

---

---

# ■ Capítulo 1

## Introducción





Un medicamento similar es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis y que está destinado a la misma ruta de administración; un producto innovador, líder o de marca es aquel que se ha autorizado y comercializado en base a un dossier completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. Para los estudios comparativos, éste debería ser el producto de referencia (García & Gandia, 2001).

La aparición de productos genéricos en el mercado, que se produce como una estrategia para aumentar la accesibilidad de la población al medicamento, disminuye los costos asociados a la farmacoterapia, generando un efecto que beneficia especialmente a los sectores sociales de bajo poder adquisitivo. Para el año 2000, más del 90% del mercado farmacéutico mundial se encontraba concentrado en sólo ocho países desarrollados (ver Tabla 1-1) (WHO, 2004; Collazo Herrera et al., 2007). Para 2004, aproximadamente un tercio de la población mundial carecía de acceso a tratamientos médicos y medicamentos esenciales (WHO, 2004).

La consolidación del mercado de las formulaciones genéricas (FG) ha sido una de las políticas más efectivas a la hora de regular el precio de los medicamentos, superando al control de precios por parte del Estado: el precio de un genérico varía entre el 3 y el 8% del precio del innovador, lo que implica un ahorro considerable tanto para los pacientes como para los sistemas de salud y los gobiernos (US Congressional Budget Office, 1998; Kees de Joncheere et al., 2003; FDA, 2004 y 2010). El ahorro potencial derivado de la sustitución por FG fue estimado, sólo considerando a los afiliados a Medicaid,<sup>1</sup> en \$229 millones de dólares al año (Fischer & Avorn, 2003). Más recientemente, Haas y colaboradores concluyeron que la sustitución por FG, siempre que sea posible, produce un ahorro no menor al 10% (en promedio) respecto al producto de marca (Haas et al., 2005).

La explicación del menor costo de esta clase de productos es que la inversión económica realizada por el laboratorio farmacéutico para su desarrollo y posterior comercialización es menor que en el caso de los medicamentos originales: no es necesario demostrar la eficacia ni la relación riesgo/beneficio del producto, descubrir la pauta terapéutica adecuada o los criterios de selección de los pacientes susceptibles de beneficiarse con el tratamiento (Zapater & Horga, 1999). Cabe aclarar que el precio de los medicamentos no disminuye únicamente por la menor inversión necesaria para su desarrollo. El precio baja, principalmente, porque surge la competencia cuando finaliza

<sup>1</sup> Programa nacional de los EE.UU. que brinda cobertura de salud a grupos de bajos recursos económicos.

el monopolio del producto patentado. Si se exigieran los mismos estudios para las FG que para el líder posiblemente el precio también bajaría (tal vez menos, pero bajaría), ya que el precio del producto líder está determinado por numerosos factores, no solo por el costo en tiempo y dinero de sus años de desarrollo (Giarcovich, 2001).

A los medicamentos no-innovadores no se les exige que repitan la misma batería de estudios que los innovadores, simplemente porque no es necesario, además de que éticamente no sería correcto repetir ensayos clínicos que fueran estrictamente necesarios (World Medical Association, 2004). Lo que sí es necesario, sin embargo, es garantizar la seguridad y la eficacia de dichos productos antes de permitir su comercialización.

■ **Tabla 1-1.** Distribución del gasto global en medicamentos durante el año 2000 (se presentan los 10 países con mayores valores), extraído de Collazo-Herrera et al., 2007

<i>País</i>	<i>Gasto (billones US \$)</i>	<i>Porcentaje del gasto global</i>
USA	149,5	52,9
Japón	51,5	18,2
Francia	16,7	5,9
Alemania	16,2	5,7
UK	11,1	3,9
Italia	10,9	3,9
España	7,1	2,5
Canadá	6,2	2,2
Brasil	5,2	1,8
Méjico	4,9	1,7

El aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos provoca, entonces, que en todos los lugares autorizados para la dispensación de medicamentos sea una práctica común el intercambio entre productos conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis, es decir, de un producto similar y el innovador, o de dos productos similares entre sí. Este intercambio se denomina “Intercambiabilidad de Medicamentos” si se produce durante un tratamiento, o “Recetabilidad de Medicamentos” si se produce al inicio de un tratamiento terapéutico con un determinado fármaco.

La intercambiabilidad ha generado gran controversia, principalmente debido a que para garantizar completamente el cambio entre medicamentos durante la práctica clínica se debería demostrar que éstos son **equivalentes terapéuticos** (es decir, productos que luego de su administración en la misma dosis molar no muestran diferencias significativas en sus efectos terapéuticos, con respecto a eficacia y seguridad), pero eso no es posible, principalmente por sus implicancias éticas y por tratarse de estudios muy onerosos. La consecuencia es que la equivalencia terapéutica, en vez de ser demostrada, es inferida de una prueba donde se comparan las concentraciones que rinden dos medicamentos en el organismo, la **bioequivalencia (BE)**.

En la actualidad, los estudios de biodisponibilidad relativa (BDR) *in vivo* o bioequivalencia constituyen la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos para autorizar la comercialización de FG. Dichos estudios consisten en demostrar que la curva temporal de niveles plasmáticos del principio activo contenido en la FG es equivalente a la curva temporal obtenida con el medicamento de referencia. Es decir, si se produce la “equivalencia farmacocinética” se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y –lo más importante– en la eficacia terapéutica (Zapater & Horga, 1999).

El hecho de no poder aplicar las conclusiones de los estudios clásicos de BE a todos y cada uno de los individuos implica la necesidad de tomar ciertas precauciones al intentar sustituir un medicamento por una formulación bioequivalente, a pesar de ser ésta una práctica avalada en nuestro país por la Ley 25.649, de prescripción por nombre genérico o denominación común internacional (DCI). Cada vez son más los casos comunicados en la literatura médica de pacientes tratados con productos que, a pesar de haber sido declarados BE, presentaron problemas de falta de eficacia o toxicidad. Al administrar un fármaco, se desarrolla un sistema individuo-medicamento variable, no solamente entre los distintos sujetos, sino incluso para un mismo individuo, debido a factores dependientes tanto del medicamento (variabilidad intra producto) como del sujeto (variabilidad intra individual). Por lo tanto, en varios individuos de la población los medicamentos test (T) y referencia (R) podrían ser bioinequivalentes, y por lo tanto no intercambiables.

La relevancia de este planteo es aún mayor cuando el producto en cuestión contiene un fármaco de estrecho margen terapéutico (FEMT), como es el caso de algunos antiepilépticos de amplio uso [Carbamazepina (CBZ), Fenitoína (PHT), Ácido Valproico (VPA), Oxcarbazepina (OxCBZ), Lamotrigina (LTG)]. Tradicionalmente, la Food and Drug Administration (FDA) ha definido un FEMT como aquel que tiene menos de una diferencia de dos unidades, tanto en dosis letal y efectiva como en concentración mínima tóxica y efectiva, y que requiere por lo tanto de una dosificación cuidadosa y un monitoreo periódico del paciente. Investigadores biofarmacéuticos definen un FEMT como aquel en el cual un cambio del 20% o menos en la dosis produce alteraciones terapéuticas importantes y clínicamente indeseables.

Las características comunes de los FEMT incluyen:

- farmacocinética no lineal en concentraciones de rango terapéutico;
- variabilidad sustancial inter paciente en farmacocinética, farmacodinamia o ambas;
- tendencia a estar disponible en potencias múltiples para facilitar la individualización de la dosis.

Consecuentemente, un FEMT requiere una cuantificación cuidadosa de las dosis posológicas y un monitoreo clínico periódico debido a que cambios relativamente pequeños en las concentraciones sistémicas pueden conducir a cambios marcados en la respuesta terapéutica. Por otra parte, los efectos adversos de los medicamentos conteniendo FEMT se producen usualmente con dosis que son cercanas a aquellas requeridas para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

## El intercambio de medicamentos en el tratamiento de la epilepsia

Las epilepsias son desórdenes comunes y frecuentemente devastadores que afectan, sólo en los Estados Unidos, a más de 2,5 millones de personas. Se han identificado más de 40 formas diferentes de epilepsia. Las convulsiones epilépticas causan pérdida temporal de la conciencia, dejando al individuo en riesgo de daños físicos e interfiriendo con su desempeño educativo y laboral. El tratamiento es sintomático ya que las drogas actualmente disponibles inhiben las convulsiones, pero aún no se ha encontrado ningún tratamiento profiláctico o curativo para los pacientes epilépticos. A esto se suma un importante problema: la falta de cumplimiento de la terapéutica por parte de los pacientes, acentuada por la necesidad de terapias a muy largo plazo junto con los efectos adversos indeseados que presenta la mayoría de las drogas anticonvulsivas (Goodman & Gilman, 2006).

El término convulsión se refiere a una alteración temporaria del comportamiento debido a la descarga paroxística, hipersincrónica, excesiva e incontrolada de un gran número de neuronas. La epilepsia es un desorden crónico de la función cerebral caracterizado por episodios convulsivos críticos periódicos e impredecibles. Si bien no todas las convulsiones son de naturaleza epiléptica (existen convulsiones febriles, por ejemplo), cuando sí lo son se denominan también *crisis epilépticas*.

En áreas terapéuticas concretas, como en la epilepsia, surgen problemas únicos. El estrecho índice terapéutico, la baja solubilidad y la farmacocinética no lineal de ciertas drogas antiepilépticas (AEDs), como PHT, CBZ o VPA, producen que el intervalo de biodisponibilidad (BD) legalmente permitido, que hace a los genéricos aceptables en otras especialidades, se considere demasiado amplio para los fármacos antiepilépticos (Besag, 2000). Habitualmente, las pruebas de BD se realizan por medio de estudios de dosis únicas, lo que difiere de la práctica clínica habitual, en donde las concentraciones séricas en equilibrio estable generalmente son más altas que las concentraciones alcanzadas después de una dosis en voluntarios sanos. Además, en los estudios de dosis únicas es imposible detectar los problemas que se asocian con la acumulación de metabolitos, como puede ocurrir durante el tratamiento prolongado y con las variaciones farmacocinéticas en poblaciones especiales (niños, ancianos), así como en pautas con politerapia (Besag, 2000).

