farmacodinamia, refiere a la relación entre la concentración de fármaco en el sitio de acción (receptor) y la respuesta farmacológica, incluyendo efectos bioquímicos y fisiológicos que influyen en la interacción del fármaco con el receptor, interacción que resulta en una respuesta farmacológica o una respuesta tóxica⁸

Medicamento de prueba, al medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de

manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.¹⁸

Medicamento innovador, a aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.¹⁸

Medicamento de referencia, de acuerdo con la NOM-177-SSA1-1998, al medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:

Medicamento innovador. En caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen: 1) Producto cuya bioequivalencia esté determinada. 2) Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad. 3) Producto con una correlación *in vitro* - *in vivo* establecida.¹⁸

Receptor, macromolécula celular implicada directa y específicamente en la señalización química que se produce tanto entre células como dentro de la célula.¹⁰

Taquifilaxia, Disminución rápida de la respuesta a un fármaco después de su administración.¹⁴

8. Bibliografía

- [1] Midha ,Kamal K. and McKay, Gordon. *Bioequivalence; Its History, Practice, and Future*. The AAPS Journal 2009; 11(4): 664-670
- [2] Milenio. Negocios. México • Mario Maldonado 2010-03-25 consultado en línea <http://impreso.milenio.com/node/8740536> 09agosto2011
- [3] Diario el Universal disponible en línea en <http://www.eluniversal.com.mx/notas/807071.html> Consultado martes 08 de noviembre de 2011
- [4] Mastan S., Latha T.B., Ajay S. *The basic regulatory considerations and prospects for conducting bioavailability/bioequivalence (BA/BE) studies – an overview*. Comparative Effectiveness Research 2011; 2011(1): 1–25
- [5] Code of Federal Regulations. Title 21, Part 320 Volume 5. Revised as of April 1, 2010. Consultado en línea diciembre de 2011
www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=320
- [6] *Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations*. Food and Drug Administration. March 2003
- [7] Lionberger, Robert A. *FDA Critical Path Initiatives: Opportunities for Generic Drug Development*. The AAPS Journal 2008; 10(1): 103-109
- [8] Shargel L., Wu-pong S., Yu A.B. (2005). *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 5th edition. McGraw-Hill. USA pp:593-609
- [9] Hernández Ma. A., Rathinavelu. Appu. (2006). *Basic Pharmacology Understanding Drug Actions an Reactions..* Taylor & Francis. USA. Pp. 189-202
- [10] Lorenzo P., Moreno A., Leza J.C., Lizosoain I., Moro M.A. (2004). *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*. 17^a ed. Medica Panamericana, Madrid, España. pp: 59-63
- [11] Fogue, T., Colburn, W. (1991). Pharmacodynamic models in Bioequivalence. *Pharmaceutical Bioequivalence*. Dighe S. (Eds). Pp. 301-343

- [12] Donald J. Birkett. (2005). *Farmacocinética Fácil*. McGraw-Hill Interamericana de España. España. Pp.108-120
- [13] Yates, James W.T. *Mathematical properties and parameter estimation for transit compartment pharmacodynamic models*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2008;34: 104-109.
- [14] Katzung, B.G., Masters S.B., Trevor A. (2010). *Farmacología Básica y Clínica*. 11^a ed.. Mc Graw-Hill. pp. 15-35
- [15] Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. 2006. *Goodman & Gilman's. The pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edition. USA. Pp.125-127
- [16] Chen M.L., Shah V., Patnaik R.,et. al. *Commentary. Bioavailability and Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview*. Pharmaceutical Research 2001, 18(12): 1645-1650
- [17] Girgis Suzette, Pai Sudhakar M., Girgis Ihab G. and Batra Vijay K. *Pharmacodynamic Parameter Estimation: Population Size Versus Number of Samples*. The AAPS Journal 2005; 7 (2): E461-E466
- [18] *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas*. Consultado en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html>
- [19] Proyecto Norma Oficial Mexicana Nom-177-SSA1-2008, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas (Modifica a la NOM-177-SSA1-1998, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de mayo de 1999).
- [20] Guideline on the Investigation of Bioequivalence. European Medicines Agency, London 24 July 2008.
- [21] Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. Global GMP Harmonization by Japan. December 2006 .www.nihs.go.jp/drug/be-guide%28e%29/be2006e.pdf
- [22] Biostudies. Medicines Control Council. Republic of South Africa. June 2007

[23] Guidelines on Bioavailability and Bioequivalence. First Edition, June 2009. Ministry of Health, Republic of Botswana.

[24] WHO Expert Committee on specifications for Pharmaceutical preparations. Fortieth Report. Geneva 2006.

[25] Draft Guidance Document. Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects. Health Canada 2009.

