

Talleres No Interactivos

BIODISPONIBILIDAD DE FARMACOS, CONOCIMIENTOS BASICOS E IMPLICACION EN LA TERAPEUTICA

La biodisponibilidad de una sustancia esta definida como la velocidad y cantidad de la sustancia que alcanza el sitio de acción o en su defecto el torrente circulatorio.

La biodisponibilidad se clasifica en absoluta y relativa. En la absoluta se compara el perfil de la formulación en estudio que se administra por una vía extravascular contra la misma droga administrada por vía endovenosa. En el caso de la biodisponibilidad relativa la comparación es entre dos formulaciones extravasculares.

El análisis de la biodisponibilidad puede realizarse de varias maneras según las características del fármaco y la formulación en estudio:

- a) Estudios de disolución. In vitro
- b) Perfiles plasmáticos de la droga en estudio
- c) Perfiles urinarios de la droga en estudio
- d) Respuesta farmacológica de la droga en estudio
- e) Respuesta clínica de la droga en estudio

Los ensayos de disolución son los estudios más simples para realizar en relación a la biodisponibilidad / bioequivalencia. Estos ensayos permiten determinar la solubilidad o liberación del principio activo de una formulación en función del tiempo. Son ensayos que están generalmente codificados en diversas farmacopeas internacionales y utilizan aparatos estandarizados. En los mismos se realizan estudios límites de disolución para formulaciones de liberación rápida y perfiles de disolución en las de liberación controlada.

Un arma muy útil relacionada con el ensayo de disolución es la llamada correlación in vitro / in vivo, que permite extrapolar los resultados obtenidos en los ensayos de disolución al perfil plasmático de la droga.

El estudio clínico más clásico de bioequivalencia, se realiza en voluntarios sanos y comprende la comparación del perfil plasmático del fármaco en estudio luego de la administración de las formulaciones test y referencia a la misma población de voluntarios sanos. Hablamos entonces de ensayos del tipo pareado, cruzados. El estudio según la variabilidad esperada se realiza entre 12 y 32 voluntarios. Estos voluntarios son revisados clínicamente para ser incluidos como voluntarios sanos en el estudio clínico y deben firmar un consentimiento escrito de participar en el estudio. La extensión del estudio depende de las características farmacocinéticas del fármaco y de las características de la formulación en estudio. Estos voluntarios son sometidos a un régimen alimenticio estándar el día anterior y comienzan el estudio con un ayuno de 12 horas.

En el perfil plasmático se presta especial atención a tres parámetros que son el valor máximo plasmático (C_{pmax}), el tiempo al cual se produce este pico plasmático (T_{max}) y el área bajo la curva (ABC). El primero de los parámetros, C_{pmax} , depende de la velocidad de absorción y de la cantidad de droga absorbida. El T_{max} depende solamente de la velocidad de entrada al organismo y por último el ABC depende solamente de la cantidad de sustancia que llega al sitio de acción o a la circulación sanguínea. Cuando la relación de estos valores tienden a un valor de 1, con una variación del 20%, decimos que las formulaciones test y referencia son equivalentes. Esta demostración se realiza por estudios estadísticos específicos. Los análisis estadísticos generalmente estudian la llamada bioequivalencia media, si bien existe también una bioequivalencia poblacional o individual.

Dado que el método más clásico de estos estudios implica el estudio del perfil plasmático de la droga, las características del diseño químico analítico cobra especial importancia. Se debe contar con un método validado que asegure la sensibilidad, exactitud, precisión y reproducibilidad que se requieren.

FACTORES QUE REGULAN LA BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE FARMACOS. SU IMPORTANCIA

DRA. GRACIELA N BALERIO

Cátedra de Farmacología - Instituto de Investigaciones Farmacológicas - FFYB UBA - CONICET

La biodisponibilidad de una sustancia dependerá de la vía de administración en primera instancia. Si consideramos la vía oral se debe tener en cuenta los siguientes factores:

- Mecanismos de absorción y de eflujo
- Mecanismos de metabolismo presistémico
- Características fisicoquímicas del fármaco
- Factores farmacotécnicos
- Población. Condiciones etarias, genéticas, fisiológicas y fisiopatológicas

Los mecanismos que se ponen en juego en el proceso de absorción de drogas desde el tracto gastrointestinal son variados, pueden ser pasivos como la difusión simple, o activos con gasto de energía mediante transportadores con cierta especificidad. También existen mecanismos activos de eflujo en el intestino, los que han adquirido especial importancia en los últimos años.

