

**EQUIVALENCIA DE PRODUCTOS  
FARMACEUTICOS: estudios “*in vitro*” e “*in vivo*”**

**DISCURS**

llegit en l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari

**Molt Il·lustre Dr. Josep Domènech i Berrozpe**

Celebrat el dia 15 de novembre de 2010

**DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Molt Il·lustre Dr. Jordi Camarasa i García**

Barcelona

2010

*L'Acadèmia no es fa solidària de  
les opinions que s'exposen en les  
publicacions, de les quals és responsable  
l'autor:*

Dipòsit legal: B-43211-2010  
T.G. VIGOR S.A.

**Excel·lentíssim Sr. President,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Senyores i Senyors,**

El fet de formar part de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya com acadèmic numerari és per a mi un honor i una immensa satisfacció personal. Per aquest motiu, el meu agraïment més sincer i emocionat a la Junta General d'aquesta admirada i repectada Institució, així com a tots els il·lustres acadèmics que formen la mateixa per la deferència cap a la meva persona amb aquest nomenament. És el meu desig més íntim ser mereixedor d'aquesta distinció i, dins de les meves possibilitats i limitats coneixements, posar a disposició de l'Academia la meva col·laboració en tot allò que es tradueixi en l'engrandiment d'aquesta Reial Institució i el avenços de la Farmàcia.

Per preparar aquest discurs he mirat, a través del mirall retrovisor de la vida, tota la sèrie d'esdeveniments i circumstàncies que m'han permès arribar fins aquí. Són diferents estadis que, en una combinació d'esforços i desitjos, han fet possible aconseguir la condició d'acadèmic numerari.

Des d'un punt de vista industrial, el meu agraïment als Laboratoris Reig Jofré, en els quals vaig desenvolupar la meva activitat professional durant més de 30 anys i que van ser la base per demostrar que l'experiència és una observació provocada amb la fi de fer néixer una idea que permeti aplicar tots els coneixements que es posseeixen en el desenvolupament dels medicaments. La formació industrial que tinc és gràcies a la meva tasca en aquest Laboratori.

En l'aspecte acadèmic, desitjo agrair al Dr. Alfonso del Pozo Ojeda (d.e.p.) l'oportunitat que va brindar-me d'iniciar les meves tasques

d'investigació i, també agrair el recolzament que sempre he tingut dels meus companys de Facultat, especialment del Departament de Farmàcia Industrial i Galènica. Voldria precisar que el primer pas del coneixement és l'afecte del preceptor. En aquest sentit, el meu més emocionat agraïment al ja desaparegut Dr. Josep M<sup>a</sup> Plà Delfina, el meu pare acadèmic, sense la comprensió del qual, la paciència i l'ajut incondicional, no hagués estat possible arribar a ser catedràtic d'universitat.

Si en les ciències, el camí és més important que la meta, és just recordar els meus companys i amics de la Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica de la Universitat de Barcelona; per això, al meu agraïment a Joaquín Moreno Dalmau (d.e.p.), Rosendo Obach Vidal, Concepción Peraire Guitart, Ignacio Vilà Rocafort, Magdalena Alba Jiménez, Jacinto Lauroba Viladrosa, Elvira Escribano Ferrer, Ana Cristina Calpena Campmany, Helena Colom Codina, Ignacio Diez Martín, Antonio Boix Montañés i molts altres companys, a l'esforç, l'afecte i la col·laboració que m'han donat en recórrer el camí fins al dia d'avui.

Un apartat especial mereix el reconeixement a la família, destacant els meus pares ja desapareguts, Josep i Llúcia, persones humils, que aconseguiren amb el seu esforç i enorme sacrifici, que pogués seguir una carrera universitària. Al meu pare polític, Joan Lladós Virós (d.e.p.) que m'animà amb una forta convicció en els moments difícils, a continuar la meua carrera. A les meves germanes, Fina i Mari, pel recolzament que sempre he rebut d'elles. I per suposat, a la meua dona Ascensión, per la confiança que sempre em dispensà com a prova de valentia i per la seva fidelitat com a senyal de força; d'ella vaig aprendre els meus coneixements respecte al desenvolupament de la professió en l'Oficina de Farmàcia.

L'objectiu del meu discurs "Equivalencia de productos farmacéuticos: estudios *"in vitro"* e *"in vivo"*", té com a substrat el meu interès perquè es dissenyin productes farmacèutics el més segurs i eficaços possibles, a fi de contribuir al benestar de les persones i a la potencial cura de les alteracions patològiques que afecten a la població.

Finalment, moltes gràcies a tots vostès amics, per acompanyar-me en aquest acte.

**Excelentísimo Señor Presidente,  
Muy Ilustres Señoras y Señores Académicos,  
Señoras y Señores,**

El hecho de formar parte de la Real Academia de Farmàcia de Catalunya como académico numerario es para mi un honor y una inmensa satisfacción personal. Por este motivo, mi más sincero y emocionado agradecimiento a la Junta General de esta admirada y respetada institución. Así como a todos los ilustres académicos que forman la misma por la deferencia para conmigo por este nombramiento. Es mi más íntimo deseo ser merecedor de esta distinción y, dentro de mis posibilidades y limitados conocimientos, poner a disposición de la Academia mi colaboración en todo aquello que se traduzca en el engrandecimiento de esta Real Institución y avances en el campo de la Farmacia.

Para preparar este discurso he mirado, a través del espejo retrovisor de la vida, toda la serie de acontecimientos y circunstancias que me han permitido llegar hasta aquí. Son distintos estadios que, en una combinación de esfuerzos y deseos, han hecho posible lograr la condición de académico numerario.

Desde un punto de vista industrial, mi agradecimiento a los Laboratorios Reig Jofré, en los cuales desarrollé mi actividad profesional durante más de 30 años y que fueron la base para demostrar que la experiencia es una observación provocada con el fin de hacer nacer una idea que permita aplicar todos los conocimientos que se poseen en el desarrollo de los medicamentos. La formación industrial que poseo es gracias a mi trabajo en este Laboratorio.

En el aspecto académico, es mi deseo agradecer al Dr. Alfonso del Pozo Ojeda (d.e.p.) la oportunidad que me brindó de iniciar mis

trabajos de investigación y, también agradecer el apoyo que siempre he tenido de mis compañeros de Facultad y especialmente del Departamento de Farmacia Industrial y Galénica. Quisiera precisar que el primer paso del saber es el cariño del preceptor. En este sentido, mi más emocionado agradecimiento al ya fallecido Dr. José M<sup>a</sup> Plà Delfina, mi padre académico, sin cuya comprensión, paciencia y ayuda incondicional, no hubiera sido posible llegar a ser catedrático de universidad.

Si en las ciencias, el camino es más importante que la meta, es justo acordarse de mis compañeros y amigos de la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona; por ello, mi agradecimiento a Joaquín Moreno Dalmau (d.e.p.), Rosendo Obach Vidal, Concepción Peraire Guitart, Ignacio Vilá Rocafort, Montserrat Almirall Bolívar, Magdalena Alba Jiménez, Jacinto Lauroba Viladrosa, Elvira Escribano Ferrer, Ana Cristina Calpena Campmany, Helena Colom Codina, Ignacio Diez Martín, Antonio Boix Montañés y otros muchos compañeros, el esfuerzo, cariño y colaboración que me han prestado en recorrer el camino hasta el día de hoy.

Un apartado especial merece el reconocimiento a mi familia, destacando a mis ya fallecidos padres, Josep y Llúcia, personas humildes, que consiguieron con su esfuerzo y enorme sacrificio, que pudiera seguir una carrera universitaria. A mi padre político Joan Lladós Virós (d.e.p.) que me animó con fuerte convicción, en los momentos difíciles, a continuar mi carrera. A mis hermanas, Fina y Mari, por el apoyo que siempre he recibido de ellas. Y por supuesto, a mi esposa Ascensión, por la confianza que siempre me dispensó como prueba de valentía y por su fidelidad como señal de fuerza; de ella aprendí mis conocimientos respecto al desarrollo de la profesión en la Oficina de Farmacia.

El objetivo de mi discurso “Equivalencia de productos farmacéuticos: estudios *“in vitro”* e *“in vivo”*”, tiene como sustrato mi gran interés para que se diseñen productos farmacéuticos lo más seguros y eficaces posibles, a fin de contribuir al bienestar de las personas y la potencial curación de las alteraciones patológicas que afectan a la población.

Finalmente, muchas gracias a todos ustedes amigos, por acompañarme en este acto.

## INDICE

1.	Introducción .....	9
2.	Estudios “in vitro” .....	11
2.1.	Velocidad de disolución .....	12
2.2.	Factores que influyen en la velocidad de disolución.....	14
2.3.	Formas farmacéuticas de liberación rápida .....	16
2.4.	Cinética de la velocidad de disolución .....	17
2.5.	Estudio mediante modelos independientes .....	18
2.6.	Comparación de perfiles de velocidad de disolución.....	18
2.7.	Formas farmacéuticas de liberación modificada .....	19
2.7.1.	<i>Terminología</i> .....	20
2.7.2.	<i>Ventajas e inconvenientes de los sistemas de liberación modificada</i> .....	22
2.7.3.	<i>Consideraciones en el diseño de sistemas orales de liberación modificada</i> .....	26
2.7.4.	<i>Estudios de velocidad de liberación/disolución de sistemas de liberación modificada</i> .....	29
2.7.5.	<i>Metodología para el estudio de la velocidad de liberación/disolución</i> .....	29
2.7.6.	<i>Mecanismos de liberación y modelos de ajustado</i> .....	31
2.7.7.	<i>Modelos de ajustado</i> .....	31
2.7.8.	<i>Parámetros amodelísticos</i> .....	32
3.	Tratamiento de los datos experimentales y estudio estadístico.....	32
3.1.	Tratamiento de los datos experimentales.....	32
3.2.	Estudio estadístico.....	33
4.	Estudios “in vivo” .....	35
4.1.	Definiciones .....	35
4.2.	Exenciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) ..	37
4.2.1.	<i>Requisitos que deben cumplirse para obviar la realización de los estudios de bioequivalencia</i> .....	38
4.2.2.	<i>Características relacionadas con el principio activo</i> .....	38
4.2.3.	<i>Características relacionadas con la forma de dosificación</i> .....	39
4.2.4.	<i>Diseño, realización y evaluación de los estudios de bioequivalencia</i> .....	46
4.3.	Evaluación de los estudios de bioequivalencia .....	31
5.	Conclusiones.....	54
	Bibliografía.....	58



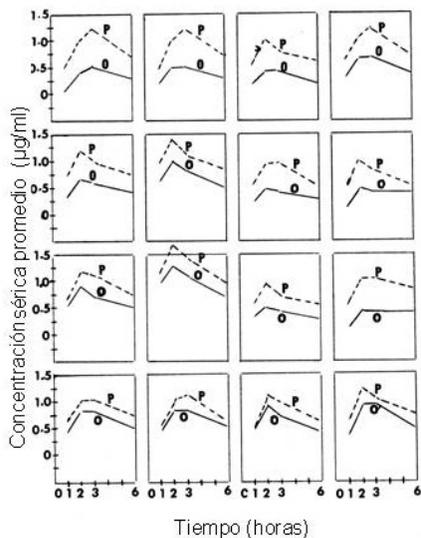
# **EQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS: estudios “*in vitro*” e “*in vivo*”**

## **1. Introducción**

Para que un principio activo ejerza una acción terapéutica óptima, la formulación que lo contiene debe liberarlo de forma que alcance una concentración eficaz en su lugar de acción, durante un determinado tiempo. El proceso de liberación del fármaco de la forma de dosificación debe ser lo más constante posible sin que se presenten variaciones significativas entre los distintos lotes de fabricación, con la finalidad de que pueda garantizarse una respuesta terapéutica reproducible, para garantizar, a su vez, la reproducibilidad de la respuesta clínica. Este aspecto es especialmente importante en el control de calidad de los lotes de fabricación y, muy especialmente, en el caso de la sustitución terapéutica de especialidades.

En la década de los sesenta, se pusieron de manifiesto una serie de fracasos terapéuticos ocasionados por la sustitución de una especialidad por otra. Los casos denunciados correspondían, entre otros, a los siguientes fármacos: dicumarol, levotiroxina, prednisona, difenilhidantoína y oxitetraciclina. Un hecho destacado es que todas las especialidades denunciadas cumplían con los requisitos oficiales de las Farmacopeas y, en consecuencia, debía existir alguna laguna científica importante en dichos requisitos que explicase la razón por la cual dichas especialidades no presentaban análoga actividad terapéutica. Pudo comprobarse, en todos los casos que, las diferencias observadas en la eficacia terapéutica tenían una causa común: una disminución importante de la biodisponibilidad del fármaco respecto a las correspondientes especialidades originales, las cuales presentaban una adecuada respuesta terapéutica. A título de ejemplo, sirva la representación gráfica de los niveles plasmáticos

de oxitetraciclina, obtenidos tras la administración de cápsulas de distinto origen, expuestas en la Figura 1.



