



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

Autor: Elena Fernández Govantes

Fecha: Febrero 2019

Tutor: Irene Teresa Molina Martínez

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. MEDICAMENTOS GENÉRICOS</b> .....	4
<b>2.2. DESARROLLO Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS</b> .....	4
<b>2.3. CONCEPTO DE BIOEQUIVALENCIA</b> .....	7
<b>2.4. CONCEPTO DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA</b> .....	8
<b>3. OBJETIVO</b> .....	<b>8</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>9</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>5.1. MEDICAMENTO DE REFERENCIA Y MEDICAMENTO PROBLEMA. TAMAÑO DEL BIOLOTE.</b> .....	10
<b>5.2. VOLUNTARIOS SANOS</b> .....	10
<b>5.3. DISEÑO DEL ENSAYO</b> .....	11
<b>5.4. PNT PARA EL TRATAMIENTO Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS</b> .....	12
<b>5.5. REALIZACIÓN DEL ENSAYO: FASE CLÍNICA, BIOANALÍTICA Y ESTADÍSTICA. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.</b> .....	13
<i>Fase clínica</i> .....	14
<i>Fase bioanalítica: parámetros farmacocinéticos</i> .....	14
<i>Fase estadística</i> .....	16
<b>5.6. VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS</b> .....	17
<b>5.7. BIOEXENCIÓN O BIOWAIVER</b> .....	18
<b>6. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

## 1. RESUMEN

El término bioequivalencia se asocia inevitablemente al de medicamentos genéricos o medicamentos EFG. Para que se autorice la comercialización de estos medicamentos se deben cumplir diversos criterios muy exigentes para asegurar su idéntica calidad, seguridad y eficacia con respecto al medicamento de referencia. Por ello, los medicamentos genéricos deben demostrar su bioequivalencia con el medicamento de referencia para poder asegurar su intercambiabilidad. Esto requiere la realización de estudios de bioequivalencia en los que se comparan las curvas de niveles plasmáticos del principio activo a lo largo del tiempo tras la administración de ambas formulaciones en voluntarios sanos. Se calculan los parámetros AUC, C<sub>máx</sub> y T<sub>máx</sub> y se analizan de acuerdo con los protocolos normalizados de la Agencia Europea del Medicamento.

**Palabras clave:** Bioequivalencia, biodisponibilidad, medicamento genérico, medicamento de referencia, AUC.

## 2. INTRODUCCIÓN

La comercialización de cualquier medicamento en la Unión Europea y países regulados por un sistema similar ya sea innovador, genérico, híbrido o biosimilar, está estrictamente regulada. Para que se autorice su puesta en el mercado, los medicamentos deben cumplir una rigurosa evaluación que garantice su **calidad**, su **eficacia** y su **seguridad**. Estos tres criterios permiten evaluar la relación entre los beneficios y los riesgos del medicamento para las enfermedades y situaciones para las cuales su uso está aprobado. <sup>[1]</sup>

Para obtener la **autorización de comercialización** de los medicamentos por cualquiera de los procedimientos existentes a tal efecto (nacional, reconocimiento mutuo, descentralizado o centralizado), los laboratorios farmacéuticos deben presentar a las agencias reguladoras un dossier que aporte los datos y estudios exigidos, los cuales permiten evaluar el medicamento en base a criterios técnicos y científicos. Las Agencias Nacionales, en España la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), son las responsables de amparar la salud pública mediante la evaluación de todos los medicamentos comercializados en la Unión Europea. <sup>[2]</sup>

En el caso de la autorización de medicamentos genéricos se debe demostrar la equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia mediante los correspondientes **estudios de bioequivalencia**.

## 2.1. MEDICAMENTOS GENÉRICOS

El crecimiento de la población, el incremento de vida media y la cronificación de numerosas patologías han aumentado las necesidades sanitarias. Estas necesidades tienen que garantizarse en un marco riguroso en cuanto a las exigencias de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. *El Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril* <sup>[3]</sup>, da medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. El menor coste del desarrollo de un medicamento genérico en comparación al coste del de un medicamento innovador permite un **precio final más bajo**, sin que se vea afectada la calidad del producto, ya que, las exigencias de fabricación y control y las garantías de calidad son las mismas.

Según el *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio*, <sup>[4]</sup> por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, un medicamento genérico es ***“todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad”***. *Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.*” Estos medicamentos vienen identificados con las siglas **EFG** (Equivalente Farmacéutico Genérico).

En resumen, se trata de un medicamento con las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y terapéuticas que otro medicamento, denominado **“medicamento de referencia”**, demostradas mediante la realización de un estudio de bioequivalencia y otros estudios analíticos.

## 2.2. DESARROLLO Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Antes de iniciar la solicitud para obtener una autorización de comercialización basada en una bioequivalencia, hay que tener en cuenta varios factores incluidos en el marco legal:

- a) Cuando se comienza una investigación sobre un medicamento, un compuesto químico o cualquier otro elemento, es posible que se acabe con una invención. Si esa invención cumple con los requisitos de patentabilidad (novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial), podrá realizar una solicitud de **patente**. La patente protege la invención para que sea el titular quien pueda explotar ese título en exclusiva. La patente puede ser sobre muchos aspectos: patente de producto, patente de indicación terapéutica, patente de forma de administración, patente galénica... etc. Un

mismo medicamento puede tener varias patentes concedidas al mismo tiempo. El titular de la patente puede licenciar o vender ese título a terceros, por lo que no necesariamente el titular de la patente o el inventor es quien tiene los derechos de explotación. La protección por patente se concede por un período limitado, que suele ser de 20 años contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud. Variará en función de los países, ya que las patentes se conceden país por país, pero en España es, con algunas excepciones, de 20 años. Por tanto, si se va a presentar un registro basado en una bioequivalencia, hay que evaluar primero muy cuidadosamente las patentes que protegen dicho producto para tener en cuenta los plazos de del desarrollo y del proyecto para lanzar una versión genérica del medicamento.