La mayoría de los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia tiene buen pronóstico al recibir la primera droga antiepiléptica gracias a su elevada sensibilidad al tratamiento. Sin embargo, el 10% no responderá al tratamiento y requerirá el agregado de otros fármacos (Brodie, 2010). Es por ello que las interacciones entre diversos AEDs representan importantes complicaciones durante los tratamientos. Así, por ejemplo, un paciente medicado con CBZ experimentará disminución de las concentraciones plasmáticas si se suman a su tratamiento PHT o Fenobarbital (PB), o aumento en la concentración de E-CBZ (con riesgo de experimentar toxicidad) si la droga añadida es el VPA (Johannessen & Landmark, 2010).

La repercusión clínica de la diferente BD entre los fármacos de marca y las FG fue valorada por Crawford y col. en más de 1200 pacientes que seguían tratamiento con CBZ, VPA y PHT (Crawford et al., 1996). En el 18,7% de los pacientes se había cambiado el fármaco líder por un genérico o viceversa en los dos años anteriores. De ellos, el 10,8% tuvo algún problema de eficacia o tolerancia claramente atribuible al cambio de tratamiento, mayoritariamente en el caso de cambio de líder a genérico. Esto im-

plica que, aunque se ahorra dinero al cambiar el tratamiento con AEDs originales por productos genéricos, el deterioro experimentado por algunos pacientes, la consecuente pérdida económica personal incurrida y el consiguiente trabajo adicional que se necesita de médicos y servicios sociales, en realidad aumentan los costos globales, que en la epilepsia son especialmente elevados (Argumosa & Herranz, 2000 y 2004).

En un trabajo publicado en 2005, Argumosa y Herranz analizan la repercusión económica como consecuencia de la introducción de un medicamento genérico de CBZ en España mediante indicadores como el análisis de costos, el análisis costo-efectividad y el análisis costo-beneficio. Para ello toman valores estimados para la población española de prevalencia, costos y consecuencias de los eventos más importantes que pueden aparecer al sustituir un tratamiento con CBZ. La proporción de pacientes que presentan convulsiones al cambiar la CBZ de marca por la genérica la toman de la publicación de Crawford y colaboradores (Crawford et al., 1996). También emplean otro estudio (Spitz, 1998) como base para calcular la repercusión de estas convulsiones en términos de asistencia a servicios de Urgencia, días de ingreso, accidentes secundarios a las crisis y muertes acaecidas como consecuencia de estos accidentes. Incluyen en su análisis el costo de dos monitoreos terapéuticos en los pacientes con recidivas, número mínimo que surgió mediante la consulta a numerosos neurólogos. Sus resultados muestran que el intercambio por CBZ genérica sólo trae desventajas económicas: si se introduce una FG de CBZ en el 9% de los pacientes el gasto sanitario aumenta (ahorro negativo) en 2.338.346 €, y si se introducen FG en el 20% de los casos dicho aumento llega hasta 6.336.227 € (Argumosa & Herranz, 2005).

Un análisis similar fue realizado por Crawford y colaboradores. Los autores mencionan el caso de Italia, donde se logró un ahorro de más de 25 millones de dólares como resultado de la introducción de FG en 2002, lo que claramente fue un gran incentivo para prescribir FG. Sin embargo, alertan acerca de que se debe asegurar que el menor costo de las FG no sea el único factor considerado: el verdadero costo de prescribir FG incluye también el de las visitas adicionales al médico y/o al hospital en el caso de presentarse problemas con la sustitución, y el costo de la falla del tratamiento si aparecieran episodios convulsivos asociados. El costo de una única convulsión en un paciente que estaba estabilizado es tan alto que podría contrarrestar cualquier ahorro producido por el intercambio (Crawford et al., 2006).

Muchos profesionales de la salud, organizaciones de apoyo al paciente y asociaciones profesionales creen que los pacientes con epilepsia tienen una incidencia inaceptable de convulsiones o efectos adversos cuando son intercambiados a productos genéricos. Por ejemplo:

- una encuesta realizada en 2004 reveló que sobre un total de 301 neurólogos el 68% asoció el intercambio por un genérico con la aparición de convulsiones, mientras que un 56% reportó efectos adversos aumentados por dicho intercambio (Wilner, 2004);
- de una encuesta electrónica realizada durante 2007, donde respondieron 480 médicos de Alemania, Austria y Suiza, surgió que el 49% de los profesionales reportó la existencia de problemas frente al intercambio del producto líder por un genérico (Kramer et al., 2007).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que los datos provenientes de encuestas, más que aportar evidencia fuerte de la falla de los genéricos, dan una idea aproximada de

la magnitud de la preocupación por parte de los médicos consultados. Por otro lado, los reportes de casos (*case reports*) documentan problemas en la intercambiabilidad de AEDs en pacientes individuales (Gilman et al., 1993; Jain, 1993; Burkhardt et al., 2004).

También se ha reportado evidencia indirecta de inequivalencia de productos genéricos para un gran número de pacientes intercambiados: Andermann y colaboradores informaron las tasas de “switchback”, es decir, de retorno al producto de marca, para pacientes con epilepsia que recibían LTG luego de que el sistema de salud canadiense determinara el intercambio a formulaciones genéricas (Andermann et al., 2007). Los autores midieron la frecuencia con la que los pacientes retornaban al producto líder luego del cambio a una FG de LTG, Clobazam, VPA, Simvastatina y dos antidepresivos, Fluoxetina y Citalopram. De 1354 pacientes con prescripción de LTG genérica, un 12,9% volvió al producto de marca, y para otros AEDs se observaron tasas de retorno cercanas al 20%. En el grupo de drogas no-AEDs, los retornos sólo fueron entre el 1,5-2,9%. También se observaron aumentos significativos en las dosis de LTG dentro del grupo que permaneció tomando la formulación genérica. Frente a la misma situación, Duh y colaboradores evaluaron el impacto económico de la sustitución, y su análisis sugirió que los ahorros resultantes fueron menores a lo esperado: se esperaba una reducción del 31,9% en el costo y sin embargo fue del 28,2%, debido a un aumento promedio del 5,5% en la dosis administrada (Duh et al., 2007).

Por el contrario, la FDA (es decir, el organismo gubernamental responsable de la aprobación de los productos genéricos en los Estados Unidos) ha dejado muy clara su posición: afirma que los métodos utilizados para aprobar las formulaciones genéricas son suficientemente rigurosos para que pacientes y profesionales de la salud esperen de los equivalentes genéricos el mismo efecto terapéutico que del producto de referencia (Henney, 1999). Más aún, la FDA sostiene que los intercambios pueden hacerse entre el producto líder y los genéricos, o entre los genéricos mismos, sin temor a que se produzca pérdida del efecto terapéutico o mayor toxicidad, y que no se requieren análisis adicionales en los pacientes que hayan experimentado un intercambio.

Estas recomendaciones son válidas para todas las categorías terapéuticas, ya sea que se trate de drogas empleadas para infecciones menores o para patologías que pongan en riesgo la vida del paciente, tales como arritmias cardíacas, inmunosupresión para el trasplante de órganos o convulsiones. Las recomendaciones también se aplican a drogas consideradas de estrecho margen terapéutico. Por último, en el caso de la epilepsia, la FDA sostiene que no existe evidencia concluyente de que los pacientes hayan experimentado una diferencia en los efectos adversos o en el control de sus convulsiones a partir de cambios en las concentraciones plasmáticas de droga a partir de productos genéricos formulados dentro de los rangos establecidos para la BE (Privitera, 2008).

En noviembre de 2007 la Sociedad Americana de Epilepsia (AES) publicó un documento en el que establecía su postura respecto a la intercambiabilidad de AEDs durante el tratamiento de la epilepsia. En dicho documento declara que, a pesar de la postura de la FDA al respecto, médicos y pacientes expresan como opinión mayoritaria en numerosas encuestas que las diferentes formulaciones de un AED no siempre resultan terapéuticamente equivalentes. También declara que la AES se opone a la sustitución de AEDs sin la aprobación de médicos y pacientes, que apoya el desarrollo de regulaciones nacionales que aseguren la equivalencia terapéutica en los pacientes y que se opone a cualquier legislación nacional o estatal que limite la capacidad de los médicos



de determinar qué formulación de un AED prescribir a sus pacientes (AES, 2007; Liow et al., 2007).

La postura adoptada por otras organizaciones, como la Academia Americana de Neurología, la Fundación Epilepsia y la Liga Internacional contra la Epilepsia (Francia) también refleja lo anterior, abogando siempre por realizar los intercambios solo después del consentimiento de médicos y pacientes. La Epilepsy Foundation of America recomendó, incluso, establecer intervalos de BE diferentes para los AEDs (Epilepsy Foundation of America, 1990).

En el Capítulo 4 se analiza en detalle esta situación, es decir, la intercambiabilidad de medicamentos declarados BE según la metodología experimental clásica (y actualmente exigida por los entes regulatorios) en pacientes estabilizados con un determinado medicamento.

## La prueba de bioequivalencia

La equivalencia farmacocinética o de los perfiles concentración versus tiempo es lo que hoy conocemos como bioequivalencia: dos medicamentos serán BE si no difieren significativamente en su biodisponibilidad, es decir, en la velocidad y la cantidad absorbida cuando se administran en la misma dosis molar e iguales condiciones experimentales (FDA/CDER, 2003). Esta estrategia es una reducción del problema con fines prácticos, que si bien resulta válida para la mayoría de los medicamentos puede resultar limitada en el caso de fármacos con cinéticas complejas o en las situaciones indicadas en la Tabla 1-2.

■ **Tabla 1-2.** Situaciones en las que es imposible asumir una aproximación "reduccionista" del problema de la bioequivalencia

<b>Bioequivalencia - Situaciones especiales</b>
Cinéticas complejas / Desconocimiento de la cinética del producto de referencia
Formulaciones farmacéuticas especiales
Medicamentos empleados en grupos especiales de pacientes
Vías de administración diferentes de la oral y la parenteral
Fármacos con rangos terapéuticos muy estrechos
Excipientes con repercusión potencial (alcoholes, hidratos de carbono)
Interacciones farmacocinéticas durante los procesos de absorción
Fármacos que modifican su propia absorción en tratamientos crónicos (por ejemplo, que modifican el pH gástrico y/o la velocidad de vaciamiento gástrico)

Excepciones aparte, la BE ha sido adoptada por las agencias regulatorias de medicamentos como método para inferir la equivalencia terapéutica, y se ha aplicado principalmente a dos tipos de productos: modificaciones de una formulación existente y versiones genéricas del producto innovador.