En la administración oral de fármacos debemos considerar que los mismos pueden sufrir un metabolismo presistémico, es decir previo a su distribución en el organismo, por medio de enzimas metabólicas del intestino y del hígado.

Con respecto a las características fisicoquímicas del fármaco podemos considerar la llamada clasificación biofarmacéutica de las drogas. En ella se establece cuatro categorías que se basan en dos propiedades, la solubilidad y la permeabilidad de las mismas:

- Clase I con buena solubilidad y permeabilidad
- Clase II con baja solubilidad y alta permeabilidad
- Clase III con alta solubilidad y baja permeabilidad
- Clase IV con baja solubilidad y permeabilidad

Para la clase I se considera que en las formulaciones de liberación rápida se pueden considerar formulaciones bioequivalentes cuando demuestran disoluciones del 85% en 15 minutos. También se están considerando excepciones a los estudios in vivo para drogas de la clase II y III que cumplan determinadas características farmacocinéticas y de disolución, siempre hablando de formulaciones de liberación inmediata. Además hay que considerar la estabilidad de la sustancia en el tracto gastrointestinal

Los factores farmacotécnicos más importantes son:

- Tipo de forma farmacéutica
- Tamaño de partícula
- Forma y geometría de la formulación
- Polimorfismo de la materia prima
- Excipientes
- Procesos de manufactura y equipos
- Almacenamiento y transporte

En la población debemos analizar la edad de los individuos, ya que hay diversos cambios en los procesos fisiológicos del tracto gastrointestinal. También es importante tener en cuenta las características genéticas de los mismos, pues se han descrito variantes genéticas tanto en lo referido a enzimas de metabolismo como de diversos transportadores, que en muchos casos están relacionados con características étnicas. Por otra parte, las características fisiopatológicas del individuo o enfermedades colaterales y la medicación concomitante agregan nuevas variables a la biodisponibilidad de una sustancia.

FACTORES POBLACIONALES QUE MODIFICAN LA BIODISPONIBILIDAD

DR. MODESTO C. RUBIO

Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

El primer aspecto que debemos considerar luego de la condición de sano o enfermo del individuo es su género. Los estudios actuales de biodisponibilidad consideran una población mixta sin embargo hasta hace unos 10 años lo clásico era trabajar con grupos del sexo masculino, por lo que la mayoría del conocimiento sobre esta variable poblacional es muy reciente. Con respecto a la farmacocinética podemos decir que si bien existen estudios que demuestran algunas diferencias en la biodisponibilidad de algunas drogas en general los estudios clínicos no son consistentes con la hipótesis de diferencias con el género. La evidencia actual sugiere que la biodisponibilidad no sufre diferencias de gran significación clínica por esta razón.

Con respecto a la edad, la población pediátrica por ejemplo tiene una gran variabilidad en sus procesos de metabolismo de drogas y de vías de eliminación siendo a su vez variable según la edad del niño. En general podríamos resumir que la batería enzimática se termina de desarrollar a los 3 años aunque en el caso particular de alguna de ellas esto se logra luego de la pubertad. También tiene distinta la población pediátrica, las vías renales de eliminación. Con respecto a la distribución la composición de los tejidos es distinta con mayor proporción de agua y menos de lípidos lo que altera el volumen de distribución, para drogas lipofílicas el volumen de distribución está disminuido y para drogas hidrofílicas aumentado. Al nacimiento las proteínas plasmáticas son cuali y cuantitativamente diferentes lo que modifica la relación droga libre/ droga unida. Con respecto al fenómeno de absorción, vemos que la vía oral es errática y generalmente menos eficiente al nacimiento, en cambio tiene muy buena permeabilidad cutánea.

El geronte en cambio tiene, en general, menos diferencias en el metabolismo de drogas en relación al adulto, si tiene en cambio, una clara disminución de la eficiencia renal en la eliminación de las mismas.