- b) A lo anterior hay que añadir los **Certificados Complementarios de Protección (CCP o SPC)**, un título Europeo, pensado para que los innovadores puedan amortizar los costes de las investigaciones cuando entre la presentación de una solicitud de patente y la obtención de comercialización hay un periodo largo de tiempo, el titular, a la vez de una patente y de un certificado, debe poder disfrutar, en total, de 25 años de exclusividad como máximo a partir de la primera autorización de comercialización en la Comunidad del medicamento en cuestión. En cualquier caso, nunca podrá tener una duración superior a 5 años. Para ser concedido, debe cumplir los requisitos establecidos en el *Artículo 3 del Reglamento (CE) No 469/2009*.<sup>[5]</sup>
- c) **Extensión Pediátrica**. Con la finalidad de estimular la investigación y el desarrollo de medicamentos para niños, el titular de una patente o de un CCP tendrá derecho a un periodo de protección adicional de la patente 6 meses si cumple con los requisitos establecidos para su concesión.
- d) **Medicamentos huérfanos**. Si cumplen con determinados requisitos, el titular de una patente o de un CCP podrá tener hasta una protección adicional de la patente 2 años.
- e) **Exclusividad de Datos**. De acuerdo con la *Directiva 2004/27/EC*<sup>[6]</sup>, los medicamentos cuya solicitud de registro haya sido presentada a partir del 31 de octubre de 2005, gozarán de exclusividad de datos (fórmula 8+2+1)<sup>[7]</sup> (*Figura I*). Las compañías de genéricos pueden presentar una solicitud para obtener una autorización de comercialización basada en la bioequivalencia cuando únicamente hayan transcurrido 8 años desde que el producto de referencia obtuvo su autorización de comercialización. Tendrán que esperar 2 años más para poder comercializar el producto. Se podrá extender adicionalmente por 1 año si se registra una nueva indicación durante los 8 primeros años. Normalmente durante esos dos /tres años (2+1) el registro del medicamento genérico es evaluado por las autoridades (AEMPS) y se obtiene el precio. Es posible que cuando termine la exclusividad de datos el medicamento en cuestión siga patentado, y por tanto el genérico aun no pueda ser comercializado.



*Figura I: Periodo de exclusividad de datos y proceso de lanzamiento de genéricos para medicamentos comercializados después del 1 de noviembre de 2005. [8]*

f) **Clausula Bolar.** Si bien es cierto que las patentes impiden que un competidor del titular use, posea, almacene, fabrique, comercialice etc., para el producto que es objeto de la patente, en España existe una excepción por medio de la cual se puede llevar a cabo el desarrollo galénico y la preparación del registro únicamente con fines de investigación y desarrollo. En ningún caso con fines de comercialización. Esto permite a los genéricos competidores tener el registro y el desarrollo terminado y preparado para poder empezar a fabricar cantidades comerciales en el momento en que la patente termine. Actualmente hay un importante **debate a nivel europeo** para que se apruebe una normativa común para todos los Estados Miembros y así competir todos en las mismas condiciones (Debate denominado **“SPC Manufacturing Waiver”**) [9]. Las compañías de genéricos con fábricas en España defienden que, (i) a partir de la vigencia del CCP deben poder exportar sus medicamentos a países que no tengan protección de patente; y (ii) deben poder fabricar y almacenar producto para poder salir el día -1 tras la terminación de la patente de lo contrario tienen que esperar para fabricar en países fuera de la UE. Lo que está ocurriendo es que las fábricas y el empleo se van a países fuera de la UE donde no hay protección de patentes.

La solicitud de autorización de comercialización para un producto genérico se realiza siguiendo la estructura del formato **CTD** (Common Technical Documentation o Documento Técnico Común). El CTD es un formato acordado internacionalmente para la preparación de solicitudes que se presentarán a las autoridades reguladoras en las regiones de la ICH. Este formato está pensado para ahorrar tiempo y recursos y poder así facilitar la revisión y la comunicación por parte de las agencias reguladoras. El CTD para la autorización de registro de cualquier medicamento viene dividido en 5 módulos que deben ser correctamente cumplimentados en base a la información solicitada. No obstante, para la solicitud de autorización de un genérico, no se requiere volver a demostrar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas ni los resultados de los ensayos clínicos (diferentes a los de bioequivalencia). Así pues, se presenta la **solicitud de autorización abreviada**, en la que el módulo 4 (Seguridad) y el 5 (Eficacia) se sustituyen por el **estudio de bioequivalencia**.

### 2.3. CONCEPTO DE BIOEQUIVALENCIA

Desde que se administra un medicamento hasta que este llega a su lugar de acción ocurren diferentes procesos: el principio activo se libera desde la forma farmacéutica, absorbiéndose a continuación y llegando a nivel sistémico donde sufrirá procesos de metabolismo y/o excreción, y donde se distribuirá a todo el organismo para finalmente llegar a su lugar de acción.

La **biodisponibilidad** de un medicamento se define como *el parámetro biofarmacéutico que cuantifica la velocidad y extensión en que un principio activo es absorbido a partir de una forma farmacéutica y llega disponible al lugar de acción.* <sup>[9]</sup> Esta depende de las características fisicoquímicas del principio activo, de los excipientes, del proceso de fabricación y de la conservación de la forma farmacéutica. Además, también depende de las características intrínsecas del individuo, como su estado basal, sexo, raza, edad, enfermedades, tratamientos concomitantes, motilidad intestinal, pH gástrico...

