

CONCEPTOS BÁSICOS Y ALCANCES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Dr. Med. Vet. Enrique A. Formentini
Profesor Adjunto Cátedra de Farmacología
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional del Litoral
Miembro del Comité Académico Salud Animal de AUGM
Email: eforment@fcv.unl.edu.ar

Resumen

Los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia están estrechamente relacionados con la industria farmacéutica y más concretamente con el desarrollo de las formas farmacéuticas, ya que la cantidad y la velocidad con el que un fármaco ingresará a la circulación general para poder ejercer su acción, dependerá en gran medida del grado y la velocidad con que el fármaco se libere de la forma farmacéutica y esté disponible para ser absorbido. La relación existente entre las concentraciones y la permanencia de un fármaco en plasma y el grado y la duración de su actividad farmacológica, permiten inferir que si dos formulaciones administradas a idéntica dosis, originan perfiles de concentraciones plasmáticas similares dentro de límites preestablecidos, también serán similares sus efectos en lo referente a eficacia y seguridad. En este artículo se describen los conceptos básicos de biodisponibilidad y bioequivalencia y los alcances de estos estudios en el área clínica y el área de desarrollo farmacéutico. A fin de facilitar la comprensión del artículo, al final del mismo se incluye un anexo con un glosario de los términos utilizados para facilitar la comprensión del mismo.

Índice

- **Introducción**
- **Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia**
- **Concepto de biodisponibilidad**
- **Cuantificación de la cantidad de fármaco absorbido**
- **Cuantificación de la velocidad de absorción**
- **Biodisponibilidad absoluta**
- **Biodisponibilidad relativa**
- **Relación entre biodisponibilidad y bioequivalencia**
- **Concepto de bioequivalencia**
- **Derivaciones de un estudio de bioequivalencia**
- **Test de disolución *in vitro***
- **Conclusiones**
- **Anexo**
- **Referencias bibliográficas**

Introducción

Los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia están relacionados estrechamente al desarrollo farmacéutico y particularmente a los procedimientos farmacotécnicos, es decir los procesos de fabricación de las formas farmacéuticas. Se asume que para que un fármaco luego de su administración pueda ejercer su acción, éste debe en primer lugar, “liberarse” de la forma farmacéutica, siendo este el paso previo y necesario para su posterior ingreso a la circulación general, y a partir de allí llegar al sitio de acción y ejercer su efecto ^[6-11].

Dado que distintas formas farmacéuticas pueden presentar diferentes performances en lo que respecta a la cantidad y a la velocidad de liberación del fármaco, por lo tanto podemos considerar que dentro de los procesos farmacocinéticos; liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción conocidos con la sigla LADME, el proceso de liberación es el factor limitante y determinante del fármaco que quedará “disponible” para su posterior ingreso al organismo (Figura 1).



Figura 1. Se presentan en forma secuencial los procesos farmacocinéticos responsables de la disposición de un fármaco en el organismo; liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME). La liberación es el único proceso dependiente de la formulación farmacéutica y constituye el factor limitante y determinante del proceso de absorción.

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia

Una vez que el fármaco ingresó a la circulación general, éste se distribuye en todos los fluidos y tejidos del organismo hasta llegar al sitio adonde va a ejercer su acción. En este sitio el fármaco interactúa con estructuras específicas llamadas receptores y el resultado de esta interacción será la respuesta farmacológica que se obtendrá ^[11-12].

De manera que para que un fármaco ejerza su acción, primero debe ingresar a la circulación general, e inversamente si un fármaco no ha ingresado a la circulación general no puede ejercer su actividad.

Al asumir la existencia de una relación entre la cantidad del fármaco en el sitio de acción y la magnitud de su efecto farmacológico, entonces podremos inferir que existe una concordancia entre las concentraciones del fármaco en plasma y la magnitud del efecto farmacológico ^[11].

En la mayoría de los casos, el efecto farmacológico fluctuará en función de la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas que se producen como consecuencia de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (Figura 2).



Figura 2. Esquema que muestra la relación entre los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren entre la administración de la dosis de un fármaco y la respuesta clínica obtenida.

El primer paso para comprender el concepto de biodisponibilidad es entender que la cantidad y la velocidad de ingreso del fármaco al organismo y el tiempo de permanencia en este se relacionan con la magnitud y la duración de su efecto farmacológico.

