

# ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES GENÈRIQUES: BIOEQUIVALÈNCIA

Eduard Albors i Yoldi

Si bé la legislació comunitària recollia ja, des de l'any 1965 (Directiva CE 65/65), la possibilitat de sol·licitar el registre i la comercialització d'un medicament, fent referència a un altre de ben conegut, sota el compliment d'una sèrie de requisits, la definició d'especialitat farmacèutica genèrica a Espanya no queda definida fins a la publicació de la Llei 13/1996 de 30 de desembre (Llei de Mesures Fiscals, Administratives i d'Ordre Social), en què es modifica la Llei del Medicament de 25/1990 de 20 de desembre.

D'acord amb això, es considera especialitat farmacèutica genèrica aquella que té la mateixa forma farmacèutica i igual composició qualitativa i quantitativa en substàncies medicinals que una altra especialitat de referència, el perfil d'eficàcia i seguretat de la qual està suficientment establert per un ús clínic continuat. L'especialitat farmacèutica genèrica ha de demostrar l'equivalència terapèutica amb l'especialitat de referència, per mitjà dels corresponents estudis de bioequivalència. Les diferents formes farmacèutiques orals d'alliberació immediata podran considerar-se la mateixa forma farmacèutica, sempre que hagin demostrat la seva bioequivalència.

La seva denominació (modificació de la Llei del Medicament 25/1990 de 20 de desembre, publicada en el BOE 316 de 31 de desembre de 1996) estarà constituïda per la DOE (Denominació Oficial Espanyola) o, si no n'hi ha, per la DCI (Denominació Comuna Internacional) acompanyada pel nom o marca del titular o fabricant. Aquestes especialitats farmacèutiques s'identificaran pel fet de portar les sigles EFG a l'envàs i etiquetatge general.

D'altra banda, s'indica a continuació que qualsevol especialitat farmacèutica genèrica prescrita per mitjà de recepta pel metge només es podrà substituir per una altra especialitat farmacèutica genèrica.

## **Biodisponibilitat i bioequivalència**

Veiem doncs que és indispensable que tota especialitat farmacèutica genèrica estigui recolzada per la demostració de la seva bioequivalència, per mitjà d'estudis de biodisponibilitat adequats en front a una mateixa forma de dosificació farmacèutica considerada com a patró.

La biodisponibilitat es defineix en funció de la quantitat de principi actiu absorbit a partir de la forma de dosificació far-

macèutica que el conté i de la velocitat amb què passa a la circulació general i amb què, en última instància, arriba al seu lloc d'acció, que no és un altre que el dels receptors (amb un criteri més ampli denominat "biofase"), implicats en l'efecte farmacològic o terapèutic. Davant de la impossibilitat de determinar la quantitat de principi actiu a nivell de receptor des d'un punt de vista farmacocinètic, se centraran els estudis en determinar els nivells plasmàtics que, com és sabut, es troben en un estat d'equilibri dinàmic amb les concentracions de principi actiu en altres compartiments de l'organisme.

Si en l'estudi comparatiu de dos productes es posa de manifest que tant la quantitat absorbida de principi actiu, com la velocitat d'absorció i la presència en el lloc d'acció són equivalents, cal considerar els dos productes com a bioequivalents i s'assumeix que són "terapèuticament equivalents".

Si en certes ocasions la quantitat de producte absorbida és la mateixa, tot i haver diferències en la velocitat d'absorció, els dos productes es poden considerar bioequivalents, sempre que les diferències siguin irrelevantes.

La Food and Drugs Administration (FDA) admet 4 mètodes o sistemes pels quals és possible estimar la biodisponibilitat en humans i que en ordre de preferència són els següents: a) nivells plasmàtics; b) dades d'excreció urinària; c) dades de resposta farmacològica; d) dades clíniques.

La selecció del mètode a utilitzar es portarà a terme en funció de l'objectiu de l'estudi, el mètode analític per a valorar la concentració del fàrmac i la naturalesa del producte.