Distinguimos entre:

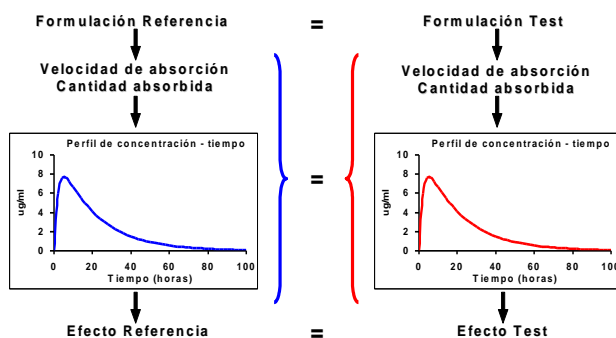
- **Biodisponibilidad absoluta:** la biodisponibilidad absoluta de una forma farmacéutica dada es la comparada con el 100% obtenida con la administración intravenosa del mismo fármaco.
- **Biodisponibilidad relativa:** es la comparada con otra forma farmacéutica administrada por otra vía -excepto intravenosa - (por ej. comprimidos vs. solución oral).

Para aclarar mejor el concepto de bioequivalencia se comienza por definir los siguientes términos:

- Los **equivalentes farmacéuticos** son aquellos productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades del mismo principio activo, la misma forma de dosificación, pero no necesariamente los mismos excipientes, ni se han tenido que fabricar con el mismo proceso tecnológico. Esto no implica bioequivalencia, pero tampoco la excluye. <sup>[10]</sup>
- Las **alternativas farmacéuticas** son aquellas que contienen el mismo principio activo, pero en diferente forma química (ésteres, sales...), distinta forma farmacéutica o diferente dosificación. <sup>[10]</sup>

Finalmente, dos medicamentos son **bioequivalentes** si son equivalentes o alternativas farmacéuticas y si sus biodisponibilidades (magnitud y velocidad), después de su administración a la misma dosis molar, son similares en tal grado que sus efectos, respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos. <sup>[10]</sup>

Un medicamento se considera **esencialmente similar** a otro cuando tiene la misma composición cuantitativa y cualitativa en lo que se refiere a principios activos, la misma forma farmacéutica y cuando se ha demostrado la bioequivalencia de ambos mediante los correspondientes estudios de biodisponibilidad. Es este tipo de similitud la que se exige que cumplan los **medicamentos genéricos**.<sup>[10]</sup> (Figura II)



**Figura II:** Bioequivalencia entre dos formulaciones. Si los parámetros farmacocinéticos obtenidos en un estudio de bioequivalencia son esencialmente similares puede considerarse que su efecto clínico también lo es.

#### 2.4. CONCEPTO DE ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

Los **estudios de bioequivalencia** son aquellos que están orientados a comparar las biodisponibilidades de dos formulaciones.

Todo estudio de bioequivalencia consta de 3 partes: **clínica** (administración y extracción de muestras, controles), **bioanalítica** (análisis de las muestras) y **estadística** (evaluación estadística de los resultados).

### 3. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es efectuar una revisión bibliográfica de los ensayos que se utilizan para demostrar la bioequivalencia entre medicamentos. Se revisa el tipo de diseño experimental recomendado para estos estudios, así como los parámetros farmacocinéticos evaluados y la regla de decisión vigente en este momento.

En este trabajo se revisa el concepto de medicamento genérico, así como las pruebas que las agencias reguladoras les exigen para mantener las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que en el resto de los medicamentos.



## 4. METODOLOGÍA

Con el fin de lograr los objetivos anteriormente escritos, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la legislación vigente en esta materia en especial.

Durante la redacción de este trabajo, se revisó la legislación vigente en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre la regulación de los medicamentos y de sus estudios de bioequivalencia. Además, se consultó la información publicada por la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG). Asimismo, se consultaron tanto libros electrónicos como publicaciones en revistas científicas (Elsevier, En genérico, etc.). La búsqueda quedó limitada a aquellos documentos o publicaciones que fueran de libre acceso o gratuitas.

Además, y con el fin de cumplimentar toda la información obtenida, se utilizaron datos sobre algunos estudios de bioequivalencia realizados por Laboratorios Normon.

La bibliografía consultada ha sido la más actualizada posible.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Previo a la realización del estudio de bioequivalencia hay que diseñar un medicamento que cumpla, *in vitro*, con los atributos de calidad del principio activo y de la formulación correspondiente, a destacar los **estudios de disolución** del biolote frente al producto de referencia.

La guía *Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)* <sup>[11]</sup>, publicada el 20 de enero de 2010 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), describe, para productos con un efecto sistémico, cómo deben de ser los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Además, establece los criterios para su diseño, su procedimiento y su evaluación a nivel de toda la Unión Europea.

Los estudios de bioequivalencia deben realizarse atendiendo a la legislación vigente y cumpliendo las *Normas de Buena Práctica Clínica* y a la normativa de *Buenas Prácticas de Laboratorio* para asegurar que los resultados del estudio son fiables.

Todo debe quedar **registrado** y correctamente **documentado**. Para ello, los laboratorios generan los protocolos necesarios con todo lo que supondrá el ensayo de bioequivalencia y que antes de ejecutarse deberán presentarse a la AEMPS y ser aprobados por este organismo.