Su aparato digestivo se vuelve más lento, con menos movimientos de mezcla y propulsión y con disminución del flujo sanguíneo en el área gastrointestinal y en la superficie activa para la absorción, por lo que esta baja en su eficiencia y es más lenta.

Con respecto a las variaciones étnicas las mismas están mejor estudiadas a nivel de las enzimas microsomas de metabolismo. En un alto número de los citocromos se ha encontrado una heterogeneidad genética que presenta distintas proporciones según la raza. Como ejemplo podemos analizar el caso del citocromo 2D6. Los malos metabolizadores por baja actividad del mismo son entre 5-10% de los Caucásicos de USA y un 1-2 % de los Asiáticos. Estos malos metabolizadores por este citocromo presentan un metabolismo ineficiente en más de 30 fármacos. En cambio la deficiencia en el citocromo 2C19 esta presente solo en un 2% de los Caucásicos y en el 20% de la población asiática.

Con respecto a la deficiencia de la N-acetil-transferasa 2, la población esquimal presenta un 5% de acetiladores lentos, los Caucásicos de USA un 55% y en algunas poblaciones mediterraneas un 90%. Algo similar ocurre con otras enzimas del metabolismo.

Sin embargo debemos considerar que aun dentro de una misma etnia existe una gran amplitud de las actividades de las enzimas de metabolismo, estas pueden estar relacionadas no solo con diferencias genéticas sino con hábitos alimenticios, enfermedad o la historia farmacológica de cada individuo, ya que muchos fármacos actúan como inductores o inhibidores de las enzimas de metabolismo.

Algo similar es lo que está ocurriendo con la presencia de transportadores de eflujo en el intestino.

De esta sumatoria de covariables, algunas estables y otras transitorias surge la biodisponibilidad individual

MEDICAMENTOS GENERICOS VS. SIMILARES

DR. MODESTO C. RUBIO

Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

La especialidad farmacéutica Genérica se define como una especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en principios activos con otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de equivalencia.

Posteriormente a la demostración de equivalencia se la considera intercambiable. Se produce después de la expiración, renuncia o la ausencia de la protección de la patente.

Como se observa la base de la seguridad de una formulación genérica es la realización de los estudios de bioequivalencia. En realidad lo que se realiza es un estudio de biodisponibilidad relativa que se basa en la realización de estudios clínicos donde o se demuestra la similitud de los perfiles plasmáticos o urinarios de la droga luego de recibir ambas formulaciones (test y referencia) o también puede compararse la respuesta farmacológica o la respuesta clínica ante ambas formulaciones.

¿Por qué muchas veces los equivalentes farmacéuticos no son equivalentes terapéuticos?. En este caso debemos reconocer que las diferencias entre ambos productos, por tratarse del mismo principio activo, deben estar en la materia prima o en la tecnología farmacéutica aplicada en su elaboración. En cuanto a la materia prima diríamos que los factores más importantes podrían ser: el tamaño de partícula, la salificación, grado de hidratación, presencia de polimorfos cristalinos, riqueza relativa de isómeros ópticos. En cuanto a la formulación diríamos que el contenido de excipientes en sus aspectos cuali y cuantitativos así como la tecnología farmacéutica aplicada son cruciales en la obtención de un genérico bioequivalente.

Dada la importancia entonces de estos aspectos en la calidad del producto final es que el proceso de elaboración debe ser controlado en todo su desarrollo para lo cual son sumamente útiles los estudios de disolución. Por otra parte el cumplimiento de normativas GMP (Buenas Prácticas de Manufactura) garantizará el mantenimiento de la calidad del producto.

Por último, debemos señalar que la decisión de si un producto genérico es bioequivalente e intercambiable o no es una decisión importante que afecta al laboratorio responsable de la manufactura y, lo que es más importante, a los derechos y a la salud del consumidor.

En nuestro país no tenemos una Ley de Medicamentos que contemple los medicamentos genéricos sino una que señala la prescripción por nombre genérico. Por supuesto está normativa comprende a los genéricos verdaderos y a los medicamentos similares.

Recordemos que una política de genéricos se basa en la intercambiabilidad, y ésta en el criterio de bioequivalencia, sino estaremos comparando precios de dos productos con calidades distintas lo cual no es válido