**Figura 1.** Curvas de niveles plasmáticos de oxitetraciclina. P: producto de referencia. O: producto problema.

Tras estos resultados, pareció razonable considerar que para proceder a la sustitución terapéutica de una especialidad por otra sin asumir el riesgo de un fracaso terapéutico, ambas especialidades deberían proporcionar concentraciones plasmáticas del fármaco esencialmente similares. Este hecho conllevaría a que en el lugar de acción (biofase) también se consiguiesen concentraciones análogas de fármaco, lo que se traduciría en la obtención de un efecto también análogo. Este razonamiento llevó a la conclusión de que se pueden utilizar los datos farmacocinéticos para establecer la equivalencia entre formulaciones conocida, como bioequivalencia. La FDA fue la primera administración sanitaria en regular y obligar a la realización de estudios de bioequivalencia.

Como se ha comentado anteriormente, el fármaco para que desarrolle su actividad terapéutica, debe liberarse de la formulación que lo contiene. La liberación del fármaco es el primer proceso que sufre, dentro de los que configuran su tránsito a través del organismo: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME). El proceso de liberación, como consecuencia de ser el primero, modula el proceso de absorción del fármaco y, por consiguiente,

los niveles plasmáticos del mismo. Este hecho es muy importante dado que, para un mismo fármaco formulado a la misma dosis, en la misma forma farmacéutica y administrado por la misma vía de administración, mediante distintas formulaciones, si el proceso de liberación es distinto, se obtendrán diferentes respuestas terapéuticas. Cabe considerar además, que el proceso de liberación, dentro de los procesos de LADME, es el único que puede modularse por el farmacéutico formulador. En el desarrollo de todos los epígrafes de que consta este artículo, se considera que el fármaco está formulado en una forma farmacéutica sólida para administración oral, por ser la vía oral la más utilizada y la más fisiológica.

## **2. Estudios “in vitro”**

Hace unas cuantas décadas, cuando se consideraba el diseño de un medicamento, se reflexionaba acerca de la forma farmacéutica y la formulación más adecuada, y prevalecían aspectos relacionados con la vía de administración y las propiedades organolépticas como factores de mayor relevancia para el diseñador. El papel que se les asignaba a los excipientes en la formulación era de sustancias inertes pero necesarias para la elaboración de las formas farmacéuticas. La calidad de los medicamentos se basaba en la calidad de los principios activos y excipientes, en su buena manufactura y en el cumplimiento de los requisitos de calidad exigidos por las Farmacopeas y Códigos Oficiales para la forma farmacéutica elegida. El principal objetivo de la investigación farmacéutica era pues, la obtención de nuevos principios activos con actividad terapéutica capaces de ser transformados en medicamentos.

Hacia finales de la década de los años cincuenta, se pusieron de manifiesto fracasos terapéuticos ocasionados por la sustitución de un mismo medicamento fabricado por distintos laboratorios. Estos fracasos, como se ha comentado, eran debido a la diferencia en la biodisponibilidad del fármaco en las formulaciones, y la génesis de los mismos contribuyó al nacimiento de la Biofarmacia. Los estudios biofarmacéuticos pusieron de manifiesto que la utilización de un excipiente u otro y/o de una tecnología determinada producía variabilidad en la respuesta terapéutica después de administrar el fármaco mediante una determinada forma farmacéutica, por vía oral. Estas consideraciones fueron el fundamento de la necesidad

de llevar a cabo estudios “*in vitro*” en profundidad con las formas farmacéuticas elaboradas para ser administradas al organismo.

Las formas farmacéuticas para administración oral, pueden clasificarse en dos grandes grupos: formas farmacéuticas de liberación rápida y formas farmacéuticas de liberación modificada.

## 2.1. Velocidad de disolución

Cabe considerar que para que un fármaco se absorba debe encontrarse disuelto en la zona anatómica absorbente, y para que se produzca este fenómeno previamente tiene que liberarse de la forma farmacéutica que lo contiene tras su administración al organismo. La velocidad de disolución del fármaco liberado en la zona de absorción es factor limitativo para que éste atraviese las membranas biológicas absorbentes. Por este motivo, desde un punto de vista biofarmacéutico, cuando se diseñan formas farmacéuticas de liberación rápida y modificada, el estudio de velocidad de disolución “*in vitro*”, en las condiciones adecuadas, permite obtener una valiosa información acerca del tiempo que tarda en liberarse el fármaco que contiene, y si este tiempo, es compatible con el tiempo fisiológico del tránsito a través del tracto gastrointestinal. Debe diferenciarse los conceptos de solubilidad y de velocidad de disolución. Puede definirse la velocidad de disolución como: la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo unas condiciones estandarizadas de trabajo.

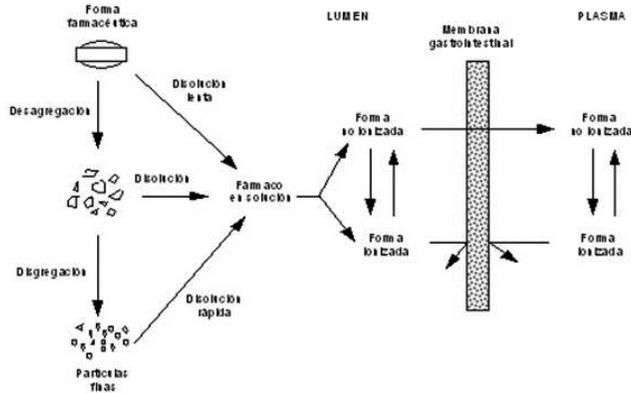


Figura 2. Procesos de liberación de fármacos formulados en una forma sólida.

De acuerdo con el esquema expuesto en la Figura 2, se deduce que el proceso de liberación puede desglosarse en cuatro fases principales cuando se administran formas farmacéuticas sólidas por vía oral: desagregación, disgregación, disolución y difusión. Debido a que el fármaco atraviesa las membranas absorbentes disuelto en los líquidos intraluminales, la fase más importante es la de disolución, y más concretamente, su velocidad de disolución. Cuando el fármaco se halla disuelto en los líquidos intraluminales, tras su administración oral, la velocidad de absorción es prácticamente instantánea, por este motivo en los estudios biofarmacéuticos es más importante conocer la velocidad de disolución del fármaco a partir de la formulación que lo contiene que su solubilidad en los líquidos intraluminales. Así, por ejemplo, se supone que un fármaco poco soluble se halla disuelto en la parte exterior de la membrana absorbente y, se admite que la absorción de su fracción disuelta es muy rápida, a una velocidad superior a la que se produce su velocidad de disolución en el lugar de absorción, es decir, se admite que la difusión del fármaco hasta la membrana y atravesarla no representa ningún impedimento para que llegue de forma disuelta al plasma, el fármaco se absorberá y accederá a la circulación sistémica. En esta situación, una vez absorbidas las escasas moléculas disueltas de fármaco, para que se restablezca la concentración anterior, se disolverán nuevas moléculas de sólido que, a su vez, irán difundiendo y absorbiéndose de forma continuada. Este proceso se prolongará hasta que todo el fármaco en forma sólida se haya disuelto, si permanece en el lugar de absorción suficiente tiempo, es decir, la absorción del fármaco solo dependerá de su velocidad de disolución, la cual actuará de factor limitativo, por lo que la absorción vendrá gobernada por las leyes que rige la velocidad de disolución. Es decir, una vez que el fármaco se halla disuelto en el lumen intestinal, su absorción (paso a través de la membrana biológica) es prácticamente instantánea. Dado que el fármaco absorbido desaparece inmediatamente de la zona anatómica del otro lado de la membrana a través de la circulación sanguínea, el proceso se realiza a favor de gradiente de concentración. Esta situación se denomina condiciones “*sink*” o sumidero.

Cabe considerar que cuando un fármaco ha accedido a la circulación sistémica, el comportamiento del mismo en el organismo depende únicamente de sus características farmacocinéticas en lo que se refiere a su distribución metabolismo y excreción. Por consi-

guiente, el tránsito del fármaco a través del organismo, es decir, de los procesos de LADME, solo el de liberación que condiciona el de absorción, como se ha comentado, puede modularse por medios biofarmacéuticos. Por este motivo, es muy importante, tener una información profunda de la velocidad de disolución del fármaco a partir del sistema de liberación en que ha sido formulado, así como los factores que influyen en la misma. El proceso de velocidad de disolución de los fármacos se estudia “*in vitro*” mediante metodología apropiada. Para ello se emplea el aparato nº 1 (cestillo) y, mayoritariamente, el aparato nº 2 (palas) descritos en la mayoría de las Farmacopeas.

En el caso de diseñar formulaciones de liberación rápida o modificada, los estudios de velocidad de liberación “*in vitro*” del fármaco que contienen, proveen una información básica si resulta preciso reformular la formulación a fin de obtener una liberación óptima que cumplimente el objetivo de este tipo de formulaciones.

En definitiva, el diseño de la formulación es responsable de que el fármaco que contiene, tras su administración al organismo, ejerza la acción terapéutica esperada. Por este motivo, cabe remarcar que el farmacéutico formulador es responsable de que el fármaco desarrolle en el organismo el máximo rendimiento terapéutico.

## **2.2. Factores que influyen en la velocidad de disolución**

Cuando se estudia la velocidad de disolución de un fármaco a partir de un determinado sistema de liberación, deben considerarse los siguientes factores:

- Factores que dependen del fármaco (mejor considerar de la especie cristalina, porque un mismo fármaco puede tener distintos polimorfos con diferentes características fisicoquímicas, presentarse en forma amorfa o cristalina, anhidra o hidratada, distinto tamaño de partícula, etc.).
- Factores que dependen de la formulación (tipo y/o porcentaje de diluyente, aglutinante, deslizante, lubricante, etc.).

- Factores que dependen del proceso tecnológico (comprimidos por vía húmeda o vía seca, compresión directa, fuerza de compresión, tipo de granulación, tiempo de mezclado, etc.).
- Factores que dependen de las condiciones de reposición (condiciones y tiempo desde que la formulación es comercializada hasta que se administra al paciente).

Las consideraciones anteriores justifican el hecho de que la velocidad de disolución de un fármaco a partir del sistema de liberación que lo contiene, depende del diseño del sistema llevado a cabo por el farmacéutico formulador. Por otra parte, dado que la velocidad de disolución del fármaco modula su velocidad de absorción, también influye el diseño de la formulación de forma decisiva en sus concentraciones plasmáticas, y como consecuencia, en la respuesta terapéutica que se obtendrá consecutivamente a la administración de la forma farmacéutica al organismo. Este hecho hace más relevante tener en cuenta los factores que influyen en los estudios “*in vitro*” de la velocidad de disolución de los fármacos.

Los ensayos de velocidad de disolución son, esencialmente, una herramienta biofarmacéutica utilizada, entre otras cosas, como control de calidad de los preparados farmacéuticos. Sin embargo, su utilidad, obviamente, no se ciñe únicamente al referido control; los ensayos de velocidad de disolución resultan adecuados para caracterizar un fármaco, respecto a sus propiedades fisicoquímicas en lo que a su velocidad de disolución se refiere, tales como tamaño y distribución de sus partículas, superficie específica, forma anhidra, hidratada, polimorfos, etc. Esta información es de interés en las etapas de desarrollo de una forma farmacéutica determinada (preformulación). Además los ensayos de velocidad de disolución ayudan a caracterizar diferentes formulaciones durante los estudios clínicos de Fase I, lo que permite la elección de la formulación más adecuada respecto a su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. Dichos ensayos deben realizarse paralelamente a los llevados a cabo en el desarrollo de un nuevo fármaco, con la finalidad de evitar al máximo una mala interpretación en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos que se obtengan en Fase II y III.

Los ensayos de velocidad de disolución también forman parte de los ensayos de estabilidad que permiten garantizar las propiedades

químicas del fármaco y las físicas y tecnológicas de la forma farmacéutica que lo contiene, durante el periodo de desarrollo de ésta, durante los ensayos clínicos y, posteriormente, una vez autorizada la puesta en el mercado, durante el tiempo de reposición estipulado.