La major part d'aquests estudis es basen en l'administració endovenosa d'una dosi equivalent a la continguda en la formulació a assajar. Amb això, determinarem la fracció de principi actiu que arriba inalterada a la circulació sistèmica i ens assegura que correspon a la totalitat de la dosi administrada.

La biodisponibilitat absoluta resulta de comparar els nivells plasmàtics, o dades d'excreció urinària, després de l'administració extravasal d'una forma de dosificació farmacèutica que contingui un determinat principi actiu en estudi, en front als valors obtinguts després de l'administració endovenosa (fig. 1).

En aquells casos en què no sigui possible l'administració endovenosa es recorre a la utilització, com a producte estàndard de referència, a una altra administració extravasal del producte estàndard que ha de ser el més biodisponible possible. Si el principi actiu és soluble en aigua, se n'utilitzarà una solució aquosa i, si és insoluble, se n'utilitzarà una suspensió.

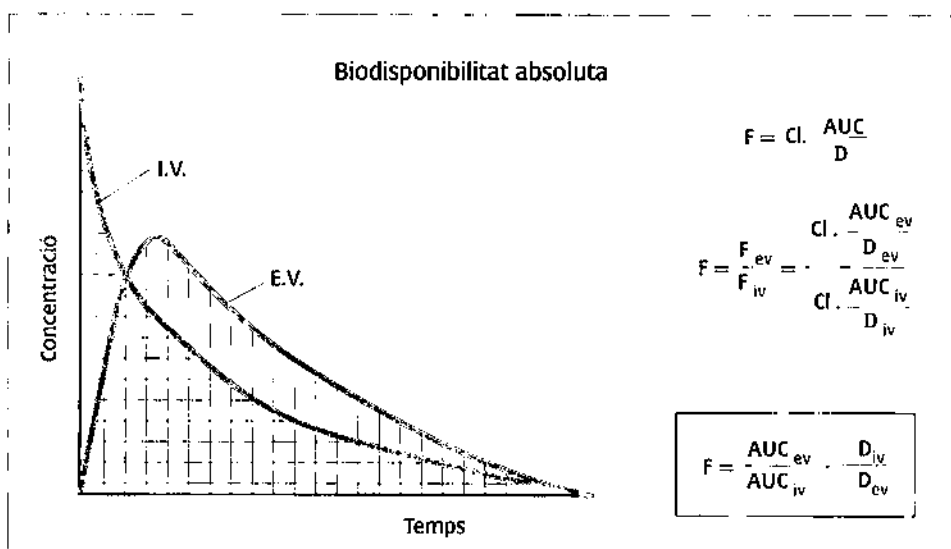


Fig. 1. Càlcul de la biodisponibilitat absoluta.

En els casos en què després de l'administració de la forma problema no és possible obtenir en termes absoluts la quantitat de principi actiu que arriba a la circulació sistèmica, es recorre a l'estudi comparatiu de la formulació problema en front de la referència utilitzada i el seu resultat ens reflectirà la biodisponibilitat relativa (fig. 2).

### Paràmetres farmacocinètics per a caracteritzar la biodisponibilitat d'un fàrmac

Com ja hem assenyalat anteriorment els estudis de biodisponibilitat d'un principi actiu estan enfocats prioritàriament a l'estudi de l'evolució, en funció del temps, de les corbes dels nivells plasmàtics després de l'administració d'una dosi única extravasacular, generalment en una forma farmacèutica sòlida d'administració oral.

La figura 3 reflecteix els paràmetres cinètics que han de calcular-se en els estudis de bioequivalència, corresponents a concentracions plasmàtiques en funció del temps. Les concentracions plasmàtiques es reflecteixen en ordenades i el temps en hores, en les abscisses i es recullen els valors  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  i àrea sota la corba (AUC).

Com hem apuntat, els paràmetres comunament utilitzats són:

a)  $AUC_{\infty}$ : És l'àrea sota la corba de nivells plasmàtics/temps des de 0 a  $\infty$ . És un paràmetre directament relacionat (excepcions)

amb la fracció de dosi absorbida, que caracteritza la biodisponibilitat.

b)  $C_{max}$  o concentració plasmàtica màxima.

c)  $T_{max}$  o temps en què s'assoleix l'esmentat nivell.