[26] Guidelines for Bioavailability and Bioequivalence Studies. Central Drug Standard Control Organization, India 2005.

[27] Estudio comparativo de equivalencia farmacodinámica de dos presentaciones de acarbosa.

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Acarbosa.docx> consultado el 23 de noviembre de 2011

[28] IPP acarbosa disponible en <http://www.libreriamedica8a.com/productos/991.htm> consultado el 3 de enero de 2012

[29] Draft Guidance on Acarbose. Food & Drug Administration July 2009. Disponible en [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceInformation/Guidances RegulatoryIn/UCM170242.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceInformation/Guidances/RegulatoryIn/UCM170242.pdf)

[30] Mijares M., Gómez M., Quijada A., Borges R., Ruiz-Sáez A. *Eficacia comparativa de dos presentaciones de clopidogrel en la inhibición de la agregación plaquetaria*. AVFT 2008; 27(1): 86-89

[31] Kim SD., Kang W., Lee H.W., Park D.J., et.al. *Bioequivalence and Tolerability of Two Clopidogrel Salt Preparations, Besylate and Bisulfate: A Randomized, Open-Label, Crossover Study in Healthy Korean Male Subjects*. Clinical Therapeutics 2009; 31(4): 793-802

[32] Setiawati, Arini. *The importance of bioequivalence study: focus on clopidogrel*. Med J Indones 2011; 20(2):149-53

[33] Müller A., Octavio J; González Y. M.; Contreras J.; Méndez G.; Portillo M.; Valero Z. *Ensayo clínico sobre la bioequivalencia clínica de una dosis de CLOPIDOGREL LETI CRAVID® (CLOP-L) 75 mg. comprimidos frente a CLOPIDOGREL SANOFI PLAVIX® (CLOP-S) 75 mg. tabletas administradas en*

una dosis diaria por 7 días en voluntarios sanos. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2010; 29 (1): 15-19

[34] Rao TR, Usha PR, Naidu MU, et al. *Bioequivalence and tolerability study of two brands of clopidogrel tablets, using inhibition of platelet aggregation and pharmacodynamic measures. Curr Ther Res Clin Exp.* 2003; 64(9):685–696.

[35] Lawrence Lee Sau, Wallace P. Adams, Bing V. Li, Dale P. Conner, Badrul A. Chowdhury, and Lawrence X. Yu. *In Vitro Considerations to Support Bioequivalence of Locally Acting Drugs in Dry Powder Inhalers for Lung Diseases.* The AAPS Journal 2009; 11(3): 414-423.

[36] Hess, Dean R., Myers Timothy y Rau, Joseph L. *Una guía de dispositivos para aerosolterapia.* Disponible en línea en http://www.irccouncil.org/newsite/members/aerosol_delivery_es.pdf, revisado 19 de enero de 2012

[37] Barbara A, Stewart MD, Richard C, et al. *Demonstration of In vivo Bioequivalence of generic albuterol metered dose inhaler to Ventolin®.* Chest 2000; 117(3): 714-721.

[38] Bustamante V. Rodrigo, Gaete G. Leonardo. *Factores determinantes de la calidad de los inhaladores presurizados de dosis medida.* Neumología Pediátrica. ISSN 0718-3321 disponible en <http://www.neumologia-pediatria.cl> , revisado 19 de enero de 2012

[39] O`Connor D, Adams WP, Chen ML, et.al. *Role of Pharmacokinetics in Establishing Bioequivalence for Orally Inhaled Drug Products: Workshop Summary Report.* JAMP 2011; 24(3): 119-135

[40] Frayeh A, Abba A, Iskandarani A, et al. *Establishing Therapeutic Bioequivalence of a Generic Salbutamol (Butalin®) Metered Dose Inhaler to Ventoli®.* Biomedical Research 2008; 19 (1): 61-68

[41] Adams W.P., Ahrens R.C., Chen M.L., et al. *Demonstrating Bioequivalence of Locally Acting Orally Inhaled Drug Products (OIPs): Workshop Summary Report.* JAMP 2010; 23 (1): 1-29

[42] Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and

chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. European Medicines Agency, London 2009.

[43] Lavorini F., Geri P., Camiciottoli G., Pistolesi M., Fontana G.A. *Agreement between two methods for assessing bioequivalence of inhaled salbutamol*. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2008;21: 380–384

[44] Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 11 de Febrero de 2005.

[45] Polli James E. and McLean Angus M.. *Novel Direct Curve Comparison Metrics for Bioequivalence*. Pharmaceutical Research 2001; 18 (6):734-741

[46] Karalis Vangelis, Macheras Panos. *Pharmacodynamic considerations in bioequivalence assessment: comparison of novel and existing metrics*. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2003; 19:45-56