### 5.1. MEDICAMENTO DE REFERENCIA Y MEDICAMENTO PROBLEMA. TAMAÑO DEL BIOLOTE.

La *Ley del Medicamento* <sup>[12]</sup> exige que el perfil de seguridad y eficacia del medicamento de referencia esté suficientemente bien establecido por su uso clínico continuado. Para ello, el principio activo debe estar comercializado durante más de **10 años** en España o formar parte de la composición de un medicamento **genérico en la Unión Europea**. Además, el medicamento de referencia debe ser un medicamento **autorizado** en España o en la Unión Europea. Si el medicamento de referencia sufre alguna manipulación por parte del laboratorio que va a realizar el ensayo, como su reenvasado, el Director Técnico debe liberar ese lote, para garantizar que esa manipulación no afecta al estudio de bioequivalencia y evitar posibles fraudes.

Para realizar el ensayo se fabrica, bajo las directrices de las *Buenas Prácticas de Fabricación (GMP)*, un **biolote** representativo del medicamento “problema” para comparar su biodisponibilidad con el medicamento de referencia.

Antes de realizar el ensayo de bioequivalencia, se obtienen los **perfiles de disolución**, generalmente a 3 pH diferentes, del medicamento de referencia. A continuación, se hace un desarrollo galénico para conseguir que el producto problema presente un perfil de disolución similar. Este biolote debe ser liberado por el Director Técnico del laboratorio.

El tamaño del biolote en *procesos estándar*, debe ser **1/10** del tamaño de lote industrial o de **100.000 unidades**. Debe elegirse el que sea mayor o justificar posibles variaciones en el tamaño del mismo. En el caso de *procesos no estándar* (inyectables, liberación modificada...) el tamaño del biolote debe corresponder con el **tamaño industrial**.

### 5.2. VOLUNTARIOS SANOS

Los sujetos se eligen cuidadosamente bajo unos rigurosos **criterios de inclusión y exclusión**, los cuales deben indicarse claramente en el protocolo. El tamaño de muestra debe ser apropiado para que la potencia del ensayo sea al menos del 80%. Según la variabilidad interindividual descrita en estudios piloto, encontrada en ensayos clínicos previos o de datos bibliográficos se selecciona el número de voluntarios.

Los sujetos elegidos para los estudios de bioequivalencia, generalmente, son voluntarios sanos, cuyas edades están comprendidas entre los 18 y los 55 años, 50% de cada sexo y con un ICM entre 18.5 y 30 kg/m<sup>2</sup>. Con el fin de reducir posibles variaciones no ligadas al medicamento, se seleccionan participantes no fumadores, sin historia previa de alcoholismo ni drogadicción. Asimismo, es muy importante tener en cuenta el fenotipo/genotipo metabólico de los sujetos. Por ello, se recomienda

fenotipar a los mismos, para excluir, por ejemplo, a aquellos que son metabolizadores extremos. Además, es importante seleccionar a los individuos según su raza, por ejemplo, en Europa, los voluntarios deben ser caucásicos.

Los participantes firman un **consentimiento**, se les asegura la confidencialidad de datos y la protección con una póliza de seguros por los posibles daños.

### 5.3. DISEÑO DEL ENSAYO

Los estudios de bioequivalencia son **ensayos clínicos en fase I**. Habitualmente, en estos ensayos se utiliza un diseño experimental cruzado aleatorio, y abierto. Esto significa:

- *Cruzado*: A todos los pacientes se les hará la prueba de bioequivalencia tanto del medicamento de referencia como del medicamento problema. De este modo cada participante es su propio **control** en el ensayo, lo cual permite cuantificar la variabilidad interindividual.
- *Aleatorio*: ya que se separan a los participantes al **azar** en dos grupos diferentes, administrándose a uno de los grupos en un primer período el fármaco genérico y después de un período libre se le administra el fármaco de referencia. Al otro grupo se le administra en un primer período el fármaco de referencia y después de un período de lavado se le administra el fármaco genérico. El tratamiento correspondiente a cada día se asigna aleatoriamente, así existen dos posibles secuencias (test primero y referencia después, o su contrario, en primer lugar, referencia y después test), tal como se esquematiza en la *Figura III*.
- *Abierto*: las personas saben en todo momento cuál se les está administrando.

Para que se pueda llevar a cabo, se establece un espacio de tiempo entre la administración de ambos medicamentos objeto de la investigación, denominado **periodo de lavado**. Este periodo permite que las concentraciones del primer medicamento administrado estén por debajo del límite inferior bioanalíticamente cuantificable en todos los sujetos al comienzo del segundo período. Para lograr esto, normalmente, son necesarias al menos **5 semividas de eliminación**.

	PERIODO 1	PERIODO DE LAVADO	PERIODO 2
SECUENCIA 1	P <sub>1</sub>		R <sub>1</sub>
SECUENCIA 2	R <sub>2</sub>		P <sub>2</sub>

*Figura III: Administración aleatoria y cruzada del medicamento de referencia (R) y problema (P) y su tiempo de lavado correspondiente.*

Para minimizar variaciones que no dependan del medicamento, se establecen unas **condiciones estandarizadas** que deben seguir todos los participantes, controlando la administración de los fármacos, si se toma en ayunas o con alimento, la dieta, el volumen de agua ingerido con el fármaco, ejercicio, postura, la no toma de otros medicamentos... Además, el envasado, el etiquetado y la administración de los medicamentos a los sujetos deben documentarse en detalle, incluyendo todas las precauciones tomadas para evitar identificar posibles errores en la dosificación.

Normalmente, se realizan estudios a **dosis única**. No obstante, existen diseños alternativos, como los estudios de **dosis múltiples** que se realizan cuando el método analítico para una única dosis no es suficientemente sensible, farmacocinética no lineal, medicamentos de liberación modificada... En estos casos debe justificarse adecuadamente que no es posible medir de forma fiable el compuesto original después de la administración de una sola dosis y que además no se puede administrar una dosis supra-terapéutica.

