

Nociones básicas de bioequivalencia

Mis estimados lectores, en este capítulo vamos a exponer unas nociones básicas sobre el concepto de bioequivalencia del medicamento genérico, para que podamos entender a los clínicos cuando nos hablan de ello, desde una perspectiva sencilla y accesible para quienes no somos expertos en el tema.



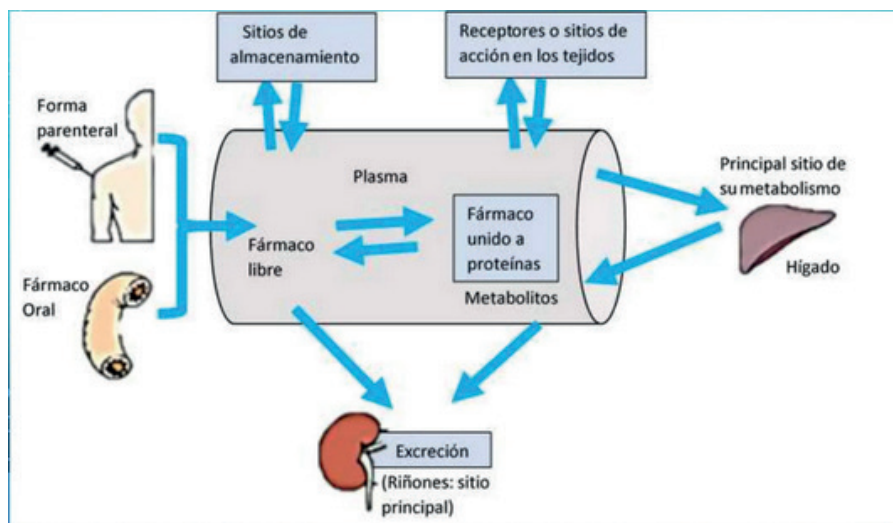
EDUARDO SANZ
SENIOR ADVISER
PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Nos centraremos en este artículo exclusivamente en formas sólidas orales, tales como cápsulas y comprimidos.

Todos hemos oído que, para que los medicamentos puedan ser considerados genéricos frente al medicamento innovador de referencia, y por lo tanto ser sustituibles y obtener las siglas EFG en el mercado español, deben ser bioequivalentes. ¿Y qué significa esto?

Antes, repasemos unos conceptos fundamentales y básicos:

1. Todo medicamento debe ejercer su actividad farmacológica en algún punto determinado de nuestro organismo.
2. Por ello, el medicamento debe ser absorbido a nivel del sistema digestivo y pasar al torrente sanguíneo.
3. Así, el principio activo se distribuye y se dirige a la zona, receptor u órgano para el que ha sido diseñado y con el que tiene afinidad (este punto es digno de otro artículo completo...).
4. Las fases fundamentales del proceso son las conocidas como "LADME":
 - Liberación
 - Absorción
 - Distribución
 - Metabolismo
 - Excreción

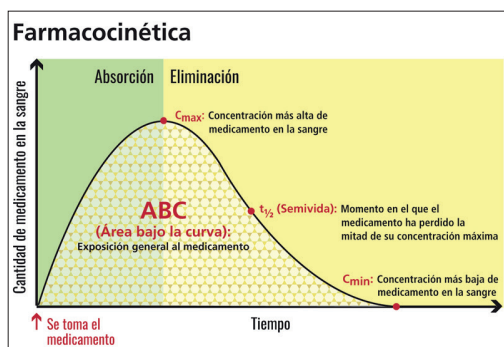


Esto se denomina Farmacocinética (PK) del medicamento.

5. Cada medicamento tiene su propia farmacocinética.
 6. No debe confundirse con la Farmacodinamia (PD), que estudia los procesos que sufre el cuerpo debido al fármaco y las interacciones entre el fármaco y su receptor.
1. **Concentración Máxima:** Es la concentración máxima que alcanza el principio activo en sangre.
 2. **Tiempo Máximo:** Es el tiempo que tarda el medicamento en alcanzar la concentración plasmática máxima.
 3. **Concentración Mínima o Concentración Valle:** Es la concentración residual antes de la administración de la siguiente

te dosis. Dicho valor, junto con la Concentración Máxima, determina la posología del medicamento.