Cabe señalar también, que los ensayos de velocidad de disolución “*in vitro*”, constituyen un paso previo a los estudios de bioequivalencia, muy especialmente cuando se trata de llevar a cabo estudios de bioequivalencia para el Registro de especialidades genéricas. Asimismo, forman parte del Registro de nuevas especialidades y también son el soporte adecuado en el caso de que sea preciso, conveniente o deseable, cambiar la tecnología o formulación del preparado en uno o más de los procesos de fabricación a escala industrial (Scale Up Post Approval Changes, SUPAC). Finalmente los estudios de velocidad de disolución “*in vitro*” son la base para establecer correlaciones “*in vitro/in vivo*”.

### **2.3. Formas farmacéuticas de liberación rápida**

Las formas farmacéuticas de liberación rápida administradas por vía oral, están diseñadas para que liberen al fármaco que contienen en la parte superior del tracto intestinal, generalmente en el duodeno.

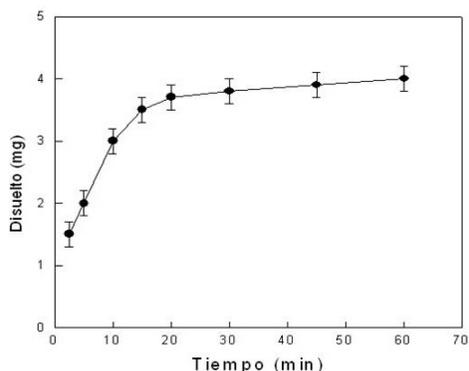
Las formas farmacéuticas que más se utilizan para ser administradas por vía oral, formuladas con fármacos para su liberación rápida, son:

- Soluciones o formas libres (fármaco disuelto)
  
- No agregadas:
  - Suspensiones.
  - Granulados.
  - Polvos.
  
- Agregadas:
  - Comprimidos.
  - Cápsulas.
  - Comprimidos efervescentes (solución).
  - Comprimidos masticables (suspensión).

Debe tenerse en cuenta que, cuando se trata de una solución, se administra como tal al paciente, pero se trata de una solución “galénica” que generalmente contiene cosolventes. Cuando la solución “galénica” se sitúa en la zona de absorción (intestino delgado) el ambiente que rodea al fármaco varía, tanto en composición del disolvente, como de pH y, en estas condiciones el principio activo precipita. Por ello en la zona de absorción, las soluciones, se consideran una forma sólida aunque la precipitación del fármaco sea micelar y su redisolución prácticamente inmediata.

## 2.4. Cinética de la velocidad de disolución

La velocidad de disolución de un fármaco contenido en un sistema de liberación a partir de la forma farmacéutica elaborada que lo contiene, es un fenómeno complejo, constituido por una serie de procesos que discurren secuencial y simultáneamente, y de los cuales solo se observa el resultado final: la aparición del fármaco disuelto acumulado en el medio de disolución en función del tiempo. Finalmente la experiencia se concreta en una representación gráfica de curvas acumulativas de las cantidades de fármaco disueltas, en ordenadas, frente a los tiempos, en abscisas (Figura 3). Mediante el ajustado de distintas ecuaciones matemáticas al tabulado experimental obtenido en los estudios de velocidad de disolución “*in vitro*”, cantidades de fármaco disueltas acumuladas frente al tiempo, se calculan diferentes parámetros biofarmacéuticos. Estos parámetros denominados modelo dependientes explican el proceso de velocidad de disolución del fármaco a partir de la formulación sometida a ensayo.



**Figura 3.** Curva acumulativa de velocidad de disolución.

## 2.5. Estudio mediante modelos independientes

En los estudios de velocidad de disolución de los fármacos “*in vitro*”, a nivel comparativo entre dos formulaciones que contienen el mismo fármaco, la función matemática que ajusta el tabulado experimental medio (valor medio de los distintos replicados), en ocasiones, no es la misma para cada formulación. Este hecho, no permite posteriormente, realizar el estudio estadístico correspondiente dado que se tendrían que comparar parámetros biofarmacéuticos que provienen de distintas funciones matemáticas. En esta situación, a fin de obtener información del proceso de velocidad de disolución “*in vitro*” del fármaco a partir de las formulaciones sometidas a estudio, se utilizan parámetros modelo independientes. Dentro de este grupo de parámetros los más utilizados son:

- a) Parámetros puntuales.
- b) Eficiencia de disolución (1,2).
- c) Momentos estadísticos (3).

## 2.6. Comparación de perfiles de velocidad de disolución

Para comparar los perfiles de velocidad de disolución, se utiliza el factor de similitud  $f_2$ , cuyo valor debe estar comprendido entre 50 y 100 tras aplicar la ecuación correspondiente

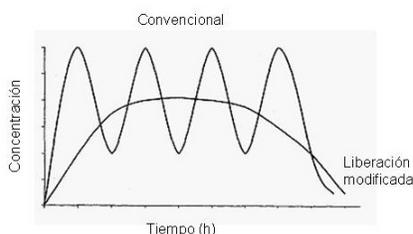
Cuando se emplea el factor de similitud,  $f_2$ , deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones (4,5):

- Los tiempos de toma de muestra deben ser los mismos para los perfiles sometidos a consideración.
- Debe utilizarse un mínimo de 12 unidades por lote de formulación ensayado.
- El coeficiente variación porcentual (%CV) debe ser pequeño, inferior al 20% en los primeros tiempos (hasta los 15 minutos) y no debe ser superior al 10% en el resto de tiempos de toma de muestra.
- Alcanzado el 85% de la cantidad máxima de fármaco susceptible de disolverse, tan solo debe tomarse una muestra.

## 2.7. Formas farmacéuticas de liberación modificada

El desarrollo de la Biofarmacia, la evolución que ha experimentado la tecnología farmacéutica en estos últimos años, y la dificultad que representa la obtención de nuevas entidades químicas que constituyan un avance terapéutico real ha llevado, por parte de la industria farmacéutica, a la búsqueda y desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos (*new drug delivery systems*). El objetivo de estos nuevos sistemas es modular y controlar la liberación del fármaco para conseguir niveles plasmáticos óptimos durante todo el tratamiento.

Desde un punto de vista clínico, el tratamiento de enfermedades crónicas y/o agudas se ha venido realizando durante mucho tiempo mediante la administración de fármacos formulados en formas farmacéuticas de liberación rápida o inmediata (*immediate release, IR*) también denominadas formas farmacéuticas convencionales, tales como comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, suspensiones, aerosoles, inyectables, etc. como sistemas vehiculadores de fármacos. Incluso hoy día estos sistemas convencionales de liberación rápida de fármacos son los más utilizados y los que ocupan el primer lugar de ventas en el mercado farmacéutico. Sin embargo, para alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas de fármaco dentro del margen terapéutico es necesaria la administración de estos sistemas varias veces al día, lo cual conlleva una considerable fluctuación de los niveles plasmáticos (Figura, 4) y un riesgo de incumplimiento del régimen de dosificación por parte del paciente. Mediante sistemas de liberación modificada (*modified release, MR*), basados en un diseño biofarmacéutico adecuado, es posible obviar estos inconvenientes de las formas farmacéuticas de liberación rápida, facilitando la posología, garantizando la eficacia e incluso mejorando, en algunos casos, la seguridad del medicamento administrado.



**Figura 4. Fluctuación de niveles plasmáticos en las formas de liberación convencional y modificada.**

De acuerdo con las consideraciones anteriormente mencionadas, uno de los objetivos fundamentales en el diseño de las formas farmacéuticas de liberación modificada es disponer de un sistema de liberación del fármaco que optimice la seguridad y la eficacia de los tratamientos, simplificando su posología. Es decir, alcanzar y mantener niveles plasmáticos de fármaco eficaces durante un periodo de tiempo prolongado, con las mínimas fluctuaciones de las curvas de niveles plasmáticos posibles y con intervalos de dosificación ( $\tau$ ) de cómo mínimo 12 o 24 horas.

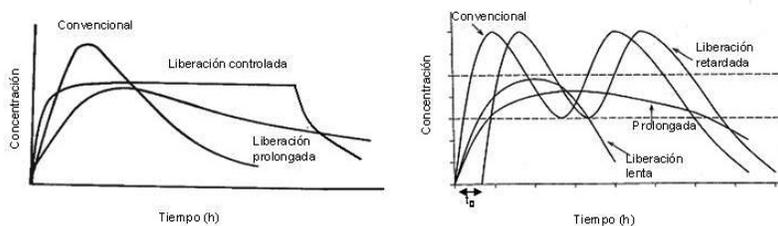
### **2.7.1. Terminología**

Los avances en las nuevas tecnologías han llevado al desarrollo de un gran número de sistemas de liberación de fármacos que podrían permitir variar la posología de la medicación y aportar beneficios terapéuticos, a la vez que han creado una cierta confusión en la terminología utilizada. En general, los sistemas denominados de liberación modificada, son sistemas que modifican la velocidad de liberación respecto a los sistemas convencionales y, como consecuencia, la velocidad de absorción del fármaco. Se utilizan a veces indistintamente, términos como sistemas de liberación controlada, retardada, prolongada, etc. Por este motivo, se revisa a continuación la terminología adoptada para estas formulaciones.

*Sistemas de liberación modificada (modified release, MR).* Es la terminología adoptada por la FDA y la USP para definir aquellos sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde liberan al fármaco respecto a los de liberación convencional, de manera que con ellos se facilita alcanzar el objetivo terapéutico de forma más segura y eficaz que con los sistemas convencionales (por ejemplo, evitando el entorno agresivo del estómago al fármaco, disminuyendo las oscilaciones en los niveles plasmáticos y/o aumentando el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente). Dentro de este grupo, se definen tres tipos de sistemas: los sistemas de liberación retardada (*delayed release, enteric coated*), los sistemas de liberación prolongada o sostenida (*extended release, sustained release*), y sistemas de liberación controlada (*controlled release*).

Algunas características de estos sistemas son:

- Sistemas de liberación retardada. Son sistemas que no liberan al fármaco inmediatamente después de su administración al organismo (por ejemplo, comprimidos recubiertos con polímero insolubles en medio ácido con la finalidad de que el fármaco no se libere en el estómago). Un ejemplo son los comprimidos entéricos, los cuales permiten mantener al fármaco protegido de la acción del pH y de los enzimas gástricos. El fármaco se libera en el intestino delgado en el cual la cubierta se disuelve (a pH más básico), y por este motivo, el valor de  $C_{\max}$  que se obtendrá será prácticamente el mismo que se alcanzaría con un sistema convencional y el valor de  $t_{\max}$  será más tardío presentándose un significativo periodo de latencia,  $t_0$  (Figura 5) dado que la velocidad de absorción es la misma.



**Figura 5. Curvas simuladas de niveles plasmáticos de fármaco con diferente velocidad de liberación.**

- Sistemas de liberación prolongada o sostenida. Son sistemas que liberan el fármaco más lentamente que los convencionales, manteniendo concentraciones plasmáticas terapéuticas y disminuyendo las fluctuaciones de los niveles plasmáticos. En principio, deben liberar al fármaco durante un tiempo aproximadamente dos veces la pauta de dosificación ( $\tau$ ) correspondiente a sistemas de liberación rápida. Debido a la larga semivida de absorción que presentan los fármacos formulados en estos sistemas, la semivida aparente de eliminación es más prolongada, el valor de  $C_{\max}$  es más bajo y el valor de  $t_{\max}$  más largo (Figura 5).

- Sistemas de liberación controlada. Estos sistemas no son mencionados como tales en la clasificación anteriormente establecida por

la FDA y USP, pero de alguna manera modifican la liberación del principio activo respecto a los sistemas de liberación convencionales (*immediate release*), a la vez que se hace mención de ellos en un número elevado de fuentes bibliográficas relacionadas con sistemas de liberación de fármacos. Mayoritariamente, estas fuentes bibliográficas hacen referencia a los sistemas de liberación controlada como aquellas formulaciones en las que la liberación se produce de acuerdo con un proceso de orden cero (se libera la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo) (Figura 5). Algunos ejemplos de estos sistemas son los parches transdérmicos, las formas OROS (6), comprimidos Push-pull (7,8), algunos tipos de matrices poliméricas y también los implantes (9,10,11,12). Como consecuencia de la cinética de orden cero que sigue la liberación del fármaco a partir de la formulación, la cinética de absorción del fármaco que contienen puede aproximarse a la que se obtiene mediante infusión intravenosa (orden cero).

En algunos casos puede diseñarse un sistema de liberación que disminuya la velocidad de liberación del fármaco respecto a los sistemas convencionales, pero no lo suficiente como para permitir reducir la frecuencia de la pauta de dosificación. Son *sistemas de liberación lenta* que se diseñan con la finalidad de prevenir o minimizar los efectos secundarios indeseables que puedan presentarse utilizando los sistemas convencionales, de forma que permiten disminuir el valor de la concentración plasmática máxima,  $C_{\max}$ . Por tanto, el valor de  $t_{\max}$  será mayor y el  $C_{\max}$  menor (Figura 5).