Cabe destacar, que, generalmente, para medicamentos con **diferentes dosis, pero con mismas proporciones de fármaco y excipientes**, solo se hace el estudio de bioequivalencia al de mayor dosis. Se puede justificar el estudio de una dosis que no sea la más alta si, por ejemplo, se trata de productos con elevada toxicidad, como citotóxicos. Asimismo, para aquellos medicamentos cuyas dosis existentes de principio activo sean menores al **5% y que conserven el mismo peso final** del medicamento, como en el caso del Alprazolam, se puede admitir la bioequivalencia de una de las dosis para el resto cumpliendo los criterios de disolución in vitro a diferentes pH.

Además, aquellos medicamentos que sean **parenterales de administración intravenosa, soluciones orales** y solidos que al reconstituirse antes de administrarse pasen a ser soluciones, no se les realiza estudio de bioequivalencia, puesto que se espera que su acción sea similar a la del medicamento de referencia al estar ya disueltos, a no ser que lleven algún excipiente que pueda modificar su absorción. Ocurre lo mismo para aquellos medicamentos de uso tópico.

#### **5.4. PNT PARA EL TRATAMIENTO Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS**

Los laboratorios que manipulan o realizan el tratamiento de las muestras, tanto in vivo como in vitro, destinadas a estudios de bioequivalencia deben trabajar bajo *Normas de Buena Práctica de Laboratorio (BPL o GLP)*. Para ello, se les realizan inspecciones periódicas por las agencias reguladoras correspondientes a cada comunidad autónoma o a cada país dependiendo de las competencias que tenga cada territorio.

Todos los movimientos y tratamientos deben de estar protocolizados por *Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT o SOP)* previamente aprobados por el laboratorio. Algunos de los procedimientos más relevantes que deben incluirse en los PNT son:

- **Acondicionamiento e identificación de los fármacos desde el laboratorio fabricante para el envío al centro investigador** (generalmente hospitalario): se realiza bajo normativa GMP, ya que supone una manipulación del medicamento. (*Figura IV*)

LABORATORIOS NORMON S.A.	
<b>Formulación:</b> nombre, dosis, forma farmacéutica, periodo.	
<b>Entrada:</b> nº de entrega asignado en la hoja de recepción	<b>Fecha:</b> fecha de recepción
<b>Lote:</b>	<b>Ubicación:</b> lugar que ocupa en el archivo/armario donde se almacena
<b>Caducidad:</b>	<b>ID Bolsa:</b> ID de la bolsa en la que se transporta.

*Figura IV: Etiqueta para identificar formulaciones de ambos lotes en Laboratorios Normon según PNT. No debe tapar la etiqueta original del envase.*

- **Recepción por el centro investigador clínico:** El lote galénico y el producto de referencia son recepcionados, controlados y guardados bajo llave. Esta recepción debe quedar registrada y, para facilitar su localización, se pueden elaborar listados informáticos que especifiquen su ubicación.
- **Registro manipulación de las formulaciones:** Cada vez que se saquen las formulaciones de su ubicación para realizar algún ensayo debe cumplimentarse una tabla de registro.
- **Normas de extracción de las muestras de plasma:** normas del almacenamiento de las extracciones (temperatura de congelación hasta análisis, codificación de las muestras de plasma...)
- **Protocolo del manipulación, tratamiento y análisis de las muestras recibidas al laboratorio analizador.** Registro de entrada de las extracciones, validación de los métodos analíticos para análisis de plasma.
- **Archivo de datos analíticos obtenidos** (normalmente informático): tanto de las muestras como de las incidencias ocurridas a los voluntarios sanos.
- **Criterios de aceptación** de los resultados y **emisión del informe** correspondiente.

## 5.5. REALIZACIÓN DEL ENSAYO: FASE CLÍNICA, BIOANALÍTICA Y ESTADÍSTICA. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

Los productos a los que se debe realizar los estudios de bioequivalencia son aquellos que actúan por efecto sistémico y requieren procesos de absorción, incluyendo: medicamentos orales de liberación

inmediata, orales de liberación modificada, no-orales y no-parenterales (uso tópico, supositorios...), suspensiones, emulsiones o formulaciones micelares o liposomales parenterales (intravenosas, intramusculares o subcutáneas) y sprays nasales o inhaladores. No obstante, y como se estudiará más adelante, algunos de estos medicamentos debido a sus características de solubilidad y permeabilidad pueden quedar libres de estos ensayos de bioequivalencia. Esto es lo que se denomina **bioexenciones**.

### **Fase clínica.**

En la fase clínica deben **administrarse** correctamente los medicamentos a estudiar. Tras la administración ambas formulaciones se realizan **extracciones** de sangre a los **tiempos predeterminados** en el protocolo, para determinar la concentración del principio activo en circulación sistémica a lo largo del tiempo. Entre los dos tratamientos administrados se tendrá que dejar el tiempo necesario para que se elimine en su mayoría el fármaco remanente del primer tratamiento.

Estas muestras se deberán almacenar correctamente identificadas según el protocolo validado por el laboratorio y se conservarán a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su análisis analítico.

### **Fase bioanalítica: parámetros farmacocinéticos.**

En esta fase se realizará el **análisis** de las muestras biológicas y el **tratamiento de datos** correspondiente. Normalmente, las concentraciones de fármaco en plasma se determinarán por la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia con detector ultravioleta (**HPLC-UV**) o con detector de masas (**HPLS-MS**).

Cabe destacar que en el caso de que la molécula activa sea un metabolito de la molécula primaria que se administra, se debe medir la concentración del fármaco que se administra, no de su metabolito.

Además, aquellos principios activos que presenten enantiómeros con diferente farmacodinamia, tasa de absorción o actividad farmacológica se debe demostrar bioequivalencia para el enantiómero activo.