Els paràmetres b i c són generalment experimentals més relacionats amb la biodisponibilitat en velocitat, és a dir, són la velocitat d'absorció.

d) MRT o moment estadístic d'ordre u que es defineix com a temps mitjà en què les molècules d'un principi actiu romanen intactes en el seu trànsit a través de l'organisme.

e) VRT o moment estadístic d'ordre dos, que equival a la variància de MRT.

Els paràmetres d i e són teòrics i relacionats amb la velocitat de trànsit en l'organisme en els estudis de biodisponibilitat.

No hem d'oblidar l'interès que pot tenir en certs casos el coneixement del paràmetre farmacocinètic  $K_a$  (constant d'absorció) per a estimar la velocitat d'absorció i la vida mitjana del principi actiu en plasma.

També poden ser útils, per a l'avaluació de la biodisponibilitat, les dades d'excreció urinària, però certament tenen una rellevància i una fiabilitat inferiors.

Lògicament el fàrmac assajat ha de ser eliminat en forma significativa per l'orina, que ha de ser recollida adequadament. Així, si compleix aquesta premissa, la quantitat de fàrmac excretada i acumulada en l'orina apareix directament relacionada amb la quantitat total de fàrmac absorbit. En aquestes condicions la gràfica "excreció versus temps"

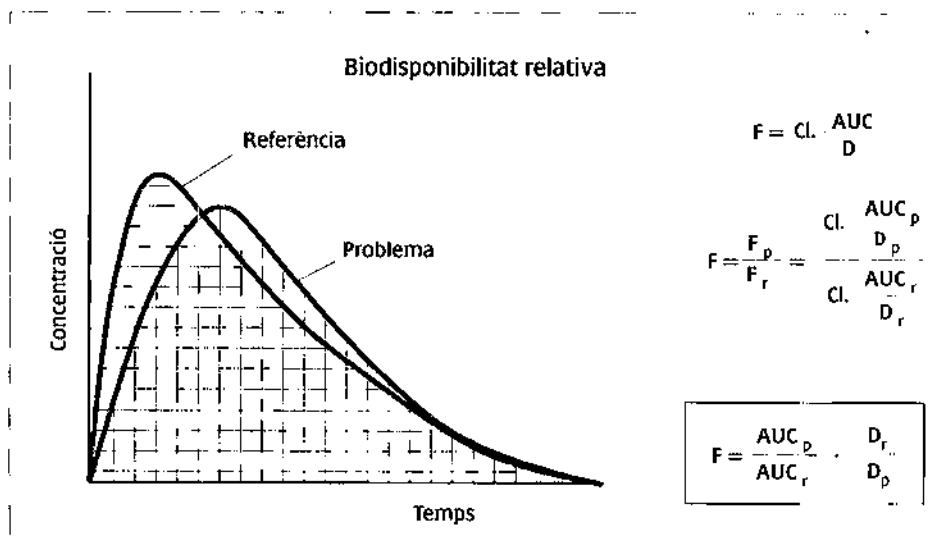


Fig. 2. Càlcul de la biodisponibilitat relativa.