### **2.7.2 Ventajas e inconvenientes de los sistemas de liberación modificada**

El empleo en terapéutica de sistemas orales de liberación modificada tiene que realizarse, como en todos los casos, de forma racional dado que presenta ventajas e inconvenientes que deben valorarse antes de iniciar el desarrollo biofarmacéutico.

Previamente antes de reseñar las ventajas e inconvenientes que comporta el empleo de este tipo de sistemas de liberación, conviene indicar que no todos los fármacos son susceptibles de ser formulados mediante los mismos. Los fármacos deben reunir una serie

de requisitos fisicoquímicos, farmacocinéticos y biofarmacéuticos que se exponen más adelante. Diversos fármacos pueden ser formulados en este tipo de sistemas siendo, en general, fármacos con propiedades diuréticas, hipoglucemiante, con actividad sobre el sistema cardiovascular, respiratorio, aparato locomotor y sistema nervioso central, mientras que son pocos los agentes antimicrobianos presentes en este tipo de formulaciones. La razón por la que son pocos los agentes antimicrobianos que se formulan en sistemas de liberación modificada estriba, probablemente, en las elevadas dosis usuales que se requiere para instaurar un tratamiento eficaz a partir de sistemas de administración convencionales, aspecto que dificulta la elaboración y administración de un sistema de liberación modificada por un excesivo tamaño del mismo.

Las ventajas clínicas o prácticas de estos sistemas de administración, pueden resumirse en las siguientes:

- Reducción de la frecuencia de administración a lo largo del tratamiento (simplificación de la posología) y mejor cumplimiento del régimen de dosificación por parte del paciente.
- Disminución de la fluctuación de los niveles plasmáticos de fármaco, con el consiguiente efecto terapéutico más uniforme y mayor seguridad del tratamiento.
- Reducción de la irritación del tracto gastrointestinal y de otros efectos secundarios indeseables relacionados con dosis elevadas de fármaco.
- Selectividad o vectorización (*drug targeting*).

Respecto a los inconvenientes, los sistemas de liberación modificada no están exentos de los mismos que hay que tener en cuenta, y que a través de la tecnología farmacéutica es preciso evitar, dado que la mayoría de ellos están relacionados con un diseño inapropiado de la forma de dosificación. Los principales inconvenientes que presentan las formas de liberación modificada, se reseñan a continuación:

- Coste elevado.
- Correlaciones *in vitro/in vivo* impredecibles.

- Efecto *dose dumping*, debido a una liberación inicial rápida de fármaco a partir de la forma de dosificación.
- Dificultad de ajuste de la dosificación.
- Incremento del efecto de *primer paso* y disminución de la biodisponibilidad.
- Baja estabilidad *in vivo* y elevado aclaramiento plasmático.
- Para formas de administración oral, existe el inconveniente adicional de que la liberación del fármaco está influenciada por los tiempos del tránsito gastrointestinal.
- Riesgo de acumulación de fármaco en el organismo.
- Posibilidad de falta de reproducibilidad en la fabricación de la forma farmacéutica.
- Pérdida de eficacia por ausencia de toma de una dosis (incumplimiento del paciente).

De los efectos reseñados cabe resaltar, en primer lugar, el efecto *dose dumping*. Este es el fenómeno por el cual una determinada cantidad de fármaco contenido en el sistema de liberación se libera de forma rápida. Estas cantidades liberadas de forma rápida unidas a las propias que genera la forma farmacéutica, pueden ser responsables de la aparición de efectos secundarios indeseables e incluso tóxicos, en especial en tratamientos prolongados, para fármacos con estrecho margen terapéutico e indicaciones clínicas determinadas (cardiotónicos, hipoglucemiantes, etc.). Este efecto a su vez, puede ser potenciado en presencia de alcohol y determinadas dietas. El porcentaje de liberación rápida máximo aceptado es de aproximadamente de un 15% de la dosis (13).

Por otra parte, se considera importante el incremento del *efecto de primer paso* y disminución de la biodisponibilidad del fármaco. En cuanto al *efecto de primer paso* que pueden sufrir los fármacos formulados en sistemas de liberación modificada tras su administración oral, cabe referirse, primero, al metabolismo hepático. El metabolismo hepático es un proceso saturable, pero la mayoría de

los fármacos se administran a unas dosis con las cuales no se alcanzan concentraciones que saturen uno o varios sistemas enzimáticos. Tras la administración oral de un fármaco, prácticamente toda la dosis del mismo pasa por el hígado a través de la vena porta. De este modo, cuanto mayor es la cantidad de fármaco que accede al hígado a un tiempo determinado, mayor posibilidad existe de saturar los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo hepático, y en este caso, una parte de dosis administrada escaparía de este fenómeno. Es lo que suele suceder con las formas farmacéuticas convencionales. Por el contrario, cuanto menor es la cantidad de fármaco por unidad de tiempo que accede al hígado, menor es la probabilidad de que se produzca la saturación de los procesos metabólicos y por tanto, una mayor fracción de la dosis de fármaco administrada sería susceptible de metabolizarse. Es el caso de los sistemas de liberación modificada. Por este motivo, en los sistemas de liberación modificada es mayor la potencial reducción de la biodisponibilidad debida a un aumento del efecto de *primer paso* hepático que en los sistemas convencionales.

En segundo lugar, y dado que en los sistemas de liberación modificada debe garantizarse una absorción a lo largo de todo el tracto intestinal, pequeñas deficiencias en el diseño del sistema de liberación o cambios fisiológicos que afecten a la absorción (tiempos de tránsito intestinal, acción de la microflora), repercutirán significativamente en una disminución en la absorción y por lo tanto también en el valor de la biodisponibilidad del fármaco que contienen.

En resumen, los sistemas de liberación modificada suelen presentar una biodisponibilidad del fármaco menor tanto en velocidad como en magnitud, respecto a los sistemas de liberación convencionales. Por ello, la biodisponibilidad de un fármaco candidato a ser formulado en un sistema de liberación modificada, debe ser total o por lo menos óptima, para garantizar la eficacia de la respuesta terapéutica. A su vez, la nueva forma farmacéutica de liberación modificada diseñada debe demostrar una biodisponibilidad relativa respecto a la convencional de al menos un 80% (9).

Bajo estas consideraciones, la existencia de una *ventana de absorción* para un fármaco determinado, puede resultar una limitación para ser formulado en un sistema de liberación modificada, dado que gran parte de la dosis administrada quedaría repartida a lo lar-

go del tracto intestinal, en lugar de quedar localizada en la zona óptima de absorción (*ventana de absorción*).

### **2.7.3. Consideraciones en el diseño de sistemas orales de liberación modificada**

El desarrollo de una nueva forma de dosificación de liberación modificada debe fundamentarse en una *base farmacoterapéutica racional* y no en una mera estrategia comercial. El fármaco candidato debe reunir una serie de requisitos fisicoquímicos, farmacocinéticos y biofarmacéuticos (9). En estas formulaciones, en las que el principal objetivo es modificar el proceso de liberación y, en consecuencia, el proceso de incorporación del fármaco al organismo, la semivida aparente de eliminación del fármaco obtenida tras la administración del sistema de liberación modificada es superior respecto a su semivida intrínseca de eliminación.

a) **Requisitos fisicoquímicos.** Debe verificarse la *solubilidad* del fármaco en el ámbito de valores de pH del tracto gastrointestinal: éste debe ser superior a  $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  para valores de pH comprendidos entre 1 y 8. Valores de solubilidad inferiores a  $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  darán lugar a biodisponibilidades bajas y con gran variabilidad; para valores de solubilidad inferiores a  $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , la absorción y la biodisponibilidad del fármaco estarán limitadas por esta escasa solubilidad. Asimismo el fármaco deberá tener un *coeficiente de reparto* (expresado como log de P) comprendido entre 0 y 3 entre los fluidos en que se disuelva a lo largo del tracto gastrointestinal y los lípidos de las membranas constituyentes del mismo (14).

b) **Requisitos farmacocinéticos.** El fármaco debe presentar un comportamiento farmacocinético lineal. Además para fármacos con actividad farmacológica intrínseca baja, el *volumen de distribución* no debe ser demasiado elevado, ya que cuanto mayor es el valor de este parámetro, mayores dosis de fármaco deben incorporarse a la formulación para alcanzar las concentraciones terapéuticas.

El fármaco debe poseer una *semivida biológica intrínseca* no superior a 6-8 horas para que tenga sentido diseñar un sistema de liberación modificada, dado que interesa que los niveles plasmáticos sean

controlados por la formulación y no que el incremento en el valor de  $\tau$  se deba a características inherentes al fármaco. Por otra parte, si posee una semivida muy corta ( $< 4$  h) se presenta el inconveniente que para producir niveles plasmáticos eficaces se requerirán dosis muy elevadas a fin de poder administrar el fármaco a intervalos posológicos aceptables ( $\tau = 12$  o  $24$  h), con lo que podría no reunir los requisitos de seguridad requeridos.

Los fármacos con semivida intrínseca comprendidos entre 6-8 horas, serán los candidatos ideales para ser formulados en sistemas de liberación modificada.

c) **Requisitos biofarmacéuticos.** Debe determinarse la buena *absorbabilidad* del fármaco a lo largo del tracto intestinal incluyendo especialmente, el colon. La absorción debe realizarse mediante difusión pasiva. La *biodisponibilidad* del fármaco en el sistema de liberación modificada debería ser completa (cercana al 100%). Valores de biodisponibilidad inferiores al 75% o con una gran variabilidad descalifican al fármaco como candidato a ser formulado en estos sistemas.

De acuerdo con lo que se ha comentado anteriormente, los sistemas de liberación prolongada presentan una constante aparente de absorción ( $k_a$  o  $k_{01}$ ) lenta; en muchos casos el valor de dicha constante puede resultar inferior a la constante aparente de eliminación ( $k$  o  $k_{10}$ ) y producirse el fenómeno de *flip-flop* ( $k_a$  o  $k_{01} < k$  o  $k_{10}$ ). A pesar de ello la velocidad de absorción seguirá siendo superior a la velocidad de eliminación (en los primeros tiempos) debido a que estas formas farmacéuticas se dosifican con cantidades de fármaco elevadas.

Por otro lado, también es aconsejable que la semivida de absorción no sea excesivamente larga. Se estima que un valor de semivida entre 9-12 horas sería razonable para una absorción efectiva. Tiempos de permanencia del fármaco en el lugar de absorción excesivamente prolongados, pueden dar lugar a problemas de absorción debidos a que una cantidad demasiado elevada de fármaco alcanzaría el colon donde la absorción es más lenta, más variable y donde hay mayor exposición a la degradación bacteriana. A su vez, semividas de absorción de 9-12 horas sugieren semividas de velocidad de disolución "*in vitro*" (de acuerdo con una cinética de primer orden) del orden de 3-4 horas (9).

Considerando los comentarios expuestos anteriormente, las principales características que descartan a un fármaco para ser formulado mediante un sistema de liberación modificada son las siguientes:

- Una semivida biológica muy corta o muy larga.
- Un índice terapéutico estrecho, que implica por un lado, un mayor riesgo si se produce una liberación masiva de fármaco no deseada (*dose dumping*), y por otro mayor probabilidad de ineficacia terapéutica debida a la influencia de factores fisiológicos. La eficacia terapéutica de una forma farmacéutica de liberación modificada de un fármaco con un índice terapéutico estrecho (concentración máxima tolerada (CMT)/concentración mínima eficaz (CME) = 2-4) no depende exclusivamente del diseño biofarmacéutico (*drug release* adecuado) sino que hay otros factores fisiológicos (variabilidad intraindividual) que pueden impedir que el fármaco se sitúe en el margen terapéutico. Si para estos fármacos de índice terapéutico estrecho, cuya pauta de dosificación ( $\tau$ ) suele establecerse en valores inferiores a la semivida biológica ( $\tau < t_{1/2}$ ), se le añade la característica farmacocinética de semivida muy corta, resulta muy difícil que puedan llegar a administrarse una vez al día ( $\tau = 24$  h) (9).
- Actividad farmacológica intrínseca baja, que obligaría a utilizar dosis excesivamente elevadas, lo que tecnológicamente haría inviable la formulación.
- Absorción pobre en el tracto intestinal, especialmente a nivel colónico.
- Absorción del fármaco mediante un proceso activo localizado en una zona concreta del tracto intestinal (ventana de absorción).
- Escasa solubilidad del fármaco o una velocidad de disolución muy lenta, que conllevaría problemas de absorción y descenso en el valor de la biodisponibilidad.
- Decurso de los niveles plasmáticos distinto al de su actividad farmacológica. En esta situación, la modificación del perfil de los niveles plasmáticos no repercute directamente en el decur-

so de la respuesta farmacológica (por ejemplo, el caso de la warfarina). En estos casos, no se presenta una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de fármaco y las presentes en biofase al mismo tiempo.