Si el principio activo es una sustancia endógena, como una hormona, el cálculo de los parámetros farmacocinéticos debe ser realizado mediante la corrección de la línea basal, es decir, calculando las concentraciones adicionales proporcionadas por el tratamiento. En estos casos, se puede considerar administrar una dosis supra-terapéutica, siempre y cuando esta sea bien tolerada. De este modo, las concentraciones adicionales proporcionadas por el tratamiento pueden determinarse de manera confiable. En el protocolo del estudio se especifica el método exacto para la corrección de la línea base.

A partir de los niveles de concentración-tiempo obtenidos (*Figura V*) se determinan los parámetros farmacocinéticos del principio activo.

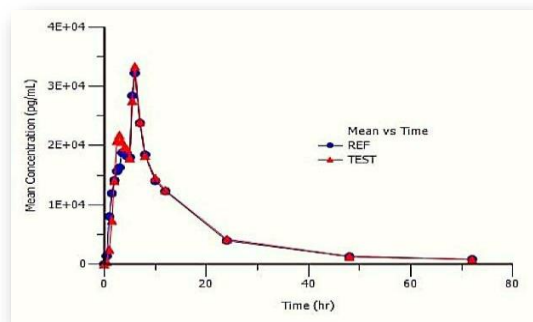


Figura V: Curva concentración en sangre-tiempo de ambos medicamentos de la Figura V.

Los parámetros que reflejan la biodisponibilidad en magnitud y en velocidad y que son requeridos por las guías oficiales son los siguientes, mostrados también en la Figura VI<sup>[13]</sup>:

- **AUC<sub>0-t</sub>**: Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta la última observación de la concentración en el tiempo (t). Con los parámetros de AUC se observa la cantidad de principio activo que llega al torrente circulatorio. Puede asignarse un tiempo concreto a AUC, como **AUC<sub>0-72h</sub>** que muestra el área bajo la curva de la concentración plasmática desde la administración hasta las 72h.
- **C<sub>máx</sub>**: Concentración máxima en sangre. Se relaciona tanto con la velocidad como con la magnitud de absorción.
- **T<sub>máx</sub>**: Tiempo transcurrido para alcanzar la C<sub>máx</sub>. Es independiente a la cantidad de principio activo y esta inversamente relacionado con la velocidad de absorción.
- **t<sub>½</sub>**: Semivida del fármaco. Es necesaria para conocer el tiempo que permanece el fármaco en el organismo.

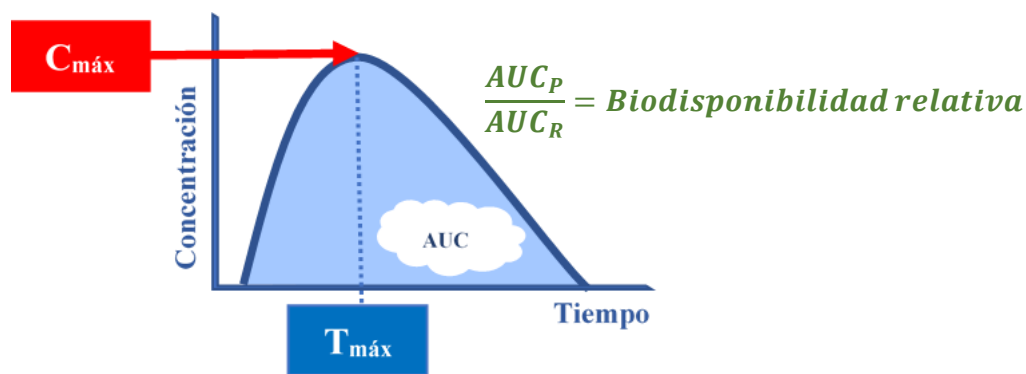


Figura VI: Curva concentración-tiempo con los parámetros relevantes a los estudios de bioequivalencia. Fórmula de la Biodisponibilidad relativa, siendo “AUC<sub>P</sub>” el área bajo la curva del medicamento problema y “AUC<sub>R</sub>” el área bajo la curva del medicamento de referencia.

La comparación de parámetros permitirá el cálculo de la biodisponibilidad relativa (Figura V y VI).



El cociente entre las áreas bajo la curva correspondiente al medicamento de referencia y problema determina la **biodisponibilidad relativa**. Si este parámetro tiende a la unidad significa que ambas formulaciones tienen un comportamiento biofarmacéutico muy similar.

### Fase estadística.

Los datos obtenidos deben analizarse estadísticamente. El **análisis de varianza (ANOVA)** compara si los valores promedios de dos o más poblaciones son significativamente iguales, mayores que o menores que <sup>[14]</sup>. Este análisis estadístico permite evaluar la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable respuesta en los diferentes niveles ensayados. Los factores o fuentes de variabilidad estudiados son la secuencia, el periodo, el tratamiento y la variabilidad interindividual. Asimismo, valora si alguno de estos incide de forma decisiva en el resultado final. No obstante, este estudio no permite conocer la magnitud o el sentido en el que inciden estos factores, pero sí permite calcular la variabilidad residual asociada al ensayo también llamada variabilidad intraindividual.

En la *Figura VII*, a modo de ejemplo, se indica una tabla resumen de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con ambos tratamientos.