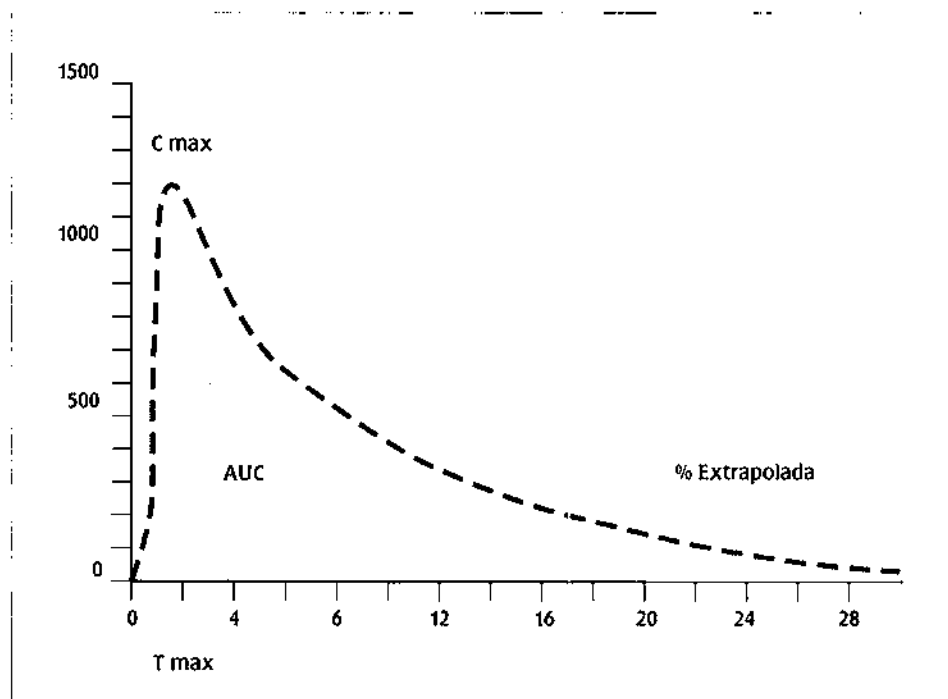


Fig. 3. Paràmetres cinètics que s'han de calcular en els estudis de bioequivalència, corresponents a concentracions plasmàtiques en funció del temps.

ha de ser idèntica a la de "concentració plasmàtica versus temps".

Relacionem a continuació els paràmetres farmacocinètics característics d'aquest estudi:  $Q_{max}$ ,  $(dQ/dt)_{max}$ ,  $T_{max}$ , MRT i VRT.

$Q_{max}$ : Quantitat màxima de fàrmac excretat en orina, representatiu de la magnitud d'absorció, malgrat que no és fàcil ni sempre fiable la seva estimació.

$(dQ/dt)_{max}$ : Relació que reflecteix la velocitat d'excreció en front al temps a través del seu valor màxim. Són els paràmetres més representatius de la biodisponibilitat obtinguts en l'estimació de les concentracions urinàries del fàrmac.

Assenyalarem finalment que els paràmetres  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $Q_{max}$  i  $(dQ/dt)_{max}$  són sempre, excepte en casos aïllats, paràmetres experimentals i per tant no precisen cap mètode per a la seva estimació. Per contra  $AUC_{0-\infty}$ , MRT i VRT han de ser estimats per algun dels mètodes descrits en la bibliografia.

### Velocitat de dissolució d'un principi actiu d'una forma farmacèutica

Ara bé, el tècnic galènic sap molt bé que hi ha factors que permeten modular la velocitat de dissolució del principi actiu en la forma de dosificació farmacèutica, i això afecta els nivells plasmàtics i, en conseqüència, la biodisponibilitat. Considerats sota el punt de vista fisicoquímic i tecnològic, podem agrupar aquests factors en: 1) factors que depenen del principi actiu; 2) factors que depenen de la formulació; 3) factors que depenen del procés tecnològic, i 4) factors que depenen de les condicions de reposició.

Entre els factors que depenen del principi actiu, podem citar les seves característiques fisicoquímiques, com la mesura de la partícula, formes anhidres o hidratades, formes cristal·lines o amorfes, el polimorfisme, etc. Així, per exemple, l'ús de griseofulvina micronitzada, antibiòtic lleugerament soluble en aigua, n'afavoreix la seva biodisponibilitat. El mateix succeeix amb el palmitat o l'estearat de cloranfenicol, que en utilitzar-se micronitzat per a preparar suspensions orals, millora sensiblement els nivells sanguinis.

Un exemple del grau d'hydratació es posa de manifest en l'ampicil·lina, que en la forma anhidra té una biodisponibilitat superior a la tetrahidratada. En el cas de la novobiocina, antibiòtic poc soluble, la forma amorfa presenta una bona absorció, el que no passa amb la

forma cristal·lina. Per això, és important dur a terme un estudi complet de la velocitat de dissolució del principi actiu, en estat pur, en un o diversos mitjans de dissolució. Aquests estudis de dissolució hauran de ser extesos a les diferents formes de dosificació.