#### **2.7.4. Estudios de velocidad de liberación/disolución de sistemas de liberación modificada**

El estudio de velocidad de liberación/disolución “*in vitro*” de los fármacos a partir de sistemas de liberación modificada, al igual que en el caso de sistemas de liberación rápida, proveen información básica tanto del proceso del desarrollo de la formulación como en su control a nivel industrial de los distintos lotes de fabricación. En estos estudios, también tienen como fundamento, el tabulado experimental que relaciona cantidades de fármaco disueltas acumuladas en función del tiempo. El tabulado experimental, se obtiene empleando el aparato adecuado para este tipo de formulaciones en las condiciones de trabajo especificadas en distintas Farmacopeas y monografías. A partir del tabulado experimental, se ajustan distintas funciones matemáticas representativas de diferentes modelos de velocidad de disolución a los datos experimentales, operación que permite conocer la cantidad predicha de fármaco liberado/disuuelto acumulado en función del tiempo e informar acerca del mecanismo de liberación/disolución del principio activo a partir de la forma farmacéutica en que ha sido formulado.

#### **2.7.5. Metodología para el estudio de la velocidad de liberación/disolución**

Para realizar un estudio de velocidad de liberación/disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas de liberación modificada, en general no se utiliza en aparato 1 (cestillo) ni el aparato 2 (palas) como en el caso de formas farmacéuticas de liberación rápida. La USP XXXII (2008), aconseja que estos estudios se lleven a cabo con los aparatos 3 y 4 descritos en la misma.

Los medios de disolución empleados son los establecidos en las monografías correspondientes. El aparato 3 conocido también como

BIODIS o cilindro oscilante, se comercializa con vasos de 250 mL dispuestos en filas de 6 y 8 columnas de forma que en cada experiencia puedan realizarse 6 replicados a 8 valores de pH distintos, si procede. El aparato 4 que también figura en la Farmacopea Europea, se basa en una célula de flujo continuo. Esta célula básicamente es de material de plástico, de forma cilíndrica y con una parte terminal cónica, que corresponde a la parte inferior de la célula por la cual penetra el medio de disolución.

En los estudios de velocidad de liberación/disolución de fármacos formulados en este tipo de formas farmacéuticas es importante controlar el efecto *dose dumping*, es decir, el porcentaje de dosis liberado de forma inmediata. En general, se recomienda determinar durante una hora el porcentaje de fármaco liberado a un pH comprendido entre 1.2-1.5, que, en principio, debe ser inferior al 15% de la dosis.

Para este tipo de formulaciones puede considerarse que el porcentaje de fármaco que la forma de dosificación debe liberar/disolver a cada tiempo predeterminado ha de estar relacionado con la pauta de dosificación ( $\tau$ ) que se precisa *in vivo* en el tratamiento terapéutico (15). Un resumen de lo comentado se expone en el Cuadro I, considerando un valor de  $\tau$  de 12 h. Por ejemplo, si se considera la mitad del valor de  $\tau$  equivaldría al porcentaje disuelto a las 6 h (45-70%).

En general, la pauta de dosificación ( $\tau$ ), prevista para el tratamiento terapéutico con formas de liberación modificada (especialmente las prolongadas), debe ser igual o mayor que dos veces a la correspondiente a la forma de liberación rápida (convencional). Durante la primera hora, no debe liberarse/disolverse más del 5-15% de la dosis (*burst effect*).

Horas	1,5	3	6	9	12
pH*	1,2	2,5	4,5	7,0	7,5
% Disuelto	5-15	20-50	45-70	65-75	75-80
$\tau$	0,12	0,25	0,5	0,75	1,0
*En el caso de que el sistema sea pH dependiente					

**Cuadro I. Porcentajes de fármaco que deben disolverse en función del intervalo de dosificación,  $\tau$ , a cada tiempo y pH considerado.**

## 2.7.6. Mecanismos de liberación y modelos de ajustado

### A) Mecanismos de liberación

En proceso de liberación/disolución de los fármacos a partir de formas farmacéuticas de liberación rápida (convencional) se desarrolla, en general, por difusión pasiva a través del sistema que configura la formulación (16). Sin embargo, cuando el fármaco se formula en formas farmacéuticas de liberación modificada, especialmente en formas de liberación prolongada o sostenida, el proceso de liberación, se realiza principalmente por tres mecanismos (17,18):

- Difusión, descrita por la segunda ley de Fick.
- Hinchamiento o relajación, debido a la incorporación de agua a la matriz.
- Erosión, por disolución o hidrólisis del polímero.

El hecho de que la liberación se produzca mediante una o una combinación de varios de estos mecanismos, depende fundamentalmente de la composición del sistema (tipo y cantidad del polímero y naturaleza hidrofílica del principio activo) y de la geometría del mismo (forma y tamaño). En muchos casos los tres procesos coexisten pero uno de ellos es el predominante o mayoritario; en otros, uno de los procesos predomina en los primeros tiempo (*early times*) de iniciada la liberación, mientras que otro distinto predomina al final (*late times*).

### 2.7.7. Modelos de ajustado

Por los motivos expuestos, en los estudios de liberación de principios activos a partir de formas farmacéuticas de liberación modificada, y dependiendo de la complejidad del sistema de liberación diseñado, pueden utilizarse distintos tipos de ecuaciones representativas del proceso. Algunas de ellas consideran que el proceso transcurre mayoritariamente por difusión pasiva y, otras expresiones matemáticas, contemplan la posibilidad de que intervengan otros procesos (hinchamiento y/o erosión, o transporte anómalo). Asimismo también pueden determinarse parámetros amodelísticos y parámetros comparativos del perfil de las curvas acumulativas de liberación que se obtienen de los estudios "*in vitro*". Se ajustan al tabulado experi-

mentales ecuaciones deducidas con fundamentos teóricos, ecuaciones empíricas o semiempíricas (19), ecuación de la “ley de la potencia” (20) y otras más específicas. A diferencia de las ecuaciones matemáticas utilizadas en los estudios de velocidad de disolución “*in vitro*” de fármacos formulados en formas farmacéuticas de liberación rápida (21,22,23,24,25), en este caso, las ecuaciones utilizadas pueden además informar acerca del mecanismo de liberación mediante el que se desarrolla el proceso (26,27,28,29,30,31,32,33,34).

### **2.7.8. Parámetros amodelísticos**

Igual que en el caso de formas farmacéuticas de liberación rápida, cuando se trata de formas farmacéuticas de liberación modificada pueden utilizarse parámetros amodelísticos para obtener información de la velocidad de liberación del fármaco que contienen (35, 36, 37). Los parámetros amodelísticos que se utilizan son los mismos que se describen en el apartado de formas farmacéuticas de liberación rápida.

También en el caso de formas farmacéuticas de liberación modificada, en los estudios comparativos del perfil de las curvas acumulativas de velocidad de liberación del fármaco incorporado a las mismas, se utiliza el factor de similitud  $f_2$ , cuyas condiciones se exponen en el apartado de formas farmacéuticas de liberación rápida.

## **3. Tratamiento de los datos experimentales y estudio estadístico**

En este apartado se describirá el tratamiento de los datos experimentales y el estudio estadístico que se lleva a cabo tanto para formas farmacéuticas de liberación rápida como para formas farmacéuticas de liberación modificada.

### **3.1. Tratamiento de los datos experimentales**

El estudio de velocidad de liberación/disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas de liberación rápida y de liberación modificada, se llevan a cabo con un mínimo de doce replicados (38,39)

con la formulación o formulaciones problema y con la formulación de referencia, tomando muestras a tiempos prefijados (generalmente diez muestras). Es indispensable tener la metódica analítica puesta a punto y validada. Este procedimiento permite obtener doce o más tabulados experimentales que relacionen cantidades de fármaco liberado/disuelto acumulado a cada tiempo considerado para cada formulación. Se confecciona un tabulado con los *valores medios* de las cantidades de fármaco liberado/disuelto, con la condición que el coeficiente de variación (CV%) de las cantidades medias de principio activo obtenidas en los distintos tiempos de toma de muestras y en los diferentes replicados, no supere el 10% (38,39). Se comprueba que la variable dependiente de las funciones sea la misma y, se ajusta por regresión no lineal por mínimos cuadrados, todas las funciones matemáticas anteriormente descritas al tabulado experimental confeccionado con los valores medios de fármaco liberado/disuelto acumulado a cada tiempo de toma de muestras. Para concretar la función matemática que mejor explica el proceso, se utiliza un parámetro discriminativo de modelos matemáticos. Uno de los más utilizados es el criterio de información de AKAIKE (*AIC*) (36). La función matemática que presenta un menor valor de *AIC*, es la función más sencilla que estadísticamente mejor explica el proceso de liberación/disolución del fármaco a partir de la formulación ensayada.

El siguiente paso consiste en ajustar la función seleccionada a los resultados cantidad de fármaco liberado/disuelto acumulado respecto al tiempo, correspondientes a cada replicado. Este procedimiento permite obtener el *valor medio* de los parámetros que configuran la función matemática representativa del proceso y, su *desviación estándar*.

### **3.2. Estudio estadístico**

El estudio estadístico más usual, es un estudio comparativo de la velocidad de liberación/disolución para un mismo fármaco formulado en dos o más formulaciones, problema y referencia (40,41). En el caso de que en todas las formulaciones la velocidad de liberación/disolución del fármaco se desarrolle de acuerdo con el mismo modelo de liberación/disolución, es decir, el mejor ajustado a los

datos experimentales en todos los casos se lleve a cabo mediante la misma ecuación, los valores a comparar son los siguientes:

- Valor medio de los parámetros modelísticos de liberación/disolución (los parámetros que figuran en la función matemática).
- Valor medio de los parámetros amodelísticos ( $\% Ef$ ,  $MDT$ ,  $t_{50\%}$ , etc.).
- Valor medio de las cantidades de fármaco liberadas/disueltas acumuladas correspondientes a cada toma de muestra.

En el caso de que la velocidad de liberación/disolución del fármaco se desarrolle de acuerdo con distintos modelos de liberación/disolución en una o más formas de dosificación comparadas (el ajustado de los datos experimentales no se explica con la misma ecuación), solo se someterá a comparación el valor medio de los parámetros amodelísticos y las cantidades de fármaco liberadas/disueltas acumuladas correspondientes a cada toma de muestra. Las formas de dosificación pueden ser iguales pero formuladas con distintos excipientes y/o obtenidas mediante diferente tecnología, o pueden ser formas de dosificación distintas.

El análisis estadístico puede efectuarse mediante dos tipos de comparaciones:

- a) Se compara el valor medio de la cantidad de fármaco liberado/disuelto acumulado a cada uno de los tiempos experimentales correspondientes a la formulación problema y referencia. Este tipo de comparación permite confirmar, si las formas de dosificación (problema y referencia) presentan un proceso de velocidad de liberación/disolución del fármaco que contienen *localmente* similar, es decir, si son equivalentes a un tiempo específico dado.
- b) Comparación de los valores medios de los parámetros de liberación/disolución, modelísticos y amodelísticos, obtenidos con el fármaco sometido a estudio formulado en la forma de dosificación problema y referencia. En el caso de formas farmacéuticas de liberación modificada, si se considera el valor de  $n$ , podrá conocerse si el mecanismo de liberación del fármaco es similar.

La prueba estadística más utilizada es el ANOVA de un factor o la  $t$  de Student para datos no apareados ( $p < 0.05$ ) (13).

Esta metodología permite determinar si dos formulaciones que contienen el mismo fármaco, desde un punto de vista de los estudios “*in vitro*”, son o no equivalentes.

#### **4. Estudios “in vivo”**

Los estudios de equivalencia “*in vivo*”, constituyen los estudios de bioequivalencia. Los estudios de bioequivalencia se basan en los de biodisponibilidad los cuales permiten evaluar “*in vivo*” la magnitud y velocidad de acceso del fármaco a la circulación sistémica a partir de la formulación que lo contiene. En la actualidad los estudios de biodisponibilidad comparativa, son imprescindibles tanto en el control de calidad como en la sustitución terapéutica para:

- a) Garantizar la reproducibilidad de la respuesta entre los distintos lotes de fabricación (control de calidad de los mismos).
- b) Asegurar la intercambiabilidad entre un medicamento genérico con respecto al producto original asegurando la misma eficacia (sustitución terapéutica).