Concepto de biodisponibilidad

Se entiende por biodisponibilidad a la cantidad y la velocidad con la cuales un fármaco ingresa al organismo (se absorbe) y llega a estar disponible en el sitio de acción. Como el sitio de acción no siempre está bien definido y la mayoría de las veces es de difícil acceso, entonces se acepta que el término biodisponibilidad hace referencia a la cantidad y la velocidad a la cual un fármaco es liberado de su forma farmacéutica se absorbe y llega a estar disponible en la circulación general ^[6-11-12].

El concepto de biodisponibilidad lleva implícitos varios supuestos; (i) en primer lugar se asumen dos componentes que son la cantidad de fármaco absorbido y la velocidad de absorción de éste, (ii) segundo, al asumir que un proceso de absorción es operativo, al hablar de biodisponibilidad se hace referencia a la administración de formas farmacéuticas por vías extravasculares, (ii) cuando una forma farmacéutica se administra por vía extravascular, existe siempre la posibilidad que una fracción de la dosis de fármaco administrada no ingrese a la circulación general y (iii) que la velocidad de ingreso a la circulación general puede diferir de una formulación a otra o de una vía de administración a otra.

Cuantificación de la cantidad de fármaco absorbido

La medida de la cantidad de fármaco absorbido se estima con los datos experimentales de los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo y a partir de éstos se calcula el área bajo la curva de concentración plasmática (ABC). Este parámetro farmacocinético es un valor numérico calculado por integración de las concentraciones plasmática comprendidas desde el tiempo de la administración del fármaco (t_0) hasta el al infinito ($ABC_{0-\infty}$). La utilidad de este parámetro reside en que en los sistemas farmacocinéticos lineales, el valor del ABC se incrementa en forma directamente proporcional a la dosis administrada ^[6-9-11-12] (Figura 3).

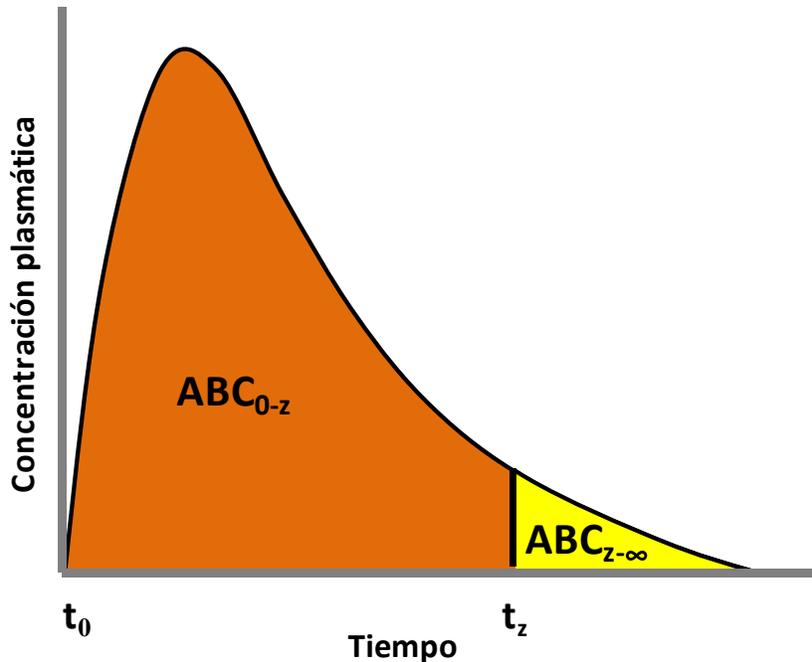


Figura 3. Perfil de concentración plasmática en función del tiempo de un fármaco administrado por vía extravascular en el que se muestra el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo, estimada desde tiempo cero (t_0) hasta el tiempo de la última concentración plasmática cuantificable (t_z) (ABC_{0-z}). En amarillo se muestra el área bajo la curva estimada desde t_z extrapolada al infinito ($ABC_{z-\infty}$). El área bajo la curva total ($ABC_{0-\infty}$) es la suma de las dos áreas anteriormente mencionadas.