Por otro lado, para ser BE dos medicamentos también deben ser *equivalentes o alternativas* farmacéuticas. En el primer caso se trata de productos con igual principio

activo, dosis y forma farmacéutica –no necesariamente con los mismos excipientes–, destinados a la misma vía de administración y que cumplen individualmente con los requisitos de calidad establecidos. En el segundo caso, puede diferir también la forma farmacéutica, la dosis y/o la forma química de la especie activa (sal, éster, etc.). La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia ya que las diferencias en excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la disolución o la BD de dos formulaciones orales. Un esquema clásico de cómo se relacionan entre sí los conceptos anteriores puede verse en la Figura 1-1.

La prueba de BE fue rápidamente aceptada, principalmente por su menor costo comparado con los estudios clínicos que evita, y también por la gran precisión y la exactitud con que las drogas y/o sus metabolitos pueden ser medidos en los fluidos biológicos para la construcción de los perfiles de concentración luego de la administración de una dosis. De manera resumida, un estudio de BE consiste en determinar las concentraciones en un fluido biológico, típicamente plasma, del fármaco contenido en los dos medicamentos que se desea comparar. El estudio suele ser cruzado y con una única administración de cada formulación a cada grupo de voluntarios sanos.



**Figura 1-1.** Esquema de cómo se relacionan los distintos niveles de equivalencia entre medicamentos. En la figura de la izquierda se presentan los tres niveles (equivalencia farmacéutica, bioequivalencia y equivalencia terapéutica) como posiblemente se presentan en realidad; en la figura de la derecha se esquematiza la hipótesis fundamental de la BE: que dos productos BE resultarían equivalentes terapéuticos

A continuación se va a profundizar en los principales aspectos de los estudios de BE: estadística, fuentes de variación, tipos de BE, tratamiento de los datos, cálculos y diseños. En cuanto al número de voluntarios, en la actualidad se acepta que un correcto estudio de BE debe incluir al menos 12 voluntarios sanos (Bakke et al., 1994). Sin embargo, el número preciso para cada estudio dependerá de la variabilidad intra e inter individual que cabe esperar de cada droga, y de la precisión o el poder estadístico exigido (FDA/CDER, 2001). Se han derivado fórmulas para estimar el número requerido en función del coeficiente de variación (CV) esperado, y también se cuenta con tablas que tabulan el número mínimo de voluntarios en función de dicho CV y del poder estadístico deseado (Diletti et al., 1992; Hauschke et al., 1992b; Chow & Liu, 2009). Esto se tratará con más detalle en el Capítulo 3, durante el diseño del estudio de BE de cápsulas de PHT 100 mg.

Como dos formulaciones nunca pueden ser idénticas, como tampoco pueden serlo dos lotes de un mismo producto ni dos comprimidos dentro de un lote, el propósito de un estudio de BE es demostrar que los perfiles farmacocinéticos producidos por dos formulaciones no difieren más de lo permitido. El problema básico fue, por lo tanto, establecer qué diferencia era permitida entre dos perfiles o, dicho de otro modo, cuán diferentes podían ser los mismos y aún considerarse terapéuticamente similares.

Otro factor que complica este análisis es que aun cuando la misma formulación se administra al mismo individuo no se obtienen parámetros farmacocinéticos idénticos. Fue y continúa siendo un desafío encontrar métodos estadísticos robustos que permitan establecer la similitud de dos perfiles y que a su vez puedan ser cumplidos a pesar de las variaciones intra individuales inevitables. Se han publicado infinidad de propuestas respecto a los métodos estadísticos posibles, cubriendo casi toda el área de la estadística teórica: métodos Bayesianos (Rodda & Davis, 1980; Fluehler et al., 1981; Selwyn et al., 1981; Fluehler et al., 1983; Selwyn & Hall, 1984), de intervalos de confianza (Westlake, 1972 y 1976; Mandallaz & Mau, 1981; Locke, 1984), hasta test de hipótesis (Hauck & Anderson, 1984; Patel & Gupta, 1984; Rocke, 1984; Schuirman, 1987), desde paramétricos hasta no paramétricos (Steinijans & Diletti, 1983; Hauschke et al., 1992a).

Estadísticamente, demostrar que una formulación test (T) y otra de referencia (R) son “suficientemente” similares significa establecer una probabilidad o regla de decisión para los parámetros (por ejemplo, la media) de la distribución estadística que asumimos para las medidas de BD (por ejemplo, el ABC). Expresando en símbolos sería:

$$Pr\{\Delta_1 \leq f(\theta_T, \theta_R) \leq \Delta_2\} \leq 1 - P$$

■ Ecuación 1-1

Es decir, que cierta función comparadora de los parámetros de la distribución estadística de T y R,  $f(\theta_T, \theta_R)$ , debe caer dentro de límites preestablecidos,  $\Delta_1$  y  $\Delta_2$ , con una cierta probabilidad  $1 - P$ . El intervalo comprendido entre  $\Delta_1$  y  $\Delta_2$  se denomina “intervalo de bioequivalencia” (IB). Por consiguiente, se requieren estándares bien definidos para establecer:

- a. qué medidas de la biodisponibilidad y que parámetros de sus respectivas distribuciones deben cumplir con el criterio;
- b. el ancho del intervalo para cada uno de esos parámetros;
- c. la función que tiene sentido comparar de dichos parámetros;
- d. el nivel de probabilidad empleado.

a. Las medidas de BD más frecuentemente utilizadas suelen ser: una de cantidad como ABC ( $ABC_{0-t}$  y/o  $ABC_{0-inf}$ , tal que la primera represente al menos el 80% de la segunda) y otra de forma o velocidad como Cmax, junto con la tabulación de Tmax (Schall & Luus, 1992). También se ha propuesto al parámetro Cmax/ABC como una buena medida de la forma de la curva (Endrenyi et al., 1991), ya que es un cociente indicativo de la velocidad del proceso. A su vez, de las medidas de BD elegidas se debe estudiar algún parámetro de su distribución, comúnmente la media. Lo más usual es comparar la diferencia entre las medias de las dos formulaciones, pero con los datos log-transformados (es decir, se comparan las medias geométricas).

b. El ancho del IB es la forma principal de lograr significancia clínica o importancia. Para el cociente de las tendencias centrales,  $\Delta_1$  se toma generalmente como 80%, ó 20% en el caso de diferencias (equivalente a 80-125 para datos log-transformados). El origen de la regla del 20% no es claro, pero parece ser consistente con otros límites, tales como los de la definición de potencia de la Farmacopea de EE.UU. (USP) (Jackson, 1994). Actualmente, éste es el intervalo exigido por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos, si bien han existido propuestas de un IB más angosto (por ejemplo, 90-110%) para drogas de estrecho margen terapéutico, de elevada toxicidad y/o de elevada variabilidad intra individual (Shah et al., 1996), como así también para las medidas de BD que posean alta variabilidad (EMA/CPMP, 2001).

c. El límite  $\Delta_1$  está expresado como porcentaje de la diferencia respecto a la formulación de referencia. Esta diferencia relativa reconoce el hecho de que el valor absoluto de la estima de los parámetros depende totalmente de los voluntarios del estudio, y que por lo tanto puede haber grandes diferencias en la magnitud de las medidas de BD entre diferentes estudios. Al expresar los resultados en escala relativa, los estudios de BE de distintas drogas pueden tener los mismos límites para el IB.

d. El nivel de seguridad que exigen las autoridades para la comparación entre T y R viene dado por  $1 - P$ . Ésta es la probabilidad de que la diferencia verdadera o el cociente de los parámetros caigan dentro de la zona de seguridad definida por el IB. A menor P, mayor seguridad. Para la mayoría de los parámetros P suele fijarse en 0,05.

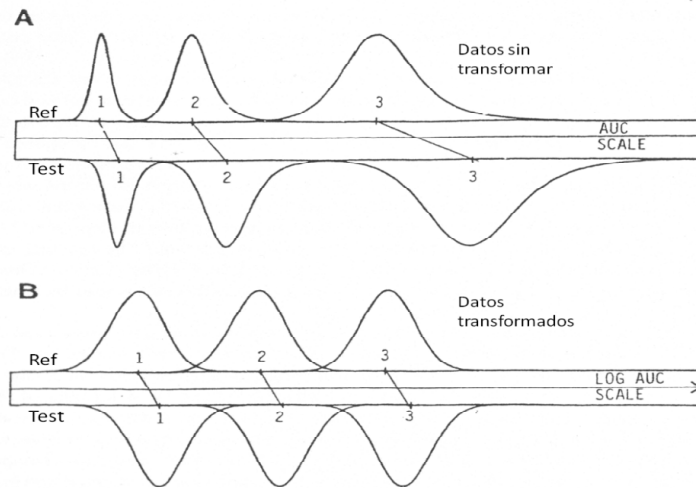
### Distribución de los parámetros farmacocinéticos

Muchos estudios farmacocinéticos (Steinijans et al., 1982; Friedman et al., 1986) indican que la distribución de las medidas de BD es sesgada hacia la derecha (es decir, la “cola” derecha de la distribución es más larga que la de la normal). Debido a ese sesgo positivo, a que sus posibles valores son siempre mayores a cero y a que la varianza tiende a ser mayor cuanto mayor es el valor medio de la variable estudiada, es razonable asumir que la distribución es lognormal (Pabst & Jaeger, 1990) y así se considera actualmente (ANMAT, 1999; EMA/CPMP, 2001; FDA/CDER, 2003).

La Figura 1-2 presenta un ejemplo esquemático del fundamento del uso de la transformación logarítmica. El gráfico superior (A) presenta, para tres individuos (1, 2 y 3), la distribución lognormal de ABC sin transformar. Las curvas superiores corresponden al producto R y las inferiores a T: entre ambos se estableció una diferencia del 20% en los valores medios, y éstos a su vez aumentan secuencialmente entre los individuos (se duplican). Se puede ver que a medida que el ABC medio aumenta entre los sujetos también lo hace la varianza (o desviación estándar [SD]) intra individual, generando gaussianas más anchas, a pesar de que el coeficiente de variación ( $CV = SD/ABC$  medio) se mantiene constante. En este gráfico también se puede observar que las líneas que unen las medias obtenidas con R y T para cada sujeto no resultan paralelas, es decir que una misma diferencia porcentual entre dos formulaciones (20% en este caso) provoca distintas diferencias intra individuales según el valor absoluto del ABC.