#### **4.1. Definiciones**

Antes de abordar los estudios de bioequivalencia y su terminología conviene revisar las siguientes definiciones:

##### ***Equivalentes farmacéuticos***

Medicamentos que contienen idénticas cantidades del mismo fármaco; es decir, la misma sal, éster, etc., en la misma forma de dosificación; pero no, conteniendo los mismos excipientes.

##### ***Alternativas farmacéuticas***

Medicamentos que contienen la misma parte molecular activa, pero no necesariamente en la misma forma química (sal, éster, etc.), ni

en la misma forma de dosificación, ni en la misma cantidad o composición porcentual.

### ***Bioequivalentes***

Dos medicamentos son bioequivalentes si, siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, su biodisponibilidad (en velocidad y magnitud) tras su administración a la misma dosis molar del principio activo es similar, hasta el punto de que pueda suponerse que su eficacia y seguridad sean esencialmente idénticas.

### ***Productos esencialmente similares (productos genéricos)***

Se considera que un medicamento es esencialmente similar a otro original, si presenta la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, la misma forma farmacéutica y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia se haya demostrado mediante estudios adecuados de biodisponibilidad.

Cabe destacar que las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades completamente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

Como consecuencia, las diferencias entre especialidades esencialmente similares podrían ser debidas al uso de distintos excipientes, distintos métodos y lugar de fabricación, pero también diferencias en las características de los principios activos (tamaño de partícula, forma anhidra o hidratada, forma amorfa o cristalina, etc.) que pueden afectar en último término a la eficacia y seguridad de las mismas.

### ***Equivalentes terapéuticos***

Un medicamento se considera terapéuticamente equivalente a otro, si contiene el mismo principio activo o la misma parte molecular activa del mismo y presenta, desde un punto de vista clínico, la misma eficacia y seguridad que el medicamento tomado como referencia, cuya eficacia y seguridad se ha establecido previamente.

En la práctica, la demostración de la bioequivalencia es el método más apropiado para garantizar la equivalencia terapéutica entre dos

productos esencialmente similares, siempre y cuando contengan excipientes reconocidos como seguros y presenten las mismas garantías de uso. Sin embargo, en algunos casos, en los que se evidencian diferencias en la velocidad de absorción aunque no en la magnitud y por consiguiente se trata de especialidades bioinequivalentes, las especialidades pueden considerarse terapéuticamente equivalentes en el supuesto de que la diferencia en la velocidad de absorción no sea relevante desde un punto de vista terapéutico o de seguridad.

Es importante señalar que la bioequivalencia en su sentido más estricto, no necesariamente implica bioequivalencia terapéutica, puesto que los excipientes pueden aportar ciertas diferencias en cuanto a su seguridad (por ejemplo, el uso de lactosa, en casos de intolerancia a ella). Consecuentemente, los excipientes deberán ser bien conocidos y seguros.

#### **4.2. Exenciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)**

La clasificación biofarmacéutica de los principios activos ha aportado una base racional para justificar la no necesidad de realización de estudios de bioequivalencia y sustituir los mismos por estudios comparativos de velocidad de liberación/disolución “*in vitro*”.

La exención de los estudios de bioequivalencia se circunscribe a compuestos altamente solubles con absorción conocida en el hombre y considerados como no críticos desde un punto de vista de su margen terapéutico. Este concepto se aplica exclusivamente a formas de dosificación orales de liberación inmediata con acción sistémica. La exención no se aplica a formas de dosificación para administración sublingual, bucal, orodispersables ni a formas de dosificación de liberación modificada.

En los apartados siguientes se resumen los aspectos relacionados con el principio activo y con la forma de dosificación que deben tenerse en cuenta para estudiar la posibilidad de obviar los estudios de bioequivalencia y sustituirlos por estudios de velocidad de liberación/disolución “*in vitro*”.

### **4.2.1. Requisitos que deben cumplirse para obviar la realización de los estudios de bioequivalencia**

Para formas de liberación inmediata se podrá obviar la realización de un estudio de bioequivalencia si se cumplen los siguientes requisitos:

- a) Fármacos que presenten elevada solubilidad y absorción completa (principios activos de clase I de acuerdo con el SCB, de elevada solubilidad y elevada permeabilidad).
- b) Fármacos que presenten una velocidad de disolución “*in vitro*” muy rápida (más del 85% disuelto en 15 minutos).
- c) Que los excipientes de la formulación no presenten un efecto relevante sobre la biodisponibilidad del fármaco.

Los principios activos de clase III dentro del SCB (elevada solubilidad y permeación limitada) en productos de liberación inmediata, también pueden ser eximidos de los estudios de bioequivalencia cuando se cumplan los siguientes requisitos (42,43).

- a) Que presenten una velocidad de disolución muy rápida (más del 85% disuelto en 15 minutos)
- b) Que contengan los mismos excipientes y con una composición cuantitativa muy similar.

El hecho de que los principios activos de clase III sean también candidatos a no requerir estudios de bioequivalencia se basa en que éstos presentan una velocidad de disolución mucho más rápida que la velocidad de permeación, siendo este último el factor limitante de la absorción. El conocimiento de los mecanismos de permeación de estos principios activos de clase III, así como de las variables que puedan influir en la misma deben estudiarse con mucha atención antes de tomar la decisión de obviar la realización de un estudio de bioequivalencia.

### **4.2.2. Características relacionadas con el principio activo**

Respecto a los principio/s activo/s, cabe destacar que para poder obviar un estudio de bioequivalencia debe cumplirse:

- a) Los productos problema y referencia deben contener principios activos idénticos o bien que pertenezcan en ambos casos a la clase I del SCB. La exención no es aplicable cuando el producto problema contiene diferentes ésteres, sales, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del principio activo con respecto al producto de referencia, puesto que dichas diferencias pueden ser causa de distintas biodisponibilidades, hecho que puede no manifestarse en las experiencias utilizadas para la exención en base al SCB.
- b) Solubilidad: El principio activo debe ser altamente soluble. La directriz europea considera altamente soluble si la dosis más alta del principio activo administrado en formas de liberación inmediata se disuelve en 250 ml de tampón en un margen de pHs de 1 a 6.8 a  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . En general, se exige que la solubilidad se demuestre a tres  $\text{pH}_s$  distintos: 1.2, 4.5 y 6.8 y al del  $\text{pK}_a$  si se encuentra dentro del pH especificado.
- c) Absorción: El principio activo debe presentar una absorción completa ( $\geq 85\%$ ). La absorción completa puede justificarse basándose en estudios de biodisponibilidad absoluta o mediante estudios de balance de masas.

Cabe destacar que estas exenciones no pueden aplicarse para principios activos de margen terapéutico estrecho.

### **4.2.3. Características relacionadas con la forma de dosificación**

Estas características hacen referencia a la velocidad de disolución y a los excipientes.

#### **a) Velocidad de disolución**

Si la velocidad de disolución del principio activo a partir de la formulación que lo contiene, determinada a tres pHs distintos, 1.2, 4.5 y 6.8 puede calificarse de muy rápida, de forma que el 85% de la dosis se disuelva en menos de 15 minutos, se podrá obviar el estudio de bioequivalencia. En estas condiciones se acepta la similitud de los perfiles de velocidad de disolución sin necesidad de establecer ninguna comparación de los mismos

desde un punto de vista estadístico (factor de similitud,  $f_2$ , u otros procedimientos estadísticos justificados).

#### b) **Excipientes**

Los excipientes pueden jugar un papel importante modificando la permeabilidad y, en consecuencia, la velocidad de absorción y, en algunos casos, la magnitud de la absorción. Como norma general para principios activos pertenecientes a las clases I y III del SCB, los excipientes utilizados en las formulaciones deben ser reconocidos, de uso ampliamente establecido y las concentraciones de los mismos utilizadas deben ser las usuales. Además debe considerarse y discutirse la potencial interacción de dichos excipientes con la absorción de los principios activos. Este aspecto es especialmente crítico para los principios activos de la clase III (en los que la permeabilidad es el factor limitante de la velocidad de absorción). En caso de utilizar los denominados excipientes “activos” (sorbitol, manitol, laurel sulfato sódico o bien otros tensioactivos), éstos deben identificarse y estudiar su posible impacto en: la motilidad gastrointestinal, la capacidad de formar complejos con el principio activo, la permeabilidad gastrointestinal y la potencial interacción con transportadores de membrana. Si los excipientes críticos son relevantes es recomendable que sus cantidades sean idénticas en las formulaciones sometidas a comparación.

#### **4.2.4. Diseño, realización y evaluación de los estudios de bioequivalencia**

Para llevar a cabo un estudio de bioequivalencia del cual se desean extraer conclusiones significativas acerca de las formulaciones que se comparan, es necesario elaborar un protocolo en el que se describan de forma precisa todos aquellos aspectos y variables a tener en cuenta en la realización del estudio con objeto de disminuir la variabilidad aleatoria o residual del ensayo y aumentar la calidad del mismo. En este apartado se discutirán todos aquellos aspectos relacionados con la planificación, realización y evaluación de los ensayos de bioequivalencia en todas sus etapas desde diseño, productos que se comparan, es decir, medicamento de referencia y de

ensayo, individuos participantes, tamaño muestral, condiciones de realización del ensayo y evaluación de la bioequivalencia.

#### **4.2.4.1. *Diseño del estudio***

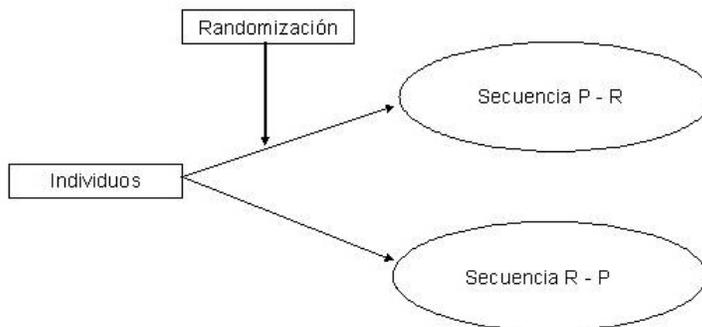
El caso más general de aplicación de los estudios de bioequivalencia corresponde a la aprobación de productos genéricos en que se compara una formulación problema con respecto a una formulación de referencia. Los diseños más apropiados para este tipo de estudios son básicamente dos: diseño paralelo y diseño cruzado 2x2 (44).

La diferencia fundamental entre ambos diseños se basa en el tratamiento de la variabilidad interindividual. Tanto la variabilidad interindividual (medida de las diferencias entre los individuos) como la variabilidad intraindividual (medida de las diferencias dentro de un mismo individuo) están presentes en un ensayo de bioequivalencia, pero en un diseño cruzado 2x2 la variabilidad interindividual no puede sesgar la comparación de formulaciones por el hecho de que todos los individuos reciben ambas formulaciones, mientras que si que puede hacerlo en un diseño paralelo en que cada individuo recibe únicamente una de las formulaciones de ensayo.

##### **A) Diseño cruzado**

Un diseño cruzado es una modificación de un diseño aleatorizado en bloques de forma que cada bloque recibe más de una formulación en distintos periodos de tiempo. Un bloque puede ser un individuo o un grupo de individuos a los que se asigna una secuencia de administración determinada. El diseño cruzado se denomina completo si cada secuencia contiene cada una de las formulaciones a comparar. En la figura 6, se expone un diseño cruzado estándar 2x2 (dos periodos y dos secuencias) completo de dos formulaciones en el que los individuos que participan en el ensayo se aleatorizan en dos grupos, correspondientes a dos secuencias de administración distintas: el grupo correspondiente a la secuencia R-P recibe en el primer periodo la formulación de referencia y, transcurrido un periodo adecuado de blanqueo (en general unas 10 semividas biológicas), recibe la formulación problema en el segundo periodo. El

grupo asignado a la secuencia P-R recibe la formulación problema en el primer periodo y, transcurrido el periodo de blanqueo, recibe, la formulación de referencia en el segundo periodo.



*Figura 6: Esquema un diseño cruzado, randomizado 2 x 2.*

Tanto la FDA (45) como la Agencia Europea (46) recomiendan el diseño cruzado 2x2 para la realización de estudios de bioequivalencia, debido a las siguientes ventajas:

- a) Cada individuo actúa como su propio control y la diferencia entre formulaciones dentro del mismo individuo está sesgada por variabilidad no aleatoria intraindividual pero no interindividual.
- b) Elimina la variabilidad interindividual de la comparación entre las formulaciones, de forma que ésta no está sesgada por las diferencias entre individuos.
- c) Una adecuada aleatorización de los individuos en los dos grupos de secuencia de administración proporciona las mejores estimaciones no sesgadas de las diferencias o de la relación de biodisponibilidades de la formulación problema respecto a la de referencia.

Todas estas características hacen que el diseño cruzado 2x2 pueda considerarse más eficaz en lo que respecta a tamaño de muestra que el diseño en paralelo cuyas características se describen más adelante.