	MEDICAMENTO PROBLEMA		MEDICAMENTO DE REFERENCIA	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
<b>C<sub>máx</sub> (pg/ml)</b>	42612.86	22176.72	43583.76	21047.65
<b>AUC<sub>0-72</sub> (h*pg/ml)</b>	397082.77	236751.26	389166.29	213530.39
<b>T<sub>máx</sub> (h) (media)</b>	5.50 (1.50 – 10.0)		5.50 (1.00 – 10.0)	
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	15.71	4.28	16.17	4.87

*Figura VII: Parámetros farmacocinéticos obtenidos con los medicamentos problema y referencia en un estudio de bioequivalencia de Laboratorios Normon.*

Con las medias de los parámetros obtenidos en el estudio estadístico y la medida de variabilidad residual calculada en el ANOVA, se determina la biodisponibilidad relativa promedio y su intervalo de confianza para el 90% de seguridad. Este intervalo permite valorar si el estudio de bioequivalencia debe ser aceptado o rechazado.



## 5.6. VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Las reglas de decisión de bioequivalencia han evolucionado a lo largo del tiempo. La **regla 20/80**, sin base estadística adecuada, se utilizó inicialmente. Esta regla indicaba que dos medicamentos son bioequivalentes si no presentan diferencias significativas entre sus biodisponibilidades y además el diseño estadístico utilizado para demostrarlo tenía, al menos, una potencia del 80% para detectar diferencias del 20%.

A continuación, se utilizó la **regla del  $\pm 20\%$** , ahora ya en desuso por las ventajas que presenta la utilización de la escala logarítmica para el tratamiento de datos. Esta regla indica que la relación de los parámetros de biodisponibilidad promedio y sus intervalos de confianza para el 90% deben encontrarse en el intervalo **80 – 120%**, redondeando siempre a dos decimales cuando comparamos ambas formulaciones. Es decir, en el 90% de los análisis, la biodisponibilidad estará comprendida entre el 80% y el 120% del producto de referencia. La probabilidad de que se concluya erróneamente que dos formulaciones son bioequivalentes si no lo son, es del 10%.

Debido a que los parámetros no suelen seguir una distribución normal, se recomienda la **transformación logarítmica** de estos. Para los datos con transformación logarítmica, los límites del intervalo de aceptación se sitúan entre el **80% el 125%** para poder concluir bioequivalencia <sup>[10] [11]</sup> (Figura VIII).

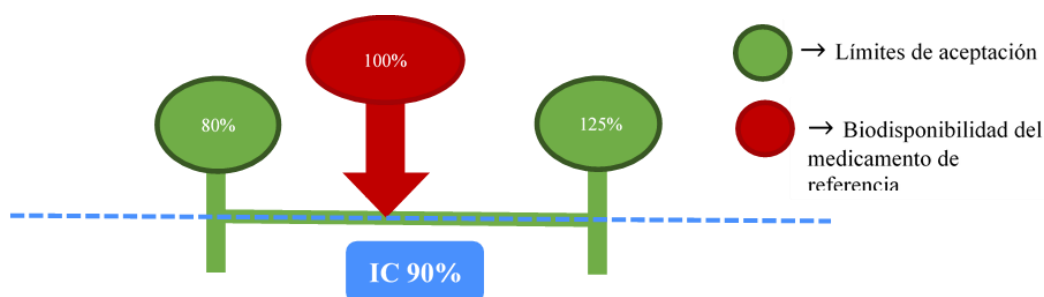
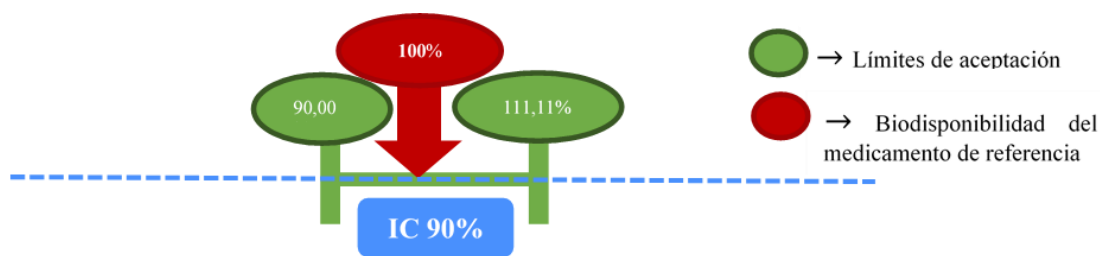


Figura VIII: Intervalo de aceptación para medicamentos estándar. IC: intervalo de confianza

Los intervalos de aceptación varían en casos específicos, como en aquellos medicamentos con **estrecho margen terapéutico**. En estos casos el intervalo de aceptación para el AUC se estrecha, yendo desde el **90.00% al 111.11%**. <sup>[10] [11]</sup> (Figura IX)



*Figura IX: Intervalo de aceptación para medicamentos con margen terapéutico estrecho,*

Las variabilidades que pueden afectar a los datos y por tanto al intervalo de confianza, y que en el diseño planteado se miden son las siguientes:

- **Efecto secuencia:** orden en el que se administran las formulaciones. Dentro de este factor se incluye la **variabilidad interindividual** (diferente comportamiento del fármaco en los individuos a los que se administra).
- **Efecto periodo:** el periodo de administración.
- **Efecto tratamiento:** variabilidad del propio fármaco dentro del tratamiento.
- **Factores aleatorios o variabilidad residual:** a diferencia de los anteriores, no está controlado mediante los requisitos del diseño del estudio. Algunos autores lo llaman **variabilidad intraindividual**.<sup>[11]</sup>

### 5.7. BIOEXENCIÓN O BIOWAIVER

Las **bioexenciones** o *biowaiver* eximen del ensayo de bioequivalencia a las formas de administración oral que cumplan determinados requisitos. Estas bioexenciones se basan en el *Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)*. El SCB clasifica los principios activos considerando sus parámetros de hidrosolubilidad y permeabilidad intestinal, factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción [15]. El SCB permite agrupar a los principios activos en 4 clases:

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD	
I	Alta	Alta	Alta Solubilidad: 85% de la cantidad declarada de droga se disuelve en 30 min. o menos. Se realiza en tres medios a pH 1.2, 4.5 y 6.8 utilizando Aparato I a 100 rpm o Aparato II a 75 rpm.
II	Baja	Alta	
III	Alta	Baja	Alta Permeabilidad: Más del 85% de la dosis oral administrada se absorbe en el intestino delgado.
IV	Baja	Baja	

*Figura X: Clasificación de los fármacos de acuerdo con el SCB.*

El biowaiver más utilizado que se basa en el SCB y que se aplica a los medicamentos de liberación inmediata es el siguiente:

- El principio activo es de **Clase I**.
- El medicamento presenta características de **disolución rápida** (no menos del 85% en 30 min.)
- Los **excipientes** que pueden afectar la biodisponibilidad son cuantitativa y cualitativamente iguales o que no contenga excipientes que puedan influir en la absorción del fármaco.
- **No** incluya un fármaco con un **margen terapéutico estrecho**.

## 6. CONCLUSIÓN

En base a lo expuesto, el estudio de los parámetros farmacocinéticos **AUC** y **C<sub>máx</sub>** permiten determinar si el medicamento problema o genérico cumple con los criterios de bioequivalencia exigidos por la normativa vigente. Es decir, en casos de medicamentos estándar, los cocientes P/R de las medias de AUC y C<sub>máx</sub> con un intervalo de confianza del 90% se encuentran incluidos en el intervalo de bioequivalencia entre **0,8-1,25**.

En los países desarrollados la demostración de bioequivalencia permite asumir intercambiabilidad del genérico con el medicamento de referencia. Adicionalmente se reconoce la intercambiabilidad con los demás medicamentos genéricos bioequivalentes.

Los ensayos de bioequivalencia son necesarios para la autorización de comercialización de los medicamentos genéricos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

[1] AEMPS. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. [Internet]. Madrid: 2014 [Consultado 2 nov. 2018] Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/v2/docs/reg\\_med-PS-v2-light.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf)

[2] AESEG. Medicamentos genéricos: calidad, seguridad y eficacia asegurada. La importancia de los excipientes. [Internet]. Madrid. [Consultado 25 nov. 2018]. Disponible en: [https://www.aeseg.es/pdf%20aeseg%20fichas/ficha\\_1.pdf](https://www.aeseg.es/pdf%20aeseg%20fichas/ficha_1.pdf)

[3] BOE-A-2012-5403, Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril. [Internet]. BOE núm. 98, páginas 31278 a 31312 (35 págs.): [Consultado el 2 nov 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403>

[4] Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. [Internet] Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343)

[5] Reglamento (CE) No 469/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de mayo de

2009 relativo al certificado complementario de protección para los medicamentos. Diario Oficial de la Unión Europea. [Internet]. [Consultado 25 nov. 2018]. Disponible en: [http://www.oepm.es/cs/OEPMSite/contenidos/NORMATIVA/NormasSobrePatentes/MU\\_Topografias\\_CCP/NSPMTCCP\\_Co\\_munitarias/Reglamento\\_CE\\_469\\_2009ParlamentoEuropeo\\_Consejo6mayo2009\\_Reglamento\\_CEE\\_1768\\_92\\_Consejo.pdf](http://www.oepm.es/cs/OEPMSite/contenidos/NORMATIVA/NormasSobrePatentes/MU_Topografias_CCP/NSPMTCCP_Co_munitarias/Reglamento_CE_469_2009ParlamentoEuropeo_Consejo6mayo2009_Reglamento_CEE_1768_92_Consejo.pdf)

[6] Directiva 2004/27/Ce del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. [Internet]. Madrid. [Consultado 25 nov. 2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2004/136/L00034-00057.pdf>

[7] ¿Cuándo se puede comercializar un medicamento genérico? En Genérico. [Internet]. Madrid; 7 dic. 2012. [Consultado 25 nov. 2018]. Disponible en: <https://www.engenerico.com/cuando-se-puede-comercializar-un-medicamento-generico/>

[8] AESEG. Medicamentos genéricos, exclusividad de datos y patentes. [Internet]. Madrid. [Consultado 1 dic. 2018]. Disponible en: <https://www.aeseg.es/pdf%20aeseg%20fichas/ficha3.pdf>

[9] SPC Manufacturing Waiver. [Internet]. [Consultado en 23 dic. 2018]. Disponible en: <http://www.spcwaiver.com/en/>

[10] Molina Martínez, I. Bioequivalencia y genéricos. Educación continuada en Farmacia. [Consultado 25 nov. 2018].

[11] CHMP, Guideline on the Investigation of Bioequivalence, [Internet]. Londres: EMEA;

2010; 27: 1-27. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)

[12] Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015; 96: 62935-63030. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343)

[13] Rey, M<sup>o</sup> Eugenia. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. [Internet]. Elsevier. 2001; 15 (10): 7-93. [Consultado 29 nov 2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-bioequivalencia-biodisponibilidad-efg-algunas-consideraciones-13021207>

[14] ¿Qué es ANOVA? [Internet]. Minitab. [Consultado 6 ene 2019]. Disponible en: <https://support.minitab.com/es-mx/minitab/18/help-and-how-to/modeling-statistics/anova/supportingtopics/basics/what-is-anova>

[15] Baena Y, Ponce D'León L.F. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm [Internet]. 2008; 37(1): 18-32. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v37n1/v37n1a0>

Comunicación personal del Dpto. Jurídico, Dpto. de Registros, Dpto. De Producción, Dpto. de Galénica, Dpto. I+D, Dpto. de Garantía de Calidad y Dirección Técnica de Laboratorios Normon S.A.