El gráfico inferior (B) corresponde a la transformación logarítmica de las curvas de (A). En este caso, todos los sujetos tienen distribuciones con igual forma y las líneas que unen las medias son paralelas, es decir que todos los sujetos tienen igual diferencia logarítmica entre las formulaciones. También las curvas transformadas son equidistantes dentro de una misma formulación ya que la transformación elimina el efecto de aumentar secuencialmente el doble.

Otra razón para el uso de la transformación logarítmica es que la comparación primaria de interés en un estudio de BE es la relación entre las formulaciones T y R, y los modelos estadísticos disponibles más desarrollados no evalúan cocientes sino diferencias, por lo que la transformación permite aplicar dichos modelos a la razón T/R, expresada como  $\ln T - \ln R$  (Zapater & Horga, 1999).



**Figura 1-2.** Efecto de la transformación logarítmica en las comparaciones intra individuales para dos formulaciones con un 20% de diferencia en su respuesta media. El gráfico superior (A) muestra la distribución de ABC de tres individuos (1, 2 y 3) para las formulaciones Referencia (curvas superiores) y Test (curvas inferiores). El gráfico inferior (B) representa lo mismo pero con los datos log-transformados. Extraído de Jackson, 1994. AUC: área bajo la curva (ABC)

### Fuentes de variación

La mayor fuente de variación en un estudio de BE está dada por los individuos (inter individual,  $\sigma_{\text{inter}}$ ), por sus diferencias genéticas (raza, capacidad metabolizadora, etc.), ambientales y sociales (alimentación, actividades, trabajo, entorno, etc.), como así también por encontrarse en diferentes etapas de su vida biológica, psicológica y social. En segundo lugar se encuentra la variación intra individual ( $\sigma_{\text{intra}}$ ): por qué un mismo sujeto no reacciona de la misma manera cuando se le administra el mismo producto en dos oportunidades diferentes. Otra fuente de variación está dada por las diferencias que puedan existir intra formulación: dentro de un mismo lote, no todas las unidades de dosificación (típicamente comprimidos) son iguales. Sin embargo, frente a las variaciones biológicas típicas de un estudio de BE este aporte no suele ser significativo, y es imposible separarlo estadísticamente de  $\sigma_{\text{intra}}$ .

La última gran fuente de variación es aquella que se conoce como “interacción Individuo\*Formulación” (I\*F), que se produce cuando los individuos se comportan de manera diferente en la respuesta relativa de una formulación respecto a otra. Un ejemplo clásico es cuando se modifica la absorción en algunos sujetos por interacción con un excipiente presente en una formulación y no en la otra (Chow & Liu, 2009).

Las demás variabilidades de un estudio clásico de BE se deben minimizar al máximo: las correspondientes al método analítico y a los tiempos de muestreo, al igual que ciertas variables biológicas (voluntarios biológicamente homogéneos, alimentación,

ingesta de líquidos, horas de ayudo previas y nivel de actividad durante el estudio, etc.). En cuanto a los métodos analíticos para estudios biológicos, se exige que sean exactos (entre 85 y 115% del verdadero valor) y precisos (error estándar relativo menor al 15%, y menor al 20% en el límite de cuantificación).

### Datos atípicos (“outliers”)

En los estudios de BE, los outliers se definen como sujetos que presentan valores discordantes o atípicos de uno o más parámetros farmacocinéticos cuando se comparan con los demás valores obtenidos en el estudio. En el caso de la BE, como suele llevarse a cabo siguiendo un diseño cruzado, el tipo más importante de outlier es el que difiere significativamente de los demás en cuanto a la respuesta *relativa* T/R (USP 31/NF 24, 2008).

La existencia de un outlier en un estudio de BE generalmente se debe a fallas en el producto (en una unidad de dosificación dada, lo que es más común que suceda en sistemas de liberación modificada cuando falla el sistema regulador de la liberación), fallas durante la administración (vómito, por ejemplo) o subpoblación (clase minoritaria en la población general para la que los productos no resultan BE aunque sí lo hayan sido para la población mayoritaria).

Se han desarrollado numerosos test estadísticos para la identificación de outliers, la mayoría basados en análisis de residuales (Liao, 2007; Ramsay & Elkum, 2005; Wang & Chow, 2003). Sin embargo, los outliers no pueden ser simplemente eliminados del análisis sobre la base de un test estadístico: cuando se identifican uno o más datos atípicos se debe buscar y proveer de evidencia científica y/o explicaciones que justifiquen la exclusión de dicho sujeto del análisis estadístico (y dependiendo de la presunta causa del outlier, el mismo deberá estar presente tanto en los datos de ABC como de Cmax).

No sólo eso, sino que sólo se podrán eliminar del análisis aquellos outliers resultantes de fallas de productos o procesos, y no así cuando el valor atípico sea causado por una potencial interacción I\*F (subpoblación). En un diseño cruzado 2x2 no es posible distinguir estas dos clases de outliers, sino que para ello es necesario un diseño con administraciones replicadas de cada producto (Schall et al., 2010).

Por último, si se eliminan datos del análisis primario, corresponde realizar un análisis de sensibilidad e informar los resultados finales de la BE, tanto incluyendo como excluyendo dichos datos.

### Tipos de bioequivalencia

Acorde a lo discutido hasta aquí, se puede concluir que dos formulaciones pueden diferir entre sí por sus parámetros de tendencias centrales, por variaciones intra individuales y/o por la existencia de interacciones con algunos individuos. A raíz de esto se han propuesto diversos diseños experimentales: desde enero de 2001, con la aparición de la guía *Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence* la FDA contempla los estudios de BE poblacional (BEP) e individual (BEI), en adición a la BE media (BEM) universalmente aplicada (FDA/CDER, 2001).

La Figura 1-3 presenta ejemplos de posibles situaciones durante estudios de BE. Las líneas punteadas verticales representan la variabilidad inter individual para las formulaciones T y R. Las líneas verticales más pequeñas representan la variabilidad intra individual de cada voluntario (se ejemplifican tres voluntarios) con cada formulación.



Las líneas que unen las formulaciones conectan la media verdadera de cada sujeto. En el caso A, las tres clases de BE serían aceptadas; en el caso B la respuesta media para la formulación T es diferente que para R, si bien todas las variabilidades permanecen constantes y no hay interacciones. Si dicha diferencia es lo suficientemente grande, ninguna de las tres BE resultaría positiva.

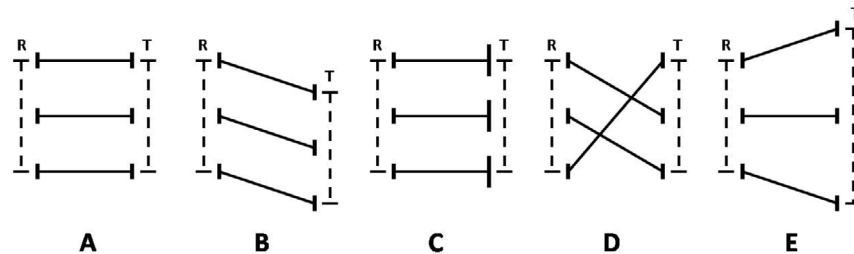


Figura 1-3. Cinco posibles situaciones para ejemplificar cómo los diferentes tipos de BE declararían a los productos R (referencia) y T (test) [ver más detalle en el texto]

En la situación C, el producto T muestra mayor variabilidad intra individual que R. Qué magnitud de esta mayor variabilidad es clínicamente significativa aún no ha sido establecido por ninguna agencia reguladora. Una BEM sería posiblemente aceptada en este caso, ya que la mayor  $\sigma_{\text{intra}}$  se diluye en el término del error y puede ser enmascarada si el tamaño de muestra es lo suficientemente grande. Sin embargo, BEP y BEI podrían no concluirse ya que en ellas se compara la varianza de los parámetros. Los casos D y E ilustran distintas interacciones I\*F: en D un individuo se comporta de manera inversa a los otros dos a pesar de que los demás parámetros se mantienen constantes, mientras que en E la interacción provoca un aumento en la  $\sigma_{\text{inter}}$  de T. En D, los productos R y T posiblemente serían declarados BEM y BEP pero no BEI, mientras que en el caso E ni BEP ni BEI serían aceptadas.

Por lo tanto, la BEM no es capaz de determinar o separar algunos aspectos de variación, como la variabilidad intra individual de cada una de las formulaciones o la variabilidad por la interacción I\*F, ya que sólo establece diferencias entre las medias de la muestra estudiada. Mediante la BEP se puede calcular la suma de las varianzas intra e inter individuales de las formulaciones test y referencia por separado, y la BEI permite calcular la variabilidad intra individual de cada formulación por separado y el componente de la variabilidad de la interacción I\*F. Se ha postulado que tanto BEP como BEI resuelven mejor el problema de la intercambiabilidad entre medicamentos, al estudiar mejor el efecto del cambio en un mismo sujeto y acercarse más al objetivo final de garantizar la eficacia y seguridad del intercambio (García & Gandía, 2001).

Si bien ninguna agencia reguladora de medicamentos estableció la exigencia de estudios de BEP o BEI, en la literatura aparecieron muchas opiniones a favor de dichos estudios, así como propuestas de implementación en determinadas situaciones, típicamente para drogas de estrecho margen terapéutico (Schall, 1995; Chow & Liu, 2009). Un clásico ejemplo es la PHT, que ha sido propuesta como candidata para estudios de BE individual (BEI), ya que reúne todos los factores que afectan negativamente la equivalencia terapéutica y la BE: es un FEMT de baja solubilidad en agua y farmacocinética no-lineal (Anderson, 2008). Es por ello que en el Capítulo 3 se analizan comparativamente la BEM y la BEI utilizando PHT como droga modelo.

## Cálculo de la BEM

La manera usual de formular las hipótesis en estadística (hipótesis nula de no diferencia vs. hipótesis alternativa de diferencia) tiene dos grandes desventajas cuando se aplica a estudios de BE: por un lado, en los parámetros se detectan diferencias estadísticamente significativas que tal vez no sean clínicamente significativas; por otro, un estudio con estimas imprecisas de los parámetros (es decir, poder inadecuado) podría resultar en BE cuando en realidad la diferencia no detectada entre los productos es clínicamente relevante (Zapater & Horga, 1999).