Por otra parte, el diseño cruzado 2x2, también presenta sus limitaciones que pueden resumirse en:

- a) Cada individuo recibe una sola vez cada una de las formulaciones estudiadas, problema y referencia, por lo que no puede evaluarse la variabilidad no aleatoria intraindividual para ninguna de las formulaciones estudiadas.
- b) No es un diseño óptimo para fármacos de elevada variabilidad, puesto que la comparación de formulaciones está sesgada por variabilidad intraindividual y para estos fármacos es elevada.
- c) No permite discernir el efecto conocido como “*residual o carry over*” del efecto periodo

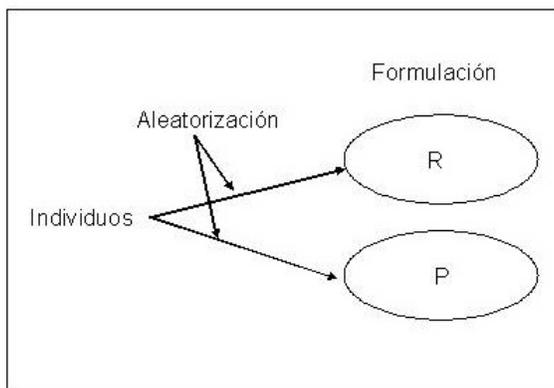
### **Efecto “*residual o carry over*”**

El efecto “*residual o carry over*” existe cuando el efecto del fármaco administrado en el periodo I perdura en el periodo II. Un posible procedimiento para confirmar la no existencia de tal efecto es comprobar que la concentración plasmática de fármaco antes de administrar el producto correspondiente al segundo periodo de tratamiento es igual a cero. De hecho, si el periodo de blanqueo entre tratamientos ha sido suficiente (como mínimo 10 semividas biológicas) en principio, no debería existir tal efecto residual. Cuando el “*efecto carry over o residual*” es diferencial, es decir, si el efecto residual en el segundo periodo de la secuencia RP es distinto al medido en el primer periodo de la secuencia PR, puede dar lugar a un efecto secuencia en el análisis estadístico correspondiente, sin embargo si el efecto “*residual*” es igual para ambas secuencias de administración (PR y RP) no dará lugar a un efecto secuencia pero sí a un efecto periodo.

### **B) Diseño paralelo**

Un diseño paralelo es un diseño randomizado completo, en el que cada individuo recibe exclusivamente una única formulación y la asignación al grupo de tratamiento se realiza de forma aleatoria. Así, tal como se esquematiza en el Figura 7, en un diseño paralelo, los individuos se distribuyen aleatoriamente en dos grupos de for-

ma que un grupo recibe la formulación problema mientras que el otro grupo recibe la formulación de referencia.



**Figura 7. Diseño en paralelo.**

El diseño en paralelo no es el más apropiado para los estudios de bioequivalencia puesto que la variabilidad de las observaciones o varianza residual engloba tanto variabilidad intraindividual como variabilidad interindividual, en contraposición al diseño cruzado 2x2, cuya varianza residual incluye únicamente la variabilidad intraindividual, puesto que la variabilidad interindividual se ha eliminado de la comparación de formulaciones. Como consecuencia a igualdad de número de individuos participantes, un estudio realizado de acuerdo con un diseño paralelo siempre tendrá menor capacidad discriminativa que un diseño cruzado. Es importante destacar que a pesar de no ser el diseño óptimo y recomendado para un estudio de bioequivalencia, el diseño paralelo puede resultar una buena alternativa al diseño cruzado en los siguientes casos:

- a) Cuando la variabilidad interindividual es relativamente pequeña comparada con la intraindividual.
- b) Cuando el fármaco es potencialmente tóxico o cuando posee una semivida muy prolongada.
- c) Cuando el coste que supone aumentar el número de individuos es muy inferior al de añadir un periodo de tratamiento adicional.

A modo de ejemplo, destacar, la gran utilidad del diseño en paralelo en estudios de bioequivalencia para la evaluación de medicamentos de uso veterinario con semivida prolongada (por ejemplo, 30 días). En un diseño cruzado se requeriría un periodo de blanqueo de aproximadamente 10 meses (10 semividas). Dado el rápido crecimiento de muchas especies animales destino, ello supondría la administración de ambas formulaciones (referencia y problema) a un mismo animal que podría haber pasado del estado pre-adulto al adulto de un periodo a otro de administración, con todo lo que ello comporta, (cambios en el metabolismo, riesgo de pérdida del animal, etc.) y todo ello ser causa de una mayor variabilidad residual, afectando en último término a la comparación de las formulaciones. Cabe destacar que si la variabilidad intraindividual es igual o superior a la variabilidad interindividual, la inferencia acerca de la diferencia entre biodisponibilidades promedio para las dos formulaciones comparadas será similar independientemente del diseño utilizado (cruzado 2x2 o paralelo).

### **C) Tamaño muestral**

En la práctica el tamaño de muestra o el número de individuos a incluir en un estudio de bioequivalencia debe calcularse y estar justificado. En un estudio en paralelo o cruzado 2x2, el tamaño muestral se estima mediante una ecuación en la que se considera el valor estadístico  $Z$ , el valor  $D$  correspondiente a la diferencia mínima que se pretende detectar entre formulaciones (desviación de un 20% respecto al valor promedio del parámetro farmacocinético evaluado) y,  $\sigma^2$ , que corresponde a la varianza residual obtenida en un estudio piloto (47, 48).

Es importante destacar que, el cálculo del número de individuos en un estudio de bioequivalencia, resulta clave para minimizar la variabilidad del mismo. Por otra parte, en un diseño cruzado 2x2, el número de individuos estimados mediante la ecuación correspondiente equivale al número total que deberá aleatorizarse entre los dos grupos de secuencia. Respecto al diseño en paralelo, el número de individuos a incluir en el estudio será estimado multiplicando por dos. Si el número de individuos estimado es impar, se aproxima al número par inmediatamente superior. El número mínimo de voluntarios a utilizar según la normativa europea será, en todos los

casos, de 12 voluntarios, incluso, en el supuesto que el número estimado sea inferior (49).

#### **4.2.4.2. Medicamento de referencia y medicamento de ensayo**

El medicamento de referencia debe ser un medicamento aprobado por la Administración Sanitaria en base a un dossier completo. Su aprobación se basa en la demostración de eficacia y seguridad puesta de manifiesto mediante los ensayos clínicos correspondientes. La selección del medicamento de referencia se deberá justificar en el protocolo del estudio de bioequivalencia. El medicamento de ensayo o problema debe ser representativo del medicamento que se pretende comercializar. El tamaño del lote del medicamento de ensayo será como mínimo 1/10 parte del tamaño del lote comercial o un lote de cómo mínimo 100.000 unidades en el caso de que 1/10 parte del tamaño del lote comercial sea inferior a 100.000 unidades. Cuando el lote de producción del producto de ensayo sea inferior a 100.000 unidades, se utilizará un lote de producción comercial. Los resultados de control de calidad de los lotes ensayados deberán aportarse con los resultados del estudio de bioequivalencia. El contenido en principio activo de los lotes del medicamento de ensayo y del de referencia no debe diferir más de un 5%.

#### **4.3. Evaluación de los estudios de bioequivalencia**

La Directriz Europea vigente contempla únicamente la evaluación estadística de los parámetros de exposición como, por ejemplo,  $AUC_0^\infty$  y  $C_{\max}$  en el caso de dosis únicas. Cabe destacar que la evaluación de  $t_{\max}$  se precisa en aquellos casos en que se requiere una liberación/disolución de acción rápida del principio activo o cuando los efectos secundarios del fármaco están relacionados con su velocidad de absorción. Este hecho se había considerado en directrices anteriores pero no en la actual vigente. Puesto que tanto  $AUC_0^\infty$  como  $C_{\max}$  se consideran desde un punto de vista estadístico variables cuantitativas continuas, su evaluación estadística se basa en un análisis estadístico paramétrico, concretamente un análisis de la varianza (ANOVA), independientemente del tipo de diseño adoptado (paralelo o cruzado). El análisis de la varianza está íntimamente

relacionado con el diseño adoptado. Como consecuencia deberá considerarse, por una parte, el análisis estadístico correspondiente a un diseño paralelo (relativamente sencillo) y el correspondiente a un diseño cruzado 2x2 (más complejo). Para poder aplicar un análisis de la varianza deben cumplirse una serie de asunciones, destacando las siguientes:

- Los individuos que forman parte del estudio deben asignarse aleatoriamente a los grupos de tratamiento (diseño paralelo) o bien a las secuencia de administración (diseño cruzado).
- Las varianzas asociadas a los dos grupos de tratamientos, así como las asociadas a las dos secuencias deben ser homogéneas (homocedasticidad).
- Los efectos principales del modelo estadístico: individuos, secuencias, periodos y formulaciones en el caso de un diseño cruzado 2x2, deben ser aditivos e independientes sin interacciones significativas entre ellos.
- Los residuales del modelo deben ser independientes y seguir una distribución normal. En otras palabras, los datos de los estudios de bioequivalencia deben seguir una distribución normal.

### **A) Logotransformación de los parámetros a evaluar**

Aunque es conocido que el ANOVA es muy robusto frente a pequeñas desviaciones de la normalidad pero menos en desviaciones en el cumplimiento de la homogeneidad de varianzas, se recomienda y, de hecho en la actual directriz europea, se exige logotransformar los datos de los parámetros farmacocinéticos a evaluar para que se cumplan estas asunciones.

Aparte de las consideraciones estadísticas, tanto la administración americana (USP XXIII), como la Agencia Europea obligan a la logotransformación de los datos por los siguientes motivos:

- a) *Desde un punto de vista clínico:* la comparación de interés prioritario de un estudio de bioequivalencia no son las diferencias entre los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos

evaluados para la formulación problema y referencia si no su cociente, es decir, la biodisponibilidad promedia relativa de la formulación problema respecto a la de referencia. Solo con la logotransformación es posible evaluar correctamente el valor promedio de las biodisponibilidades relativas, puesto que la diferencia de los valores medios de los logaritmo del parámetro evaluado para la formulación promedio y referencia coinciden con el valor promedio de los logaritmos de los cocientes o biodisponibilidades relativas, tal como se expone en el Cuadro II.

FORMULACIÓN PROBLEMA (P)	FORMULACIÓN REFERENCIA (R)	DIFERENCIA
$\log(AUC_1)$	$\log(AUC_1)$	$\log(AUC_P/AUC_R)_1$
-	-	-
-	-	-
$\log(AUC_n)$	$\log(AUC_n)$	$\log(AUC_P/AUC_R)_n$
$\overline{\log(AUC_P)} - \overline{\log(AUC_R)}$		$\overline{\log(AUC_P / AUC_R)}$

Cuadro II. Transformación logarítmica de los valores individuales de biodisponibilidad relativa y cálculo de su valor promedio en base al parámetro  $AUC$ .

b) *Desde un punto de vista farmacocinético:* se asume que el valor del área bajo la curva de niveles plasmáticos ( $AUC_0^\infty$ ) es función de la biodisponibilidad ( $F$ ), dosis administrada ( $D$ ) y del aclaramiento plasmático ( $Cl_p$ ) de acuerdo con la ecuación 1.

$$AUC_0^\infty = \frac{F \cdot D}{Cl_p} \quad (\text{Ec. 1})$$

Las biodisponibilidades de la formulación problema y referencia pueden compararse indirectamente utilizando los valores de  $AUC_0^\infty$ , asumiendo que las dosis y los valores del aclaramiento plasmático permanecen constantes, de acuerdo con la ecuación 2.

$$AUC_{0P}^\infty - AUC_{0R}^\infty = \frac{D}{C_p} \cdot (F_P - F_R) \quad (\text{Ec. 2})$$

Si se considera la ecuación 2, y teniendo en cuenta un diseño cruzado, tanto la dosis administrada como el aclaramiento plasmático del fármaco deberán ser los mismos de un periodo a otro de administración. Sin embargo, aunque, en principio, en un estudio de bioequivalencia puede considerarse que las dosis son las mismas para las dos formulaciones sometidas a comparación, pueden existir diferencias atribuibles a la variabilidad tanto entre formulaciones como intralote; asimismo aunque de acuerdo con el diseño cruzado, el mismo individuo recibe ambos tratamientos el valor del aclaramiento plasmático puede variar de un periodo a otro (variabilidad intraindividual). La logotransformación de los valores de  $AUC_0^\infty$  da lugar a la ecuación 3 en la que todos los términos son aditivos y no existen términos multiplicativos.

$$\ln(AUC_{0P}^\infty) - \ln(AUC_{0R}^\infty) = \ln(F_P) + \ln(D_P) - \ln(C_P) - \ln(F_R) - \ln(D_R) + \ln(C_R) \quad (\text{Ec. 3})$$

Agrupando términos a partir de la ecuación 3, se obtiene la ecuación 4, donde la diferencia entre los logaritmos de las áreas es igual a la suma algebraica de la diferencia entre los logaritmos de las biodisponibilidades y un término residual aditivo ( $\epsilon$ ).