Cuantificación de la velocidad de absorción

Desde un punto de vista clínico, no solo es importante la cantidad de fármaco absorbido sino también la velocidad a la cual la absorción o el ingreso a la circulación general ocurren. Una rápida absorción puede ser beneficiosa en caso de drogas cuya eficacia dependa de concentraciones elevadas y alcanzadas rápidamente, o podría ser perjudicial si estas concentraciones alcanzan niveles tóxicos. Inversamente, una velocidad de absorción más lenta garantizaría concentraciones plasmáticas más sostenidas en el tiempo y prolongarían el efecto del fármaco, o en el caso de una absorción muy lenta, la curva de concentración plasmática sería tan plana que las concentraciones obtenidas nunca podrían alcanzar un nivel efectivo mínimo ^[11-12] (Figura 4).

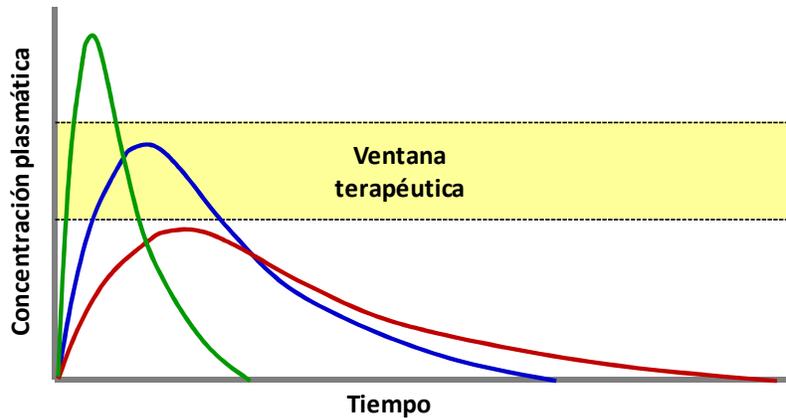


Figura 4. Perfiles de concentración plasmática en función del tiempo obtenidos tras la administración por vía extravascular de un fármaco a la misma dosis pero con tres formulaciones farmacéuticas distintas. La franja amarilla horizontal representa la ventana terapéutica comprendida entre la concentración plasmática mínima efectiva y la concentración plasmática mínima tóxica. Una formulación presentó una absorción muy rápida alcanzando concentraciones tóxicas (perfil verde), otra presentó una absorción tan lenta que nunca pudo lograr concentraciones para obtener un efecto clínico observable (perfil rojo) y solo una formulación presentó una velocidad de absorción adecuada para lograr concentraciones que permitieron obtener el efecto clínico deseado.

Son dos las variables farmacocinéticas que se emplean para evaluar de manera indirecta la velocidad de absorción; la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el tiempo observado al cual esta se alcanza (T_{max})^[1-2-3-4-6-10], tal como se muestra en la figura 5.

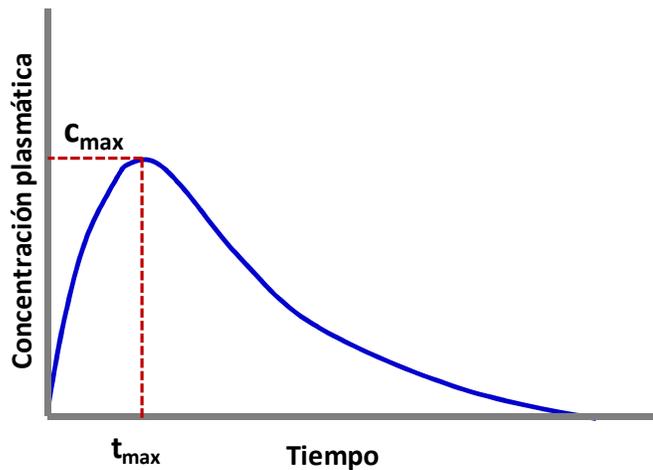


Figura 5. Perfil de concentración plasmática en función del tiempo de un fármaco administrado por vía extravascular en el que se muestran las variables farmacocinéticas utilizadas para cuantificar la velocidad de absorción; la concentración plasmática máxima (C_{max}) y tiempo al cual esta se alcanza (T_{max}).

El empleo de estas dos variables se fundamenta en el hecho que la C_{max} se observa en el momento en el que la velocidad de ingreso de la droga a la circulación general es igual a la velocidad de eliminación de la misma. Esto indica que el proceso de absorción está próximo a finalizar, por lo tanto el T_{max} es una medida indirecta y aproximada de la duración del proceso de absorción y su valor es indirectamente proporcional a la velocidad a la cual se produce la misma ^[6].