Para solucionar esas desventajas, Westlake propuso el empleo de intervalos de confianza (IC) y postuló que se obtendría una seguridad razonable en el establecimiento de la BE si el IC de una función adecuada de los datos se encontraba completamente incluido dentro de un intervalo de BE (IB) terapéuticamente determinado (Westlake, 1972). También propuso que el nivel de confianza igual a 1-2α% sería más apropiado como criterio de aceptación de nuevas drogas. Al mismo tiempo, derivó un IC (1-2α%) simétrico respecto a 100%, pero este intervalo simétrico no fue bien recibido por implicar una mayor probabilidad de aceptación comparado con el intervalo 1-2α% tradicional (Westlake, 1976).

Las ecuaciones correspondientes al IC (1-2α%) tradicional son:

$$(\overline{\ln T} - \overline{\ln R}) \pm t_{\left(\frac{2\alpha}{2}; n_1+n_2-2\right)} \cdot \sqrt{\frac{n_1+n_2}{2n_1n_2} \cdot s_e^2}$$

■ Ecuación 1-2

En la ecuación anterior,  $\overline{\ln T}$  y  $\overline{\ln R}$  son las medias de los datos ln-transformados del parámetro correspondiente (Cmax, ABC) de T y R, respectivamente; t es el valor correspondiente de la tabla de Student;  $s_e^2$  la varianza residual obtenida del análisis de varianza (ANAVA); y  $n_1$  y  $n_2$  el número de voluntarios que recibieron una u otra formulación. Como en el diseño clásico cruzado  $n_1 = n_2$  y  $N = n_1+n_2$  (ver más adelante), la ecuación se transforma en:

$$(\overline{\ln T} - \overline{\ln R}) \pm t_{(\alpha; N-2)} \cdot \sqrt{\frac{2}{N} \cdot s_e^2}$$

■ Ecuación 1-3

Los límites superior e inferior del IC de la media geométrica de los datos en escala normal (anti-ln) están dados por:

$$e^{[(\overline{\ln T} - \overline{\ln R}) \pm t_{(\alpha; N-2)} \cdot \sqrt{\frac{2}{N} \cdot s_e^2}]} = e^{[(\overline{\ln T} - \overline{\ln R})]} \cdot e^{\left[\pm t_{(\alpha; N-2)} \cdot \sqrt{\frac{2}{N} \cdot s_e^2}\right]}$$

■ Ecuación 1-4

Donde  $e^{[(\overline{\ln T} - \overline{\ln R})]}$  es precisamente la media geométrica del cociente T/R del parámetro considerado.

El problema básico de los test de hipótesis tradicionales, mencionados anteriormente, es que en el caso de la BE resultan estar planteados a la inversa: la BE, definida



mediante el IB, debería ser la hipótesis alternativa en vez de la hipótesis nula ( $H_0$ ). De ese modo, el error de tipo I (error más importante, ya que es la probabilidad de declarar BE dos productos que no lo son, también llamado “riesgo del consumidor”) quedaría fijado en 5%, mientras que el error de tipo II (la probabilidad de no declarar BE a dos productos que sí lo son) quedaría en aproximadamente el 20% ( $1-\beta$ ). Hauck y Anderson derivaron un test que contemplaba esta inversión de las hipótesis, pero el ensayo tenía pobres características cuando las varianzas eran grandes (Hauck & Anderson, 1984).

Schuirmann propuso entonces el método de los dos ensayos de hipótesis unilaterales, también con la BE como hipótesis alternativa: uno para ensayar sub-biodisponibilidad y otro súper-BD (Schuirmann, 1987). Como cada uno de ellos se realiza con el  $\alpha\%$  nivel de confianza, y para un estudio de BE sólo se puede cometer un error de tipo I (nunca dos), el ensayo general tiene  $\alpha\%$  probabilidad de error (típicamente,  $\alpha = 5\%$ ). En ese trabajo, Schuirmann también demuestra que su método es matemáticamente equivalente a la construcción del IC ( $1-2\alpha\%$ ). Por lo tanto, si se fija el riesgo del consumidor al 5%, idénticas conclusiones se obtienen si se construye el IC 90%.

Las ecuaciones correspondientes son:

$$Pr \left\{ t_{inf} = \frac{(\ln \bar{T} - \ln \bar{R}) - \ln \Delta_1}{\sqrt{\frac{2 \cdot s_e^2}{N}}} \right\} \leq \alpha ; Pr \left\{ t_{sup} = \frac{\ln \Delta_2 - (\ln \bar{T} - \ln \bar{R})}{\sqrt{\frac{2 \cdot s_e^2}{N}}} \right\} \leq \alpha$$

■ Ecuación 1-5

En la práctica lo que se hace es calcular  $t_{inf}$  y  $t_{sup}$ , y sólo si ambos resultan  $\geq t_{(\alpha; N-2)}$  se rechazan ambas hipótesis nulas y los productos T y R se declaran BE al aceptar la hipótesis alternativa. Matemáticamente, esto es equivalente a reemplazar  $t_{inf}$  y  $t_{sup}$  por  $t_{(\alpha; N-2)}$  y despejar los  $\ln \Delta_1$  y  $\ln \Delta_2$  respectivos, lo que por anti- $\ln$  devuelve a la Ecuación 1-4. Las BEM incluidas en el presente trabajo de tesis se realizaron de acuerdo a lo descrito hasta aquí, y siempre se informa el IC 90% ( $\alpha = 5\%$ ).

## El ANAVA y el diseño experimental

Si bien en determinadas circunstancias puede ser necesario realizar experimentos administrando dosis múltiples, lo más común es la realización de ensayos con dosis únicas (Bakke et al., 1994), y por ello nuestro análisis se limita a dicha situación. Si se asume la distribución lognormal se deben transformar previamente los datos (generalmente se utiliza logaritmo natural) de manera de cumplir con los requisitos del ANAVA, principalmente la aditividad de los errores y su distribución normal.

Se puede trabajar siguiendo un diseño en paralelo, si bien no es el de elección. Hay situaciones que no dejan otra alternativa, como drogas con vidas medias muy largas –para las que el período de lavado (washout) de un diseño cruzado implicaría demasiado tiempo– o drogas que no resulta ético administrar a voluntarios, y por lo tanto se debe trabajar con pacientes: debido a su enfermedad, resulta imposible asumir que en el segundo período se encuentran en las mismas condiciones que en el primero. En ese caso, y como se ve en la Figura 1-4, los sujetos se asignan al azar a un grupo u otro, y el modelo estadístico aditivo viene dado por:

$$Y_{ij} = \mu + F_i + \varepsilon_{ij}$$

■ Ecuación 1-6

Donde  $Y_{ij}$  es la observación (Cmax, ABC) para el sujeto  $i$  con la droga  $j$ ,  $\mu$  es la media general,  $F_i$  es el efecto verdadero de la formulación  $i$  y  $\varepsilon_{ij}$  es el error al azar, para el que se asume distribución normal,  $N(0, \sigma_e^2)$ . El mayor problema de este diseño es que todas las fuentes de variación mencionadas anteriormente quedan incluidas en  $\sigma_e^2$  del error, ya que ninguna se puede estimar por separado. Como  $\sigma_e^2$  es estimada por  $s_e^2$ , la que se utiliza en las fórmulas de BEM, su aumento produce que sea más difícil concluir BEM y/o se necesiten más individuos para poder hacerlo.

Los diseños de elección son los diseños cruzados: éstos constan de secuencias (S) que describen el orden en que las formulaciones (F) son administradas a los sujetos en los períodos (P). Los sujetos se asignan al azar a las secuencias (o grupos) y también al azar se asignan las F a los períodos. Éstos deben estar separados por tiempos de lavado adecuados para que toda la droga se elimine del organismo de los individuos participantes (generalmente se acepta entre 5 ó 7 vidas medias del fármaco).

Las ventajas de este tipo de diseños son:

- cada individuo sirve como su propio control, lo que permite comparar las dos F en estudio en el mismo sujeto;
- cuando se comparan ambas F se puede eliminar la variabilidad inter individual, ya que los mismos individuos han recibido las dos F en estudio;
- si se asigna aleatoriamente a cada individuo a recibir una de las dos S de administración de las F se pueden estimar sin sesgos las diferencias o razones entre ambas F;
- desde un punto de vista práctico, se necesitan menos individuos en el estudio de lo que se requerirían en un estudio en paralelo con el mismo poder.

Existen muchos tipos de diseños cruzados que difieren entre sí en el número de S, F y P, sin embargo se pueden clasificar en diseños con o sin replicados, entendiendo por replicados a la administración de al menos una formulación más de una vez en una secuencia, es decir, en un individuo.

El diseño cruzado más frecuentemente utilizado es el de dos períodos y dos secuencias (2x2), sin replicados (ver Figura 1-4). En este caso, el modelo estadístico aditivo tiene la siguiente forma:

$$Y_{ijkl} = \mu + S_i + I_{j(i)} + F_k + P_l + C_k + \varepsilon_{ijkl}$$

■ Ecuación 1-7

Donde  $Y_{ijkl}$  es la observación (Cmax, ABC) para el sujeto  $j$  en la secuencia  $i$ , con la formulación  $k$  en el período  $l$ ;  $\mu$  es la media general;  $S_i$  el efecto de la secuencia;  $I_{j(i)}$  el efecto del individuo  $j$  en la secuencia  $i$ ;  $F_k$  el efecto de la formulación  $k$ ;  $P_l$  el efecto del período  $l$ ;  $C_k$  el efecto de arrastre (carryover) de la formulación  $k$  y  $\varepsilon_{ijkl}$  el error al azar, para el que se asume una distribución  $N(0, \sigma_e^2)$ . Este modelo asume que las observaciones en cada sujeto son independientes, y que la varianza de una  $Y$  observada es  $\sigma_{inter}^2 + \sigma_e^2$ .