De acuerdo con la ecuación 4, las variaciones en el valor del aclaramiento plasmático de un periodo de administración a otro no afectarán a la comparación de las formulaciones.

$$\ln(AUC_{0P}^\infty) - \ln(AUC_{0R}^\infty) = \ln(F_P) - \ln(F_R) + \epsilon \quad (\text{Ec. 4})$$

Probablemente, el argumento más concluyente desde un punto de vista estadístico, para justificar la logotransformación, es el que se

ha reseñado en párrafos anteriores, demostrándose que mediante la logotransformación se cumple la propiedad aditiva, propiedad obligada en la utilización de métodos estadísticos paramétricos basados en modelos lineales.

La posición oficial de la FDA es que si un laboratorio cree que los datos de  $AUC_0^\infty$  y  $C_{\max}$  de un estudio de bioequivalencia deben analizarse sin realizar la transformación logarítmica, deberá justificar en que se fundamenta su decisión desde un punto de vista científico y cuáles son los métodos estadísticos que pretende utilizar, debiendo someterlo a revisión y aprobación por parte de la FDA.

## **B) Factores de variabilidad**

En todos los estudios de bioequivalencia existen una serie de fuentes de variabilidad que podrían llegar a sesgar la comparación de formulaciones sometidas a ensayo. Como consecuencia, es fundamental considerar todos los posibles factores de variabilidad y la posibilidad de controlarlos al máximo en la elaboración del protocolo o bien la selección del diseño óptimo.

En general, en un estudio de bioequivalencia la variabilidad total observada podría ser atribuible a:

- Diferencias en las formulaciones tanto interformulación como intraformulación.
- Diferencias en los individuos (interindividuales e intraindividuales).
- Variabilidad debida al método analítico.
- Diferencia en los periodos de administración (diseño cruzado 2x2).
- Diferencias atribuibles a las secuencias de administración (diseño cruzado 2x2).
- Otras fuentes de variabilidad no controladas.

La selección del diseño óptimo que permita controlar, en la medida de lo posible, las fuentes de variabilidad mencionadas contribuirá a la mejor estimación no sesgada de la biodisponibilidad promedio relativa entre las formulaciones comparadas.

### **C) Análisis de la varianza (ANOVA)**

El análisis de la varianza utilizado en la evaluación de la bioequivalencia está implementado en la mayoría de los paquetes estadísticos mediante los modelos lineales de efectos mixtos. El objetivo del análisis de la varianza es desglosar la variabilidad total de las observaciones experimentales en la suma de variabilidad debida a los factores que se controlan de acuerdo con el diseño adoptado y variabilidad no controlada o residual. Ello es factible gracias a la implementación en la mayoría de paquetes estadísticos de los modelos lineales de efectos mixtos cuya complejidad aumenta con la complejidad del diseño (50).

### **D) Interpretación de los resultados del ANOVA**

El análisis de la varianza permite evaluar la influencia de cada una de las fuentes de variabilidad detalladas y determinar así, si se presentan diferencias significativas en los valores de la variable estudiada atribuibles a las formulaciones en el caso del diseño paralelo o bien a las formulaciones, individuos, periodos de administración o secuencia de administración en el diseño cruzado  $2 \times 2$ . Las diferencias atribuibles a los individuos informan de la mayor o menor variabilidad interindividual de los niveles plasmáticos tras la administración de un fármaco en las dos formas de dosificación ensayadas, estas diferencias en cierto modo son esperadas y no afectan a la comparación de formulaciones en un diseño cruzado  $2 \times 2$ ; sin embargo, si la variabilidad interindividual es elevada si puede sesgar la comparación de formulaciones en un diseño en paralelo. Las diferencias observadas entre las formulaciones constituye el principal objetivo del ANOVA en los estudios de bioequivalencia. Las diferencias estadísticamente significativas entre los periodos o bien entre las secuencias de administración se conocen como *efecto periodo* y *efecto secuencia*. En determinadas circunstancias, el efecto

secuencia significativo, comporta que deberá repetirse el estudio de bioequivalencia.

### **E) Métodos para determinar la bioequivalencia**

El tratamiento estadístico de un ensayo de bioequivalencia está orientado a demostrar la similitud de la biodisponibilidad del fármaco en las dos formulaciones sometidas a ensayo. Esta aproximación, encaminada a demostrar la igualdad de los parámetros farmacocinéticos del fármaco obtenidos tras la administración de las formulaciones más que su diferencia, hace que la metodología estadística estándar basada en la aplicación del ANOVA no se considere apropiada. En otras palabras, no es apropiado dictaminar la bioequivalencia de dos formulaciones por el hecho de que no se han puesto de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre ambas mediante la aplicación de un ensayo estadístico clásico, como puede ser el ANOVA. Resulta evidente, que el hecho de no encontrar diferencias significativas no implica forzosamente aceptar la igualdad entre las formulaciones porque se presenta una gran variabilidad. También puede darse el caso de que el análisis de la varianza ponga de manifiesto diferencias estadísticamente significativas pero irrelevantes desde un punto de vista de la bioequivalencia. Así pues, para el diagnóstico de la bioequivalencia deben aplicarse otros ensayos de toma de decisión de los que la directriz europea basa el diagnóstico de la bioequivalencia en la determinación del *intervalo de confianza*.

### **F) Método basado en el intervalo de confianza**

En general, se afirma que una formulación problema es bioequivalente respecto a una formulación de referencia si la biodisponibilidad promedio relativa,  $\theta$ , se halla comprendida entre unos límites propuestos por las diversas administraciones sanitaria (generalmente, del 80 – 120% para datos no transformados y del 80 – 125% para datos logotransformados). Así pues, debe cumplirse la siguiente expresión:

$$A < \theta < B \quad (\text{Ec. 5})$$

siendo  $\theta$  la media de la biodisponibilidad relativa, que puede expresarse a partir del cociente de los parámetros farmacocinéticos promedio o, a partir de dichos parámetros expresada de forma relativa respecto al parámetro de la formulación de referencia mientras que los límites,  $\underline{A}$  y  $\underline{B}$ , son hasta cierto punto arbitrarios. El uso de un  $\pm 20\%$  se justificaría por el hecho de que la experiencia clínica permite suponer que una variabilidad de este orden no modifica la respuesta clínica.

La bioequivalencia puede establecerse también expresando la biodisponibilidad relativa, así como los límites en porcentaje, tal como se detalla en la siguiente expresión:

$$A < 100 \cdot \left( \frac{AUC_P}{AUC_R} \right) < B \quad (\text{Ec. 6})$$

$\underline{A}$  es el límite inferior (80%) y  $\underline{B}$  el límite superior (125%) para datos logotransformados.

También puede expresarse la bioequivalencia en función de la diferencia entre los parámetros farmacocinéticos del fármaco obtenidos tras la administración de las formulaciones expresada en porcentaje respecto a la variable de la formulación de referencia, tal como se detalla en la siguiente expresión:

$$A < 100 \cdot \left( \frac{(AUC_P - AUC_R)}{AUC_R} \right) < B \quad (\text{Ec. 7})$$

En la ecuación 7, el límite  $\underline{A}$  sería -20% y el límite  $\underline{B}$  sería +20%.

En las ecuaciones 6 y 7, los valores que expresan  $\theta$  no se acompañan de su variabilidad. La medida de variabilidad, que permitirá calcular los intervalos de confianza, es la varianza residual,  $V_r$ , obtenida del análisis de la varianza. El ANOVA, además de informar si se presentan diferencias significativas entre individuos, periodos y secuencias, provee el valor de la varianza residual ( $V_r$ ) imprescindible para el cálculo de los límites de confianza. Los límites de confianza

se determinan mediante la siguiente ecuación para datos logotransformados:

$$e^{(\ln AUC_P - \ln AUC_R)} \cdot e^{(\pm t_{(\alpha, n)} \cdot \sqrt{2 \cdot V_r / n})} \quad (\text{Ec. 8})$$

en la que el valor de  $t$  es el valor de la  $t$  de Student para un nivel de significación  $\alpha$  de 0.10,  $V_r$ , la varianza residual,  $n$  el número de voluntarios y  $\underline{v}$  los grados de libertad de la varianza residual ( $n - 2$ ).

Si el intervalo de confianza calculado se sitúa entre 0.8 y 1.25 en el caso de datos logotransformados, se concluye que las formulaciones sometidas a estudio son bioequivalentes.

## 5. Conclusiones

Demostrar la equivalencia de los productos farmacéuticos requeriría llevar a cabo estudios de equivalencia terapéutica. Dado que, este tipo de estudios, en la mayoría de los casos no se puede realizar, la comparación entre dos productos farmacéuticos requiere en primer lugar, estudios “*in vitro*” de velocidad de disolución del fármaco a partir de la formulación que lo contiene y, posteriormente, estudios “*in vivo*” para poner de manifiesto la similitud de niveles plasmáticos del fármaco, formulado en los productos comparados.

El principal objetivo de la administración de un fármaco al organismo mediante una determinada forma farmacéutica, es obtener una acción terapéutica que palie o cure la alteración patológica instaurada en el mismo. Cuando la administración del fármaco se lleva cabo por vía oral empleando una forma farmacéutica de liberación rápida o de liberación modificada, desde un punto de vista biofarmacéutico, el aspecto más importante es la liberación del fármaco a partir de la formulación que lo contiene.

El proceso de liberación y posteriormente el de velocidad de disolución del fármaco en la zona anatómica en la que se ha situado (intestino delgado o grueso), condiciona el paso del principio activo a la circulación sistémica (proceso de absorción). El hecho de que la velocidad de disolución module la de absorción, juega un papel

primordial para conseguir el objetivo propuesto consecutivamente a la administración del fármaco al organismo.

Cuando se trata de formas farmacéuticas de liberación rápida, los estudios de velocidad de disolución “*in vitro*” tienen una gran utilidad para poder obtener información de este proceso mediante el ajustado de distintas ecuaciones matemáticas a los resultados experimentales. La metodología de ajustado pone de manifiesto las posibles diferencias entre las cantidades de fármaco disuelto acumulado frente al tiempo teóricas y las obtenidas experimentalmente. Estas diferencias facilitan información de la variabilidad del proceso, hecho que permite obtener conclusiones, tras la observación de la morfología de la curva de velocidad de disolución, de la influencia de los excipientes en la velocidad de disolución del fármaco. Por ejemplo, si las diferencias son significativas en los primeros tiempos de toma de muestras, probablemente, es debido a una falta de disgregante; si por el contrario, las diferencias se presentan en los últimos tiempos en la zona asintótica de la curva, es posible, que sea consecuencia de un proceso de adsorción del fármaco con algún excipiente, exceso de lubricante (acción hidrofóbica), exceso de fuerza de compresión (en el caso de comprimidos), etc. En el caso de formas farmacéuticas de liberación modificada, además de lo comentado para las formas de liberación rápida, los estudios de velocidad de disolución “*in vitro*”, proveen información acerca del mecanismo a partir del cual se libera el fármaco de la formulación que lo contiene. Este hecho permite certificar si la tecnología empleada para obtener la formulación desarrolla el proceso de liberación de acuerdo con el objetivo propuesto.

Los estudios comparativos de velocidad de disolución entre una formulación problema y otra de referencia formuladas con el mismo fármaco, constituyen la mejor prueba para comprobar la similitud del proceso y es la base que permite, si es preciso, reformular la formulación problema a fin de conseguir la liberación del fármaco en condiciones óptimas respecto a la formulación de referencia. Los estudios de velocidad de disolución de los fármacos constituyen la mejor herramienta como control de calidad de las formulaciones, dado que aglutina todas las características fisicoquímicas del fármaco y tecnológicas de la forma farmacéutica. Estos estudios son imprescindibles como paso previo a los ensayos de bioequivalencia. Si bien es verdad que, en general, si no se presentan diferencias

estadísticamente significativas en los estudios de velocidad de disolución del fármaco contenido en la formulación problema y de referencia, no se garantiza la bioequivalencia entre las mismas; también es cierto, que si no se presenta equivalencia “*in vitro*”, es decir, si no se concreta una similitud estadística entre las formulaciones, difícilmente los productos serán bioequivalentes. Por otra parte, los estudios de velocidad de disolución “*in vitro*” para fármacos incluidos