Siendo que el proceso de absorción está determinado por las características de la formulación farmacéutica utilizada y por la velocidad de liberación del fármaco desde la misma, y dado que distintas formulaciones pueden presentar para un mismo fármaco diferentes cantidades y velocidades de absorción, entonces la biodisponibilidad se estima para evaluar la performance de las formulaciones farmacéuticas. La biodisponibilidad de un fármaco asociada a una formulación farmacéutica se puede cuantificar de manera absoluta o relativa ^[11].

Biodisponibilidad absoluta

El término “biodisponibilidad absoluta” de una formulación farmacéutica se refiere la fracción o porcentaje de la cantidad de fármaco (desde 0 al 100%) que ingresa a la circulación general tras la administración de una dosis por vía extravascular. Este concepto se basa en asumir que tras la administración de la misma dosis por vía intravascular, la totalidad o el 100% de del fármaco ingresa a la circulación general ^[11]. La estimación de la biodisponibilidad absoluta expresada en porcentaje de la dosis absorbida tras una administración extravascular se realiza según la ecuación 1.

$$\text{Biodisponibilidad absoluta (\%)} = (X_{ev}/X_{iv}) \times 100 \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde X_{ev} y X_{iv} son las cantidades de fármaco presente en plasma tras una administración extravascular e intravascular respectivamente.

Biodisponibilidad relativa

El término “biodisponibilidad relativa” entre dos formulaciones farmacéuticas una denominada test (T) y otra denominada de referencia (R), se refiere a la fracción o porcentaje de la cantidad de fármaco (desde 0 al 100%) que ingresa a la circulación general tras la administración extravascular de una dosis de la formulación T respecto de la misma dosis administrada por vía extravascular con la formulación R. En este caso, se dice que la fracción biodisponible es relativa porque es estimada sin hacer referencia a una administración intravascular ^[11]. La estimación de la biodisponibilidad relativa expresada en porcentaje de la dosis absorbida se realiza según la ecuación 2.

$$\text{Biodisponibilidad relativa de T (\%)} = (X_T/X_R) \times 100 \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde X_T y X_R son las cantidades de fármaco presente en plasma tras la administración por vía extravascular de una misma dosis de las formulaciones T y R respectivamente.

Relación entre biodisponibilidad y bioequivalencia

En los ensayos de biodisponibilidad, los factores de interés primario en estudio son el efecto de la fisiología del individuo (edad, sexo, raza, alimento..), o la posible patología del mismo (enfermedad, severidad de la misma..) sobre el comportamiento farmacocinético y la performance de la formulación en estudio.

Por el contrario, un estudio de bioequivalencia es un estudio de biodisponibilidad relativa realizado bajo condiciones muy controladas, cuyo objetivo es el de demostrar la equivalencia terapéutica de dos formulaciones (Test y Referencia) o dos vías de administración de una misma formulación, donde los individuos se comportan a la manera de tubos de ensayo para realizar un control de calidad *in vivo* de diferentes formulaciones ^[6-11].

Concepto de bioequivalencia

Dos productos medicinales conteniendo el mismo fármaco son considerados bioequivalentes si siendo éstos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades relativas (cantidad de droga absorbida y velocidad de absorción) luego de ser administradas a la misma dosis equimolar son similares dentro de límites predefinidos, por lo que los perfiles de concentración resultantes serán muy similares ^[4-6-8-11]. Esto garantiza que con la formulación Test el fármaco presentará similares comportamientos *in vivo* que los obtenidos con la formulación de Referencia en términos de eficacia y seguridad (Figura 6).