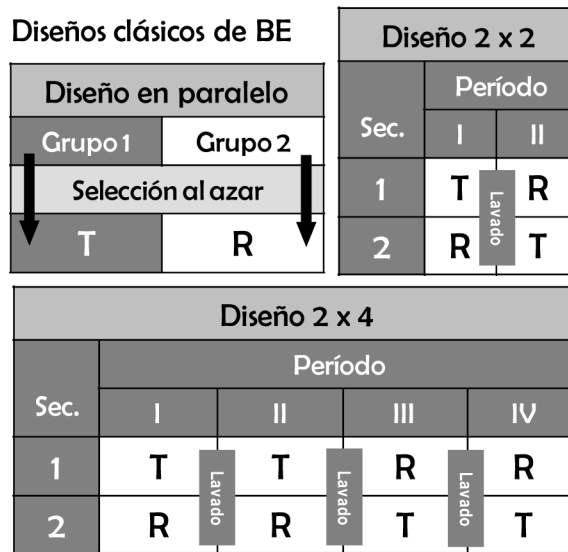


Figura 1-4. Diseños experimentales típicos en estudios de BE. El diseño en paralelo, donde cada individuo se asigna al azar a cada grupo; el diseño 2x2, sin replicados; y el diseño 2x4, apto para estudios de BEI, donde cada formulación se administra dos veces a cada individuo

En un estudio correctamente diseñado y realizado, los efectos  $P_r$ ,  $S_i$  y  $C_k$  deberían no ser significativos, ya que si los grupos fueron verdaderamente asignados al azar y se respetaron los tiempos de lavado, no deberían existir diferencias entre ellos ni entre los períodos, como así tampoco influencia de una formulación dada en las medidas siguientes. Por el contrario, el efecto de los individuos ( $I_{j(i)}$ ) suele ser significativo, ya que eso significa que la  $\sigma^2_{inter}$  es significativamente mayor a  $\sigma_e^2$ , lo que a su vez justifica el uso de un diseño cruzado. El efecto de la formulación ( $F_k$ ) es el que interesa en un estudio de BE. Si bien la conclusión del ANAVA no es válida para el establecimiento o no de BE, es común obtener un resultado coincidente al que arroja luego el IC 90%. El término del error ( $\varepsilon_{ijkl}$ ) representa todas las fuentes de variación que no pueden ser explicadas por ninguno de los efectos anteriores. Frecuentemente se lo denomina “varianza intra individual” (sin distinción de la formulación), si bien no es estrictamente correcto, ya que también incluye la interacción Individuo\*Formulación.

Surge hasta aquí que un diseño sin replicados no permite estimar los efectos puros de las formulaciones, las verdaderas varianzas intra individuales, como así tampoco la interacción Individuo\*Formulación, inconvenientes que se superan si se replica la administración de las formulaciones en los sujetos. Estos diseños tienen más períodos o secuencias que formulaciones. En su parte inferior, la Figura 1-4 muestra uno de los diseños replicados más comúnmente empleados, el de dos S y cuatro P (2x4). Se pueden encontrar muchos otros esquemas replicados en bibliografía (Chow & Liu, 2009). En general, el modelo aditivo de estos diseños replicados se compone de los siguientes términos:

$$Y_{ijkl} = \mu + S_i + I_{j(i)} + F_k + P_l + C_k + I_{j(i)k} * F + \varepsilon_{ijkl}$$

Ecuación 1-8

El significado de los términos es el mismo que para el modelo sin replicados, solo que aquí se agrega el término de la interacción  $I_{j(f)k} * F$ , y el error al azar se distribuye según  $N(0, \sigma_{\text{intra}}^2)$ . Si bien brinda más información que el de una BEM, este modelo resulta estadísticamente más complejo. En el Capítulo 3 se presenta un ejemplo de aplicación, donde se detallan las ecuaciones necesarias para el cálculo de BEI por uno de los métodos posibles para su determinación (método de los momentos).

Cabe destacar que todos los modelos anteriores sólo pueden aplicarse a variables continuas y normalmente distribuidas como Cmax y/o ABC. En el caso de Tmax, no es adecuado realizar un análisis paramétrico como el ANAVA por tratarse de una variable discontinua. Se suele utilizar una prueba no paramétrica como el test de Wilcoxon (Hauschke et al., 1992a; Steinijans et al., 1992). De todas maneras, la evaluación estadística de Tmax sólo tiene sentido cuando la liberación rápida del principio activo se relaciona con un efecto clínico relevante o efectos adversos (García & Gandía, 2001).

### El fluido biológico utilizado para el monitoreo

Además de los estudios de BE, el monitoreo de drogas en los fluidos biológicos es una parte esencial de muchas aplicaciones clínicas y farmacocinéticas, ya que brinda información valiosa acerca de los parámetros farmacocinéticos de un paciente específico, y de esa manera permite mejorar la terapéutica. En teoría, la mejor forma de evaluar el efecto farmacológico sería mediante la monitorización en el sitio de acción, pero como no es posible hacerlo, se acepta al plasma como el fluido biológico que brinda la mayor información, por ser allí a donde en principio acceden las moléculas administradas antes de distribuirse al resto del organismo. En ciertas ocasiones también se ha utilizado la orina, por su más fácil obtención y menor agresión al sujeto (micción espontánea), a pesar de poseer menor poder informativo.

Sin embargo, aunque no de manera muy extensa aún, muchos autores han utilizado a la saliva tanto para investigaciones clínicas como para el monitoreo terapéutico de diversos fármacos (Ritschel & Tompson, 1983; Drobitch & Svensson, 1992; Eadie, 2001; Kaufman & Lamster, 2002; Aps & Martens, 2005). El uso del monitoreo terapéutico de drogas en saliva está ampliamente justificado por la simplicidad en la obtención de muestras, las ventajas éticas que implica ser un método no invasivo y la posibilidad del monitoreo domiciliario por parte de los mismos pacientes, entre otras ventajas. Las muestras salivales pueden ser tomadas por individuos con escaso o nulo entrenamiento y no se requiere para ello ningún equipamiento especial (Hofman, 2001).

Aunque aún no se ha aceptado a nivel de las agencias regulatorias de medicamentos, el monitoreo en saliva posee un potencial informativo formidable. La saliva es un fluido producido por un tejido que, como cualquier otro, está en equilibrio con la sangre arterial. Los solutos allí presentes son producto de la difusión de la fracción no ligada a los componentes macromoleculares sanguíneos, es decir son reflejo de la fracción de droga farmacológicamente activa. Esto no es equivalente a la fracción de droga libre cuantificable en sangre venosa, sino que está relacionado con la fracción libre presente en sangre arterial, que proviene prácticamente sin capilarización previa –salvo a nivel pulmonar–, y por ende sin distribución, desde el sitio de absorción (Fagiolino, 1999).

Por esto, creemos que la saliva es una valiosa elección para los estudios de BD/BE: todos los estudios de BE incluidos en este trabajo fueron realizados en saliva. El fundamento de su aplicación y las evidencias de su idoneidad se presentan y discuten en el Capítulo 6.

## El principio de transitividad

Se entiende como “Principio de Transitividad” al que establece que, dadas dos formulaciones genéricas (FG) o similares B y C, y una referencia A, si B y C son bioequivalentes a A, entonces B y C se asumen BE entre ellas, a pesar de que esa BE no ha sido realmente probada (ver esquemáticamente en Figura 1-5). Este principio surge como consecuencia de la metodología con que se realizan los estudios de BE actualmente exigidos en las etapas de pre-comercialización de un producto: para lograr la aprobación de la autoridad sanitaria para su comercialización, todas las FG de una determinada droga deberán demostrar ser BE al producto que dicha autoridad establezca como referencia. En ningún caso se ensaya la BE entre las distintas FG, si bien luego las mismas se pueden llegar a intercambiar en la práctica clínica, más aún, a pesar de que se ha demostrado que el principio de transitividad no siempre se cumple (Benet & Goyan, 1995; Anderson & Hauck, 1996; Midha et al., 1998)

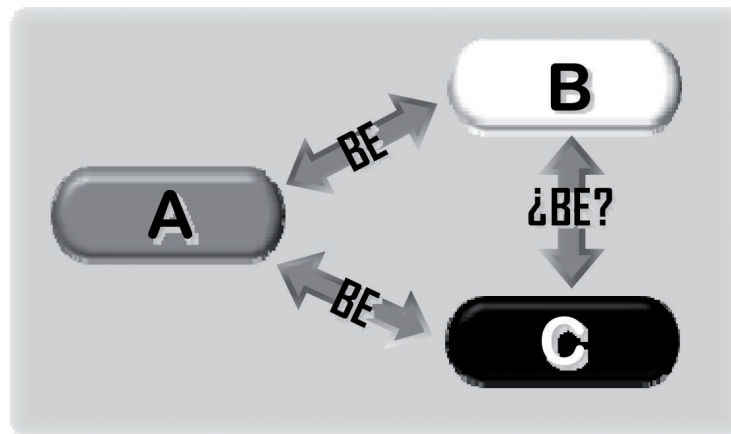


Figura 1-5. Representación esquemática del principio de transitividad: dos productos B y C que demostraron ser BE con el producto de referencia A se asumen BE entre ellos si bien dicha BE nunca fue probada

Con el objetivo de respaldar los intercambios entre medicamentos conteniendo el mismo principio activo, la mayoría de los países requiere a los productores de medicamentos genéricos la realización de estudios de BE entre su producto y un producto de referencia, de manera de asegurarse que poseen características farmacocinéticas similares (EMA/CPMP, 2001; FDA/CDER, 2003). La referencia suele ser el producto innovador, por ser éste el único con eficacia terapéutica y seguridad comprobadas. Sin embargo, cuando el innovador no se encuentra disponible, la referencia puede ser el producto líder del mercado o aquel que determine la autoridad sanitaria correspondiente.

De esta forma, la prueba de BE entre una FG y la referencia estaría garantizando que un paciente puede sustituir dicha FG por *cualquier* otra similar (la referencia o demás FG) sin poner en riesgo su salud y con el mismo resultado terapéutico.

En el Capítulo 5 se estudia el principio de transitividad. Allí se utilizan ensayos *in vitro* para probar que existe una gran probabilidad de encontrar desviaciones al principio de transitividad en estudios de BE *in vivo*. Creemos que esta clase de metodologías en las que se estiman resultados *in vivo* a partir de resultados *in vitro* (ver también en el Capítulo 6) constituyen una aproximación bioética a los problemas planteados (*principio de las Tres Rs*, Russell & Burch, 1959).

## Datos *in vitro*: estudios de disolución

*...it would seem that prompt action of certain remedies  
 must be considerably impaired by firm compression.  
 ...the composition of all compressed tablets should be such  
 that they will readily undergo disintegration and dissolution in the stomach.  
 C. Caspari (1895)*

La disolución se define como la transferencia de masa desde un sólido al medio de disolución o solvente que lo rodea. Es una propiedad dinámica que se modifica en el tiempo y que explica el proceso por medio del cual se puede obtener una mezcla homogénea de un sólido o un líquido en un solvente. Fisicoquímicamente, puede representarse como el proceso inverso a la cristalización, lo que macroscópicamente corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que la rodea (Cárcamo, 1981).