Pel que fa a la formulació, aquí juguen un paper molt important les característiques tecnològiques i biofarmacèutiques dels excipients, els quals, admesos fins fa alguns anys com a un suport inert i, agent tecnològic indispensable per a la producció industrial, han passat a ser considerats com a substàncies amb vida pròpia, amb capacitat de modular l'activitat del principi actiu. Així doncs, els excipients poden augmentar o regular la biodisponibilitat del principi actiu, bé afavorint l'alliberació del principi actiu de la forma farmacèutica, bé afavorint el seu pas a través de les parets cel·lulars.

Podem citar, com a exemple, la inhibició de la biodisponibilitat de l'amfetamina si s'utilitza carboximetilcel·lulosa com a excipient, per a formar-se un complex insoluble, cas anàleg al que es dona quan s'utilitza el polietilenglicol 4000 en les preparacions de fenobarbital, cas en què es produeix una reducció de l'absorció intestinal.

Per tot això, no és d'estranyar que s'hagi considerat la fórmula com a l'art de seleccionar els excipients per a un principi actiu concret, en funció de la forma galènica, la via d'administració i les operacions farmacèutiques que convertiran el principi actiu en medicament.

Un altre factor que sense cap dubte influeix en la velocitat de dissolució és el procés tecnològic seguit en la preparació de les formes farmacèutiques de dosificació. L'ús de formes com

la càpsula, en la qual el principi actiu que s'inclou pot ser pols, microgrànuls, microcomprimits, etc., pot permetre velocitats de dissolució diferents. El sistema de granulació, ja sigui per via seca o per via humida, la compressió (amb l'ajustament de velocitat i la pressió de màquina), ja sigui per via directa o partint del granulat, l'ús de microgrànuls, etc., són exemples que el galènic coneix molt bé i dels quals farà un ús adequat per a aconseguir una forma farmacèutica que permeti la disgregació i la cèssió del principi actiu en les condicions més favorables.

Per últim, influeixen també sobre la velocitat de dissolució del principi actiu les condicions de reposició en aquelles preparacions, com les suspensions, que es preparen en forma extemporània.

### Dades de resposta farmacològica

No sempre la determinació quantitativa del fàrmac pot dur-se a terme amb la precisió deguda. En aquestes situacions, pot ser adequat, per a establir una informació quant a la biodisponibilitat i en definitiva la bioequivalència, la mesura d'algun efecte farmacològic agut, però sempre que es pugui demostrar l'existència d'una corba dosi-resposta de fàcil mesura.

### Com s'avalua la bioequivalència

Els mètodes per a determinar la bioequivalència estan basats fonamentalment en les dades de l'interval de confiança i en assajos d'hipòtesis referents a aquest interval.

Per a avaluar la bioequivalència entre dues formulacions, una de problema en front d'una de referència, és precís fer els corresponents assajos per a establir la diferència en paràmetres cinètics de les dues formulacions, diferències que, per consens, s'han establert com a clínicament irrelevantes. És a dir, que qualsevol de les dues es pot utilitzar sense que s'observin diferències significatives en els efectes terapèutics o l'aparició de reaccions adverses.

Com ja hem assenyalat anteriorment, el mètode utilitzat comunament per a avaluar la biodisponibilitat es basa en l'anàlisi de la corba de concentracions plasmàtiques i altres paràmetres farmacocinètics ja citats, en funció del temps després de l'administració d'una dosi única a voluntaris sans. En el cas

de formulacions de cèssió controlada, serà precís portar a terme els assajos amb dosi repetida.

Quan es comparen les concentracions plasmàtiques de la formulació de referència i les de la formulació problema, en els assajos amb voluntaris sans, s'obtenen corbes de concentracions plasmàtiques com les que s'indiquen en la figura 4.

La biodisponibilitat "in vivo" d'un principi actiu en una formulació problema, es demostra si la cèssió i la velocitat d'absorció, determinada per mitjà de la mesura dels paràmetres cinètics abans referits, no és significativament diferent a les del producte de referència. És precís definir clarament els punts d'extracció per a determinar adequadament  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  i AUC.