4. **Posología:** Es la dosis a la que debe administrarse un medicamento. Hace referencia tanto a la cantidad de medicamento como al intervalo de tiempo entre las administraciones sucesivas.
5. **Semivida Plasmática:** Es el tiempo que tarda el principio activo en llegar a la mitad de su concentración máxima en plasma.
6. **Área Bajo la Curva (AUC o ABC):** Es una medida de la cantidad de un medicamento que llega a la circulación sanguínea de una persona en un período determinado después de la administración de una dosis, desde que se toma el fármaco



5-Metil-2-[(2-nitrofenil)amino]-3-tiofencarbonitrilo (ROY)

(1) Polimorfo R Triclinica, P1 PF=106.2°C θ=21.7°	(2) Polimorfo Y Monoclinica, P2/n PF=109.8°C θ=104.7°	(3) Polimorfo ON Monoclinica, P2/c PF=114.8°C θ=52.6°	(4) Polimorfo OP Monoclinica, P2/n PF=112.7°C θ=46.1°	(5) Polimorfo YN Triclinica, P1 PF=99°C θ=104.1°
(6) Polimorfo ORP Ortorrómica, Pbca PF=97°C θ=39.4°	(7) Polimorfo RLP Datos no obtenidos	(8) Polimorfo T04 Datos no obtenidos	(9) Polimorfo YT04 Monoclinica, P2/n PF=106.9°C θ=112.8°	(10) Polimorfo R05 Datos no obtenidos

hasta que desaparece del plasma.

Por tanto, para que un medicamento ejerza el mismo efecto que otro, debe cumplir con las siguientes condiciones:

- A. El principio activo debe ser el mismo, incluida la misma sal.
- B. Igual potencia.
- C. Misma forma de dosificación.
- D. Mismo método de administración.
- E. Velocidad y cantidad de absorción similares.
- F. Ser probado en condiciones idénticas.

Dos medicamentos son bioequivalentes si ambos alcanzan la circulación sistémica de manera similar, logrando las mismas concentraciones en la sangre; es decir, son igualmente biodisponibles y, en consecuencia, su eficacia y seguridad son las mismas.

Profundizaremos un poco más en este concepto, pero antes debemos diferenciar lo que es una sal del principio activo y lo que es un polimorfo.

- **Una sal del principio activo** es la forma salina en la que se administra, por ejemplo, ibuprofeno arginato.

- **El polimorfismo** ocurre cuando un compuesto químico cristaliza con diferentes estructuras internas. La ICH Q6A define el polimorfismo como: "Algunas sustancias farmacológicas nuevas existen en diferentes formas cristalinas que difieren en sus propiedades físicas". Los polimorfos presentan las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso, pero se comportan de forma distinta en estado sólido.

Es muy importante tener en cuenta que un principio activo puede presentar varios polimorfos con diferente actividad farmacológica.

Pero esto también merece un capítulo aparte...

La FDA (Food and Drug Administration) ha definido la bioequivalencia como "la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y cantidad en la que el principio activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción del fármaco cuando es administrado a la misma dosis molar, en condiciones similares y en un estudio diseñado adecuadamente".

Es decir, se administra a una población de personas sanas una determinada dosis del medicamento de referencia, se extrae sangre en intervalos de tiempo específicos y se mide la Cmax, el Tmax y el AUC, términos que ya conocemos.

Después de un periodo de tiempo suficiente para que el medicamento sea eliminado del organismo (un factor previamente determinado), se administra el medicamento genérico y se vuelven a medir los mismos valores: Cmax, Tmax y AUC.

En este punto, es importante mencionar que los clínicos juegan un papel crucial al determinar el tipo de ensayo de bioequivalencia en función del conocimiento del principio activo, sus sales, polimorfos, la serie LADME y otros factores, como los perfiles de disolución in vitro y la clasificación BCS del fármaco. Todo esto permite diseñar un estudio de bioequivalencia óptimo y lo más económico posible, lo cual está directamente relacionado con el número de individuos (N) que participan en el estudio.

PROSPECTOS FARMACÉUTICOS, COSMÉTICOS, MARKETING y todo tipo de impresos



Calidad CERTIFICADA



CONFIE
EN NOSOTROS

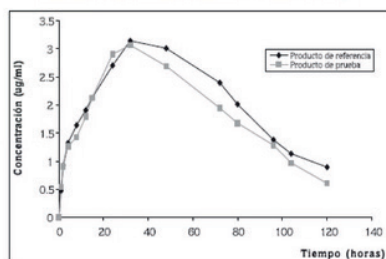


Como dato informativo, en España, para un estudio normal de bioequivalencia, cada participante (N) cuesta aproximadamente 5.000 euros, mientras que en India este costo es de unos 1.000 euros.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) propone, como criterio para la toma de decisiones de bioequivalencia, la determinación del intervalo de confianza del 90% (nivel de significación, $\alpha=0,05$) de cada uno de los parámetros farmacocinéticos evaluados (AUC, Cmax y Tmax) en la formulación que pretende demostrar bioequivalencia, y su inclusión en el intervalo del 80-120% con respecto al medicamento de referencia. Este intervalo corresponde al 80-125% cuando los datos son transformados logarítmicamente.

La FDA utiliza un enfoque en el que se evalúa si el límite inferior del intervalo de confianza es igual o superior a 0,8 y/o si el límite superior es igual o inferior a 1,25. El nivel de significación, α , también es de 0,05.

CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA
MEDIA PARA CADA UNA
DE LAS FORMULACIONES VS. TIEMPO



La UE también recomienda la determinación del intervalo de confianza al 90% para el parámetro Tmax mediante un método no paramétrico. Las agencias reguladoras consideran este intervalo del $\pm 20\%$ como aceptable desde el punto de vista clínico para la mayoría de los medicamentos. La prueba de bioequivalencia establece que podemos concluir que dos tratamientos no son diferentes entre sí si el intervalo de confianza del 90% de la relación de una medida de exposición transformada logarítmicamente (AUC y/o Cmax) cae completamente dentro del rango del 80-125%.

Desde un punto de vista estadístico, para calcular el intervalo de confianza del 90% se utilizó el cuartil t de Student con un nivel de significación $\alpha/2 = 0,05$ ($t(0,05, 4) = 2,13$).

El intervalo de confianza calculado (IC del 90% = 96-108%) también se encontró dentro de los límites de aceptación del 85-115%.

¿Qué significa esto? Simple:

Se considera que dos fármacos son bioequivalentes si los valores de AUC y Cmax están dentro de los límites de -20% y $+25\%$ para un intervalo de confianza del 90%.

Por ello, solo el AUC y Cmax deben cumplir la regla, no así el Tmax, como es el caso de las formulaciones de acción rápida, como las efervescentes, las de dispersión oral y otras formas.

En la tabla de abajo, tomada de la AEMPS, se estructuran las diferencias según el país.

Evidentemente, el tema es más complejo, pero espero, estimados lectores, que haya sido útil. Si es así, me sentiré satisfecho; y si no, ya sabéis dónde encontrarme ☺

Tabla I Diferencias conceptuales de medicamento genérico entre países					
	Unión Europea	EEUU	Canadá	Australia	Suiza
Principio activo	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia
Dosis	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia
Sales	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo	Sólo la misma sal	Sólo la misma sal	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo
Forma farmacéutica	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral	Igual al medicamento de referencia ^(a)	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de comprimidos y cápsulas	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral
Equivalencia	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)
Demostración de equivalencia general	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y Cmax.	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y Cmax.	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y para el punto medio del Cmax.	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y Cmax.	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y Cmax.
Demostración de equivalencia medicamentos de alta variabilidad individual	Sólo se permite ampliar el rango de aceptación para Cmax con una justificación clínica y basándose en la variabilidad	Se permite ampliar los rangos de aceptación basándose en la variabilidad con una constante de proporcionalidad más amplia que la europea	No se permite ampliar el rango de aceptación ya que Cmax se suele evaluar sólo con el punto medio	Se permite ampliar el rango de aceptación con una justificación clínica	Se permite ampliar el rango de aceptación con una justificación clínica
Demostración de equivalencia medicamentos de estrecho margen terapéutico	Rango de aceptación para el IC90% se estrecha a 90-111%	No se estrecha (80-125%)	Se estrecha el AUC a 90-112% y se exige que el IC90% de Cmax esté dentro de 80-125%	Se puede estrechar en ciertos casos según criterio clínico	Se puede estrechar en ciertos casos según criterio clínico
Indicaciones	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente

(a) = salvo en casos excepcionales donde el innovador sólo se encuentra en forma de cápsulas y el genérico puede solicitarse en forma de comprimidos o viceversa

(b) = En ocasiones no serán necesarios estos estudios in vivo y podrán sustituirse por estudios in vitro subrogados, si se cumplen ciertos requisitos detallados en las correspondientes guías, por ejemplo la Guía sobre la investigación de la bioequivalencia^(a) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el caso de la Unión Europea.

AUC = área bajo la curva Cmax = concentración máxima

El **Mezclador Magnético de KEST** es una solución avanzada para la industria farmacéutica y biotecnológica, donde la precisión y la higiene son cruciales. Diseñado para cumplir con altos estándares de control de contaminación, es ideal para aplicaciones que requieren pureza y fiabilidad.

Ventajas Clave



- **Higiene Superior:** La tecnología CIP/SIP permite limpiar y esterilizar sin desmontar, reduciendo el tiempo de inactividad y garantizando un entorno estéril.
- **Agitación Sin Contacto:** El sistema magnético elimina sellos mecánicos, minimizando el desgaste y el riesgo de fugas, prolongando la vida útil del equipo y reduciendo el mantenimiento.
- **Versatilidad:** Capaz de manejar líquidos de distintas viscosidades, desde soluciones ligeras hasta mezclas densas, adaptándose a una amplia gama de aplicaciones industriales.
- **Mezcla hasta la última gota:** Capacidad de mezclado hasta la última gota debido al diseño y posición de las aspas para el mezclado prácticamente a ras del tanque.

Beneficios para la Industria

El **Mezclador Magnético de KEST** es eficaz en procesos que requieren control riguroso, minimizando la contaminación cruzada y cumpliendo con estrictas normativas. Ofrece mayor eficiencia, menor mantenimiento y garantiza mezclas homogéneas y de alta calidad. Con KEST, cada gota cuenta.