La evaluación de la disolución tiene aproximadamente un siglo de desarrollo. Sin embargo, en las últimas décadas ha suscitado mayor interés, especialmente por su aplicación al estudio de productos medicamentosos sólidos, relacionando este proceso con la biodisponibilidad de fármacos en el organismo, ya que a excepción de algunos casos, todo principio activo debe disolverse para poder absorberse, puesto que antes de cruzar una membrana biológica debe ser solubilizado en los líquidos que bañan dicha membrana (Arancibia et al., 1992). Si además el principio activo se encuentra incluido en una forma farmacéutica deberá ser liberado de ella antes de disolverse. En consecuencia, la velocidad a la que aquellos principios activos poco solubles en agua se disuelven en el tracto gastrointestinal a partir de la forma farmacéutica se correlaciona con la velocidad de su absorción sistémica (Shargel & Yu, 1993).

El estudio de la disolución se convierte en el ensayo *in vitro* de elección para poder emitir un juicio sobre el comportamiento que tendrá el medicamento *in vivo*. Con el tiempo, los estudios de disolución se han expandido más allá de los comprimidos y las cápsulas, para abarcar a los productos de liberación modificada, productos transdérmicos, suspensiones orales, etcétera.

En 1897, Noyes y Whitney publicaron el artículo “Rate of dissolution of solid substances in their own solution”, que se convirtió en una de las primeras referencias a la evaluación de la disolución. En dicho trabajo, los autores sugieren que la velocidad de disolución ( $dC/dt$ ) es limitada por una capa estanca de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de las partículas del sólido y a partir de la cual las moléculas difunden al seno de la solución (Noyes & Whitney, 1897). En 1904, Nernst y Brunner establecieron la relación entre la velocidad de disolución y el coeficiente de difusión (D), mediante una ecuación derivada de la de Noyes-Whitney por la aplicación de la ley de difusión de Fick (Dokoumetzidis & Macheras, 2006). La Figura 1-6 muestra las ecuaciones correspondientes.

$$(A) \frac{dC}{dt} = k \cdot (C_s - C) \quad (B) \frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} \cdot (C_s - C)$$

Figura 1-6. Ecuaciones derivadas por Noyes y Whitney (A) y Nernst y Brunner (B). En todos los casos,  $dC/dt$  representa la velocidad de disolución de la droga;  $k$  es una constante;  $C_s$  la concentración de la droga en la capa estanca (concentración de saturación);  $C$  la concentración en el seno de la solución;  $S$  el área superficial del sólido;  $D$  el coeficiente de difusión,  $V$  el volumen de solución y  $h$  el espesor de la capa estanca

En 1930 comenzaron a aparecer experimentos de disolución bajo la forma de correlaciones *in vitro/in vivo*, y en 1934 fue la primera vez que un libro oficial, la farmacopea Helvética de Suiza, incluyó el test de desintegración para comprimidos, aunque recién en 1950 dicho test se convirtió en oficial para la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 14).

Levy y Hayes utilizaron un vaso de precipitados, agitado mediante una paleta accionada por un motor que giraba a 30-60 rpm (Figura 1-7), y con ese dispositivo encontraron diferencias significativas en las velocidades de disolución de diferentes marcas de comprimidos de aspirina, lo que se relacionaba con la incidencia de irritación gástrica causada por aquellas marcas con menores velocidades de disolución (Levy & Hayes, 1960).

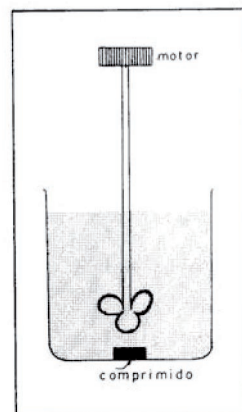


Figura 1-7. El vaso de Levy

El primer test oficial de disolución para formas sólidas de dosificación fue incorporado en la USP 18 (1970) y consistía en un canastillo rotatorio, similar al que se utiliza hoy en día (Figura 1-8). En 1975, la USP comenzó a desarrollar calibradores para test de disolución y en 1978 propuso dos de ellos: comprimidos de Prednisona (desintegrables) y de Ácido Salicílico (no desintegrables).



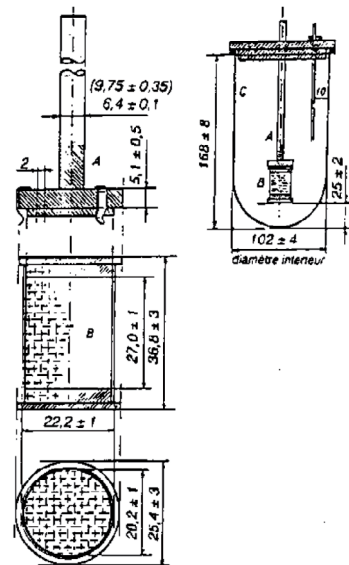


Figura 1-8. El canastillo rotatorio

Debido al creciente interés en los tópicos de disolución y absorción gastrointestinal se produjo una explosión en el número de monografías con requerimientos de disolución en las siguientes ediciones de la USP/NF. En 1978 apareció el método de paleta (aparato 2, ver Figura 1-9), mientras que recién en 1985 se publicó un capítulo general llamado “Drug Release” en la USP 21. Para 1990, había 23 monografías para formas farmacéuticas de liberación modificada en USP 22-NF 18, y en 1997 aparecieron las guías de la FDA para disolución de formas sólidas orales (de liberación inmediata, modificada y prolongada) que aún permanecen vigentes (FDA/CDER, 1997a; FDA/CDER, 1997c; FDA/CDER, 1997b).

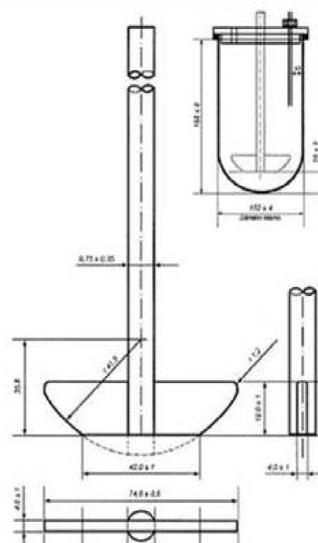


Figura 1-9. El aparato 2: paleta



Las pruebas de disolución como hoy las conocemos son métodos de control *in vitro* que permiten evaluar las características de liberación de un fármaco desde su forma farmacéutica a un medio de disolución apropiado, en condiciones experimentales cuidadosamente estandarizadas (Arancibia et al., 1992). Para el control de calidad de productos orales de liberación inmediata las farmacopeas indican, en las monografías correspondientes, las condiciones en las que se debe realizar el “Test de Disolución”: aparato, medio, volumen, temperatura, agitación, tiempo de muestreo y porcentaje disuelto. Bajo dichas condiciones, se ensayan seis unidades del producto en cuestión y, al tiempo especificado, cada una de ellas debe haber superado cierto porcentaje de disolución. Sin embargo, una única determinación (único tiempo de muestreo) no permite caracterizar a la forma farmacéutica, y por lo tanto resulta de interés evaluar y comparar “perfiles” de disolución: registros del porcentaje disuelto (respecto al valor declarado) en función del tiempo (Shah et al., 1998).

La obtención y comparación de perfiles es una metodología aplicable con numerosos objetivos, entre ellos:

- a. servir como guía para el desarrollo de formas farmacéuticas orales;
- b. monitorear la calidad, la consistencia y la estabilidad de dichas formulaciones;
- c. establecer las especificaciones finales de disolución para una forma farmacéutica dada;
- d. predecir la absorción *in vivo* del principio activo, mediante el establecimiento de correlaciones *in vitro/in vivo* que permiten reducir costos y acelerar el desarrollo de productos farmacéuticos, además de evitar la realización de estudios de BD/BE en voluntarios humanos;
- e. establecer la similitud de dos productos farmacéuticos, por ejemplo:
  - productos conteniendo el mismo principio activo, en igual dosis y forma farmacéutica, pero provenientes de distintos laboratorios (es decir, potenciales equivalentes farmacéuticos);
  - productos del mismo productor que han sufrido algún cambio posterior a su aprobación: escalado, cambio de composición, de sitio de producción, de equipamiento, etcétera.

En las situaciones descritas en los incisos d. y e. se requiere de la obtención, pero más que nada de la comparación, de los perfiles de disolución. En consonancia con el aumento de relevancia de los estudios de disolución *in vitro* de productos farmacéuticos –al punto de permitir reemplazar a los estudios *in vivo* en ciertas circunstancias (FDA/CDER, 2000)– aumentó también la discusión acerca de los métodos empleados para comparar dichos datos, como asimismo acerca de qué criterio de similitud/no similitud aplicar.

En la década del 90, aparecieron en la literatura científica numerosas propuestas de métodos útiles para la comparación de perfiles de disolución (Shah et al., 1987; Moore & Flanner, 1996; Polli et al., 1996; Sathe et al., 1996; Tsong et al., 1996; Chow & Ki, 1997). En la segunda parte del Capítulo 5 (sección 5.2) se analizan en profundidad los diversos métodos existentes para la comparación de perfiles de disolución.

## Sistema de clasificación biofarmacéutica y las bioexenciones

La absorción sistémica de la mayoría de los medicamentos consiste en una sucesión de procesos, cada uno de los cuales se produce a una velocidad determinada. Estos procesos incluyen: la desintegración del producto con la consiguiente liberación del principio activo, la disolución de dicho principio activo en el medio acuoso gastrointestinal y la absorción a través de las membranas celulares hacia la circulación sistémica. Los dos primeros procesos suelen agruparse en uno solo denominado “liberación (L)”, seguido entonces por la “absorción (A)”. Una vez en la circulación sistémica, el fármaco sufrirá “distribución (D)” a todos los órganos y tejidos irrigados, “metabolismo (M)” en los órganos destinados a tal fin y, por último, “eliminación (E)” del organismo. El conjunto de estos procesos, denominado abreviadamente LADME, es lo que determina el comportamiento farmacocinético característico de cada droga (Shargel & Yu, 1993).

En el caso de procesos consecutivos, como pueden ser los de liberación y absorción, si el primero es más lento que el segundo, la velocidad e incluso el orden del segundo quedan supeditados a los del primero. Así, por ejemplo, si la liberación del fármaco discurre a menor velocidad que la velocidad a la que es capaz de absorberse una vez disuelto, la velocidad con la que ese fármaco aparecerá en plasma es igual a la velocidad con la que se libera de la forma farmacéutica y, aparentemente, el fármaco se absorbe a una velocidad determinada por la velocidad de liberación. Se dice, en ese caso, que la liberación es el factor limitante de la absorción (Doménech Berrozpe et al., 1997).

De acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) todas las drogas se encuadran en una de cuatro categorías (I, II, III o IV), según sean altamente solubles y altamente permeables, poco solubles y altamente permeables, muy solubles y poco permeables, o poco solubles y poco permeables, respectivamente (Figura 1-10).

En 2000 aparece el concepto de “bioexenciones” para denominar a aquellos productos que podrían ser eximidos de realizar los estudios de BE *in vivo*. En su planteo original, las bioexenciones podían ser permitidas para aquellos productos sólidos de liberación inmediata, destinados a ser administrados por vía oral, conteniendo drogas pertenecientes a la clase I del BCS, si se cumplieran los siguientes requisitos: el fármaco no posee estrecho margen terapéutico (FEMT) y resulta estable en el tracto gastrointestinal, los excipientes no afectan la velocidad ni el grado de absorción, y el producto no ha sido diseñado para su absorción en la cavidad bucal. En esos casos, los perfiles de disolución *in vitro* podrían reemplazar a los estudios de BE *in vivo* (FDA/CDER, 2000).

Una intensa discusión se ha desarrollado recientemente acerca de la posibilidad de ampliar los criterios de elegibilidad de bioexenciones a ciertas drogas de las clases II y III del BCS (Graffner, 2006; Tubic-Grozdanis et al., 2008; Tsume & Amidon), incluyendo al Ibuprofeno y a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (Yazdanian et al., 2004; Potthast et al., 2005) y Ranitida (Kortejarvi et al., 2005). La OMS, incluso, presentó una propuesta de flexibilización para aquellos productos que contengan principios activos de las clases II y III (para la clase III dicha propuesta ya se aprobó) del BCS (WHO, 2010), y la autoridad sanitaria sueca (Swedish MPA) ha aprobado bioexenciones para productos conteniendo Ibuprofeno, Paracetamol y Prednisolona, entre otros (Graffner, 2006).

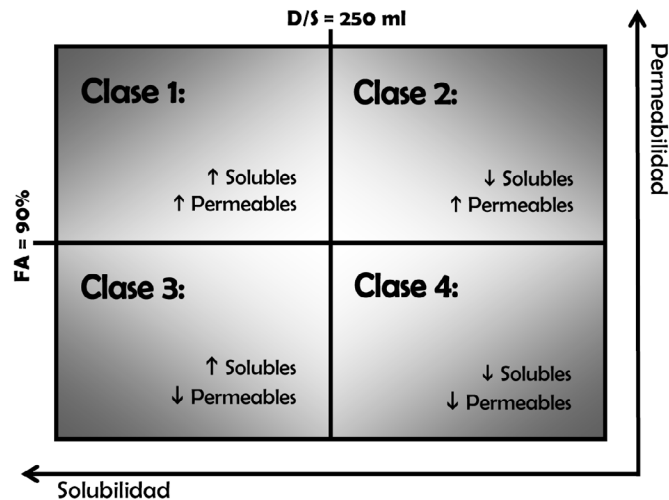


Figura 1-10. Representación esquemática del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). FA: fracción absorbida. D/S: relación dosis/solubilidad

## El escenario en nuestro país

Debido a que no existe la protección de las patentes, en el mercado argentino siempre coexistieron los productos innovadores con los productos similares, es decir, la competencia entre las empresas para cada principio activo. Por lo general, la diferenciación se produjo a partir de las diferentes marcas comerciales de los productos (o del nombre del laboratorio productor) mientras que el Estado ha recurrido al procedimiento de las licitaciones para abastecer sus necesidades por concurso de precios (Giarovich, 2001). Por lo tanto, si bien nunca se produjo la situación de intercambio forzado u obligatorio que se describió para otros países, la posibilidad de intercambio entre marcas existió siempre y fue recién a partir de 1999 que en nuestro país se comenzó a hablar de bioequivalencia.

La disposición ANMAT 3185/99 sentó las bases de un Programa de Equivalencia entre Medicamentos, estipulando requerimientos de estudios de BD y BE según un criterio de riesgo sanitario de las drogas a analizarse (calculado según una ecuación sencilla) y de un cronograma operativo de realización de los mismos. Resoluciones posteriores fueron agregando drogas a dicho cronograma (los antirretrovirales, por ejemplo, por la resolución 40/01, que luego fue derogada y reemplazada por la 46/03).

También aparecieron disposiciones estableciendo qué producto debía emplearse como referencia en los estudios de BE de cada droga. Entre ellas, la disposición 2807/02 establece a los productos Tegretol y Trileptal (ambos de Lab. Novartis Argentina) como referencia para los estudios de BE de comprimidos de CBZ y de OxCBZ respectivamente, mientras que la disposición 5318/02 define al producto Phenytoin Sodium Prompt cápsulas de 100 mg (IVAX Pharms, EE.UU.) como referencia para las cápsulas de liberación inmediata de PHT sódica.

En 2009 se sumaron dos importantes disposiciones: la 556/09, que aprobó la Guía para aplicar en los Cambios de Escala y Cambios Posteriores al Registro de Medicamentos Sujetos a Demostración de Bioequivalencia (Normas SUPAC- BO 26/02/09); y la 758/09, que estableció los criterios para eximir de la realización de estudios de BE

a determinados medicamentos sólidos orales de liberación inmediata (bioexenciones). Ésta última fija bioexenciones para productos conteniendo principios activos de riesgo intermedio (según la clasificación original establecida en la disposición 3185/99) acorde a los siguientes criterios:

- en base al BCS: cuando dichos principios activos pertenezcan a las clases I o III del BCS se considerarán bioexenciones en función de los resultados de ensayos de disolución;
- en base a un criterio “proporcional” de similitud: cuando la dosis más alta de un producto hubiere demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro* con el producto de referencia correspondiente, los productos de menor dosis con composición proporcionalmente similar podrán ser bioeximidos en función de los resultados de ensayos de disolución.

Recientemente, la disposición 3113/10 incorporó los principios activos Lamotrigina y Topiramato a la lista de aquellos a los que se exigen estudios de BE.

Por último, en mayo de 2011 apareció el “Listado de Medicamentos de Alto Riesgo e Inmunosupresores con Resultados Aceptables de Biodisponibilidad y Bioequivalencia” (ANMAT, 2011), en el que se incluyen los productos de CBZ, PHT y OxCBZ (entre otras drogas) con resultados aceptables de estudios de BE. Entre dichos productos se encuentran la mayoría de los utilizados en el presente trabajo y para los que, por lo tanto, podría “asumirse” bioequivalencia en base a dicho listado oficial.

## Hipótesis y objetivos del trabajo

### Hipótesis

- Los estudios de bioequivalencia individual (BEI), si bien brindan mayor información que los de bioequivalencia media (BEM) al replicar la administración de los productos en los voluntarios, en la mayoría de los casos no presentan ventajas significativas que justifiquen su aplicación para la evaluación comparativa de la biodisponibilidad (BD) de dos medicamentos.
- Ninguna prueba experimental puede asegurar idéntico desempeño terapéutico de dos medicamentos en la práctica clínica, por lo tanto no deben realizarse intercambios cuando el riesgo asociado es elevado, como en el caso del intercambio de fármacos antiepilépticos (AEDs) en pacientes estabilizados.
- El principio de transitividad, inevitablemente asociado a la prueba de bioequivalencia (BE) “Test (múltiples productos) vs. Referencia (un mismo producto)” no tiene validez, y por lo tanto no debería asumirse como cierto.
- De los distintos métodos posibles para comparar perfiles de disolución, el factor de similitud  $f_2$  ofrece la mejor performance cuando se trata de comparar diferentes productos de un mismo principio activo (distintas marcas), si bien por sus limitaciones es conveniente que se complemente con otro método.
- La saliva es un fluido biológico apto y adecuado para su monitoreo en estudios de biodisponibilidad relativa (BDR) que, a diferencia de la sangre venosa comúnmente utilizada, refleja la fracción de droga libre farmacológicamente activa en el organismo.

### Objetivos

*El objetivo general del presente trabajo de tesis fue contribuir en el campo de la salud pública a dar respuesta a los múltiples interrogantes planteados respecto de las garantías que ofrecen las actuales normativas en relación con la intercambiabilidad de medicamentos. Garantizar la seguridad de dichos intercambios y pautar las condiciones y/o limitaciones de su aplicación sería, no sólo un importante logro a nivel científico, sino un invaluable aporte a la sociedad que se ve directamente afectada, tanto por las falencias como por los aciertos del sistema de salud.*

Para ello se emplearon diversas metodologías, descriptas a continuación bajo la forma de objetivos parciales:

1. Control de calidad *in vitro* de todos los medicamentos empleados en los ensayos descriptos en los restantes capítulos [Capítulo 2].

2. Estudio de la influencia del diseño experimental de los estudios de bioequivalencia (BE) sobre los resultados de los mismos: cómo influye el diseño estadístico a la hora de tomar la decisión BE/No BE entre diferentes formulaciones de un mismo medicamento [Capítulo 3].

3. Evaluación de la capacidad de los estudios clásicos de BE, exigidos por los entes regulatorios (BEM), para garantizar la intercambiabilidad de dos formulaciones conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis [Capítulo 4].

4. Análisis de una de las consecuencias de los estudios de BE: el problema de la transitividad. Es decir, qué efecto tiene sobre la intercambiabilidad de medicamentos el hecho de que todos los productos presentes en el mercado con un determinado principio activo hayan demostrado su BE respecto a un mismo producto de referencia pero no entre ellos [Capítulo 5].

5. Análisis del desempeño de diversos métodos de comparación de perfiles de disolución *in vitro*. Por ello se trabajó con drogas clase II del BCS (CBZ, PHT y OxCBZ), para las cuales se espera que la disolución sea la etapa limitante en el proceso de absorción. El análisis se orientó al caso de comparaciones entre productos de distintas marcas con igual principio activo, como herramienta predictiva de los resultados *in vivo* (caso de las bioexenciones) [Capítulo 5].

6. Estudio del desempeño y la idoneidad de la saliva como fluido biológico de análisis en estudios de biodisponibilidad relativa (BDR) [Capítulo 6].