Des del punt de vista estadístic, s'accepta, per consens, que dos productes són equivalents si la biodisponibilitat mitjana de la formulació problema, el seu AUC i el seu  $C_{max}$ , estan dins dels límits 80-125 de la formulació de referència, amb un rang de seguretat estadística del 90%.

La tolerància és menor quan es tracta de productes amb un estret marge terapèutic.

### Planificació dels assajos de bioequivalència

Els estudis de bioequivalència es realitzen usualment en voluntaris sans, amb edats compreses entre 18 i 55 anys i de pes normal.

Abans d'iniciar l'estudi, s'ha de calcular amb mètodes adequats el nombre de subjectes precisos, tenint en compte la

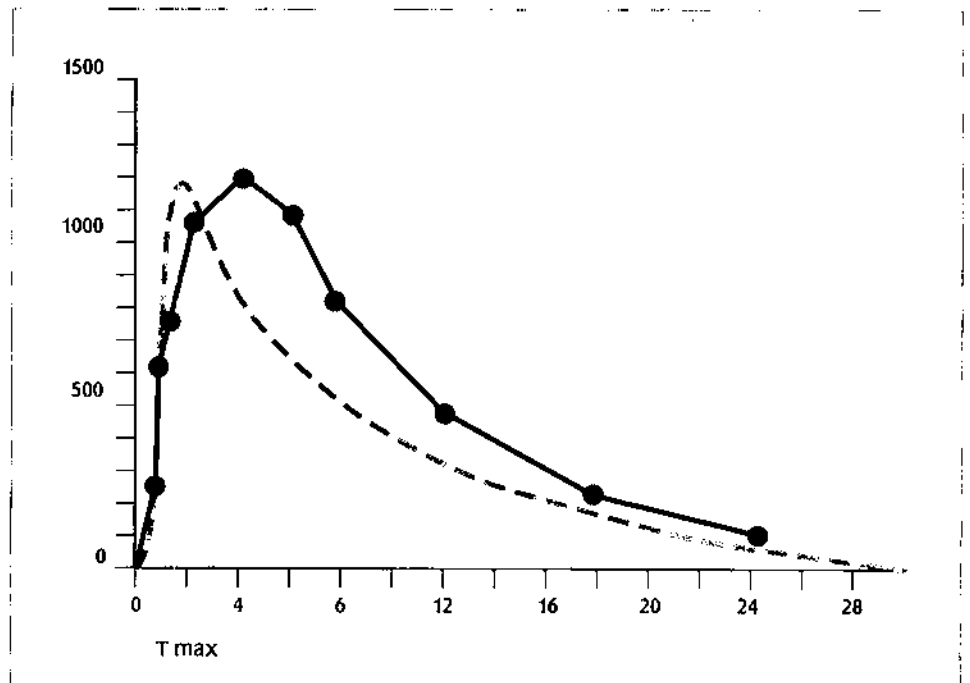


Fig. 4. Comparació de les concentracions plasmàtiques de la formulació de referència (---) amb les de la formulació problema (—).

variabilitat individual i les dades que es disposen d'experiments anteriors, o bé dades publicades. El nombre de voluntaris no ha de ser inferior a 12 i generalment oscil·la entre 18 i 24, encara que a vegades en pot ser necessari un nombre molt superior.

Només en els casos en què es coneixen reaccions adverses del principi actiu i els efectes farmacològics o riscos es consideren inacceptables per a voluntaris sans, serà precís l'ús de pacients en els quals s'utilitzin aquests productes per al seu tractament, però amb l'obligació que es posi de manifest aquesta alternativa.

Es tracta d'assajos generalment en què s'utilitza el factor aleatorietat, creuats, doble cec. En els assajos *paralels* el subjecte rep només el producte de referència o el producte problema (fig. 5). Aquest disseny no permet de conèixer la variabilitat individual i a vegades es justifica si la variabilitat entre individus és petita o el principi actiu és molt tòxic.