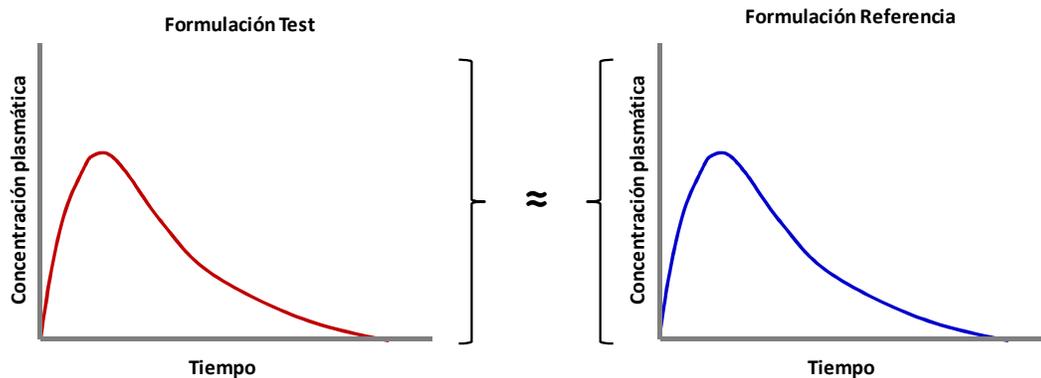


Figura 6. Representación esquemática del fundamento de un estudio para demostrar bioequivalencia entre una formulación Test (T) y una formulación de Referencia (R). Si ambas formulaciones son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades (velocidad y cantidad absorbida del principio activo) luego de su administración a la misma dosis molar son similares dentro de límites pre-establecidos, se obtendrán perfiles de concentración plasmática muy similares, por lo que se asume que sus efectos en lo que respecta a eficacia y seguridad son los mismos.

Derivaciones de un estudio de bioequivalencia

Cuando se ha demostrado bioequivalencia entre una formulación Test y una formulación de Referencia, entonces se asume que siendo sus biodisponibilidades similares dentro de límites precisos (perfiles plasmáticos que pueden superponerse), la eficacia y seguridad de la

formulación Test serán similares a la del producto de Referencia, por lo tanto el producto Test puede ser considerado equivalente terapéutico del producto de Referencia ^[6-10-11].

De esta manera un estudio de bioequivalencia es una alternativa para demostrar equivalencia terapéutica entre dos formulaciones a partir de un estudio de biodisponibilidad relativa, evitando de esta manera la realización de los ensayos de eficacia y seguridad, ensayos que por otra parte no son sencillos, demandan mucho tiempo y presentan elevados costos.

De la demostración de la bioequivalencia de un producto Test respecto de uno de Referencia se deducen dos propiedades de los productos bioequivalentes: (i) la prescribibilidad (recetabilidad), es decir que un clínico puede optar por prescribir una formulación u otra (Test o Referencia garantizando la eficacia del tratamiento con un mínimo riesgo para el paciente, y (ii) la intercambiabilidad, es decir que durante una terapéutica prolongada, el clínico puede optar por sustituir una formulación por otra garantizando la eficacia del tratamiento con riesgo mínimo para el paciente ^[11].

Otras aplicaciones de los estudios de bioequivalencia consisten en utilizarlos como una herramienta durante la etapa de desarrollo farmacéutico comparando; (i) diferentes vías de administración para la misma formulación, (ii) comparando diferentes formulaciones para una misma droga, (iii) realización de controles de calidad de diferentes lotes y (iiii) controlar la performance de una formulación a la que se le han introducido cambios menores ^[6].

Test de disolución *in vitro*

El test de disolución *in vitro* –incorrectamente denominado test de bioequivalencia *in vitro* - constituye un método alternativo para predecir la velocidad de disolución y liberación de la droga desde una forma farmacéutica de administración oral.

La similitud de los perfiles de disolución dentro de límites predefinidos entre las formas farmacéuticas Test y Referencia permiten: (i) determinar la factibilidad de un estudio de bioequivalencia, (ii) evaluar la variabilidad entre lotes en cuanto a características de liberación del principio activo y (iii) predecir/simular la biodisponibilidad de los productos ^[5-7].

Conclusiones

Los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia están estrechamente relacionados al desarrollo farmacológico y particularmente a los procedimientos farmacotécnicos.

Los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia descansan en el supuesto de que la cantidad de fármaco ingresado a la circulación general y su permanencia en ésta tienen relación con la magnitud y la duración de su efecto terapéutico.

En base a esta premisa, idénticos perfiles farmacocinéticos entre una formulación Test y una formulación de Referencia, permiten inferir que la primera presenta idéntica eficacia y seguridad que la segunda.

En este sentido, un estudio de bioequivalencia es una alternativa para demostrar equivalencia terapéutica entre una formulación de Referencia y una formulación Test (equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica). Como consecuencia el concepto de bioequivalencia conlleva al concepto de intercambiabilidad entre las formulaciones demostradas bioequivalentes.

Anexo

Se incluyen aquí todos los conceptos y definiciones que son necesarias para la lectura y la comprensión del documento.