En el disseny d'un *assaig creuat* clàssic es fa de forma que cada voluntari rep usualment una sola vegada el problema i el producte de referència seguit d'un període de rentat suficient per a eliminar restes dels medicament administrats en

**TAULA I**  
**Apartats a emplenar en un protocol per a un estudi de biodisponibilitat**

1. Objectiu de l'estudi
2. Disseny (paralel, creuat)
3. Criteri d'inclusió dels individus en l'estudi
4. Criteri d'exclusió de s'individus de l'estudi
5. Tipus de mostra biològica
a) Temps de la presa de mostres
b) Maneig de les mostres
6. Consideracions ètiques
a) Consentiment amb informe
b) Mesures d'emergència

el primer període i abans de ser administrat en el segon període (fig. 6).

En aquest cas, el subjecte es comporta com el seu propi control i es redueix la variabilitat interindividual. En un grup de voluntaris, un rep el producte problema i l'altre, el de referència (període 1). Després d'una fase de rentat, el grup que va rebre el producte problema rep el producte de referència i viceversa (període 2). Per a l'estudi estadístic, s'han de considerar els efectes, el període i la seqüència.

Després de l'administració a cada subjecte (problema o producte de referència) es prenen les mostres de sang a intervals apropiats amb la finalitat d'obtenir la corba de concentració en funció del temps. La corba obtinguda ens permetrà determinar amb exactitud el C<sub>max</sub>, el T<sub>max</sub>, l'AUC, i identificar les fases d'absorció i eliminació.

S'ha de fer sempre ús del mateix mètode analític (degudament validat) per a evitar la variabilitat de les mesures i, per consegüent, s'ha de gaudir de les característiques de validesa, reproductibilitat i sensibilitat. Els resultats obtinguts són tabulats i es representen en forma de gràfica i les dades farmacocinètiques s'avaluen estadísticament. L'anàlisi estadística abraça generalment la variància per a dades aparellades i els intervals de confiança de les diferències entre mitjanes.

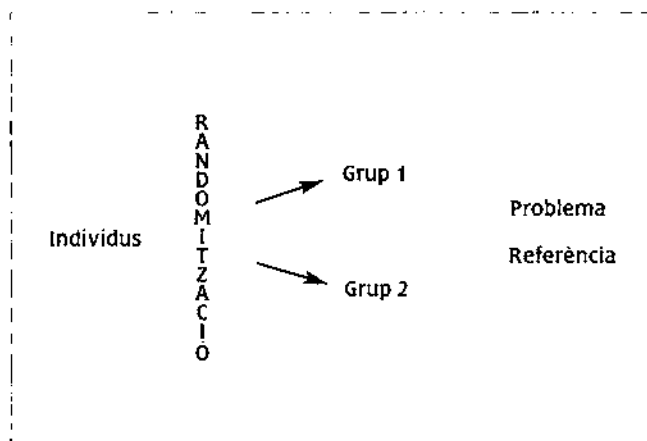


Fig. 5. Esquema d'un assaig paral·lel.

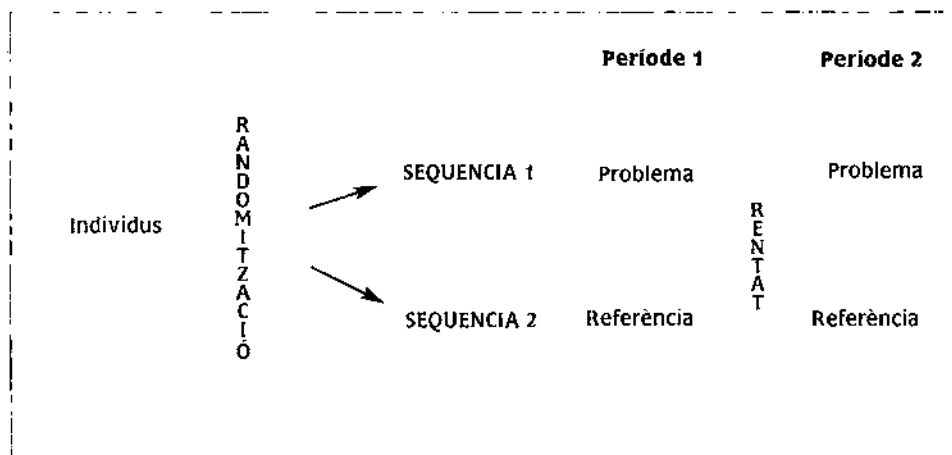


Fig. 6. Esquema d'un assaig creuat.

**Protocol per a un estudi de biodisponibilitat**

Abans de dur a terme el desenvolupament, cal assegurar-se que l'estudi s'ha dissenyat correctament i s'ha fet un càlcul adequat de la mesura de la mostra, tenint en compte la variabilitat individual de les dades de què es disposa en la literatura.

Els apartats a emplenar es mostren a la taula I. Acabat l'estudi, les dades són avaluades farmacocinèticament i estadísticament.

## ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES GENÈRIQUES: BIOEQUIVALÈNCIA

Per a definir una especialitat farmacèutica genèrica (EFG) com a tal és indispensable la demostració de la seva bioequivalència, per mitjà d'estudis de biodisponibilitat adequats, en front d'una mateixa forma de dosificació farmacèutica considerada com a patró. La *Food and Drugs Administration* admet quatre mètodes que permeten estimar la biodisponibilitat en humans; en ordre de preferència són: la determinació de concentracions plasmàtiques; les dades d'excreció urinària; les dades de resposta farmacològica, i les dades clíniques. La selecció del mètode dependrà de l'objectiu de l'estudi, del mètode analític per a valorar la concentració del fàrmac i de la naturalesa del producte. Els paràmetres farmacocinètics que caracteritzen la biodisponibilitat del fàrmac són: l'àrea sota de la corba de concentracions plasmàtiques del fàrmac són: l'àrea sota de la corba de concentracions plasmàtiques/temps des de 0 a  $\infty$  ( $AUC_{0-\infty}$ ); la concentració plasmàtica màxima ( $C_{max}$ ); el temps en què s'assoleix l'esmentada concentració ( $T_{max}$ ); el temps mitjà en què romanen intactes les molècules d'un principi actiu en el seu trànsit a través de l'organisme (MRT), i la variància de MRT (VRT).

## ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS GENÉRICAS: BIOEQUIVALENCIA

Para definir a una especialidad farmacéutica genérica (EFG) como tal es indispensable la demostración de su bioequivalencia, mediante estudios de biodisponibilidad adecuados, frente a una misma forma de dosificación farmacéutica considerada como patrón. La *Food and Drugs Administration* ad-

mite cuatro métodos que permiten estimar la biodisponibilidad en humanos; en orden de preferencia son: determinación de concentraciones plasmáticas; datos de excreción urinaria; datos de respuesta farmacológica, y datos clínicos. La selección del método dependerá del objetivo del estudio, del método analítico para valorar la concentración del fármaco y de la naturaleza del producto. Los parámetros farmacocinéticos que caracterizan la biodisponibilidad del fármaco son: el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas/tiempo desde 0 a ( $AUC_{0-\infty}$ ); la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ); el tiempo en que se alcanza dicha concentración ( $T_{max}$ ); el tiempo medio que permanecen intactas las moléculas de un principio activo en su tránsito a través del organismo (MRT), y la varianza de MRT (VRT).

## GENERIC DRUGS: BIOEQUIVALENCE

To define a generic drug as such, bioequivalence must be demonstrated by way of appropriate bioavailability studies using an established reference dose. The United States' Food and Drug Administration lists four methods for calculating bioavailability in humans. In order of preference they are 1) determination of plasma concentrations, 2) analysis of urinary excretion, 3) study of dose response, and 4) analysis of clinical data. Study design will depend on the objective, the analytical method for assessing drug concentration and the nature of the product. Pharmacokinetic parameters that characterize a drug's bioavailability are area under the curve of plasma concentrations/time from zero to infinity ( $AUC_{0-\infty}$ ), maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ), time until  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ), mean time that active molecules remain intact in transit through the organism (MRT), and variance of MRT (VRT).