Farmacocinética

La farmacocinética es el estudio de las variaciones en las concentraciones de las drogas y sus metabolitos en los diferentes fluidos, tejidos y excretas del organismo en función del tiempo. La farmacocinética estudia los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas que se identifican con la sigla LADME.

Farmacodinamia

La farmacodinamia es el área de la farmacología que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de las drogas y sus mecanismos de acción.

Fármaco o droga

Desde el punto de vista médico es toda sustancia que puede ser utilizada para la curación, mitigación, tratamiento, prevención de las enfermedades del hombre y de los animales.

Forma farmacéutica

Se denomina forma farmacéutica a los productos elaborados a partir de los fármacos para poder ser administrados al organismo. Las formas farmacéuticas pueden contener más de un fármaco.

Equivalente farmacéutico

Los productos medicinales o formulaciones farmacéuticas son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la misma sustancia activa en las mismas formas farmacéuticas que cumplen los mismos estándares. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica bioequivalencia, ya que diferencias en los excipientes y/o en el proceso de manufactura pueden llevar a más rápida o más lenta disolución, liberación y absorción.

Alternativa farmacéutica

Los productos medicinales o formulaciones son alternativas farmacéuticas si contienen el mismo principio activo pero difieren en la forma química (distintos isómeros, sales o ésteres entre otras), en la forma farmacéutica o en la concentración del fármaco.

Equivalente terapéutico

Un producto medicinal o formulación es terapéuticamente equivalente con otro si contiene la misma sustancia activa o grupo activo, y clínicamente muestra la misma eficacia y seguridad que el primer producto, cuya eficacia y seguridad ya han sido establecidas.

Producto Referencia

El estándar de referencia más apropiado es el primer producto autorizado con un expediente completo. Cuando existen varios productos aprobados, pero con distintas etiquetas,

aplicaciones o especies, se debe llevar a cabo una prueba de bioequivalencia con el producto de referencia aprobado para las mismas indicaciones para las que fue diseñado el producto problema (Test). Cuando existen varios productos aprobados que contienen la misma sustancia activa pero en distintas concentraciones, la mejor opción del producto de referencia será el que tenga la misma concentración.

Producto Test

Es un equivalente farmacéutico o una alternativa farmacéutica de un producto innovador o de referencia.

Referencias bibliográficas

- 1- Anónimo (2001) Guidelines for the Conduct of Bioequivalence studies for Veterinary Medicinal Products. Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London.
- 2- Anónimo (2001) Statistical Approaches to Establish Bioequivalence. Guidance for Industry. U.S. Department of Human Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Evaluation and Research (CFER). USA.
- 3- Anónimo (2006) Bioequivalence Guidance. Guidance for Industry. U.S. Department of Human Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine (CVM). GFI#35 FDA. USA.
- 4- Anónimo (2010) Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London.
- 5- Davit B., Braddy A.C., Conner D.P., Yu L.X. (2013) International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. *AAPS J.* , 15(4):974-990.
- 6- Errecalde J., Etchegoyen M., Formentini E., Francia C., Ostermann W., Sánchez Bruni S., Sbordi L., Turic E. (2012) Guía para la realización de estudios de bioequivalencia para medicamentos veterinarios. Fundación Prosaia.
- 7- Errecalde J. Etchegoyen M., Formentini E., Francia C., Ostermann W., Sánchez Bruni S., Sbordi L., Turic E. (2012) Apéndice de la guía para la realización de estudios de bioequivalencia para medicamentos veterinarios: estudios alternativos (equivalencia *in vitro*). Fundación Prosaia.
- 8- Formentini E. (2012) Anexo de la guía para la realización de estudios de bioequivalencia para medicamentos veterinarios: gráficos y tablas. Fundación Prosaia.
- 9- Rescigno A. (2000) Area under the curve and bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 42(6): 539-540.
- 10- Singh, S.; Ansari, F. A.; Paswan, S.; Sharma, R. K.; Gaur, A. R. (2013) Bioavailability: criteria for approving a drug product for marketing. *Indian journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 1(3): 351-359.
- 11- Toutain PL., Bousquet-Mélou A. (2004) Bioavailability and its Assessment. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004 Dec; 27(6):455-66.
- 12- Urso R., Bardi P., Giorgi G. (2002) A short introduction to pharmacokinetics. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 6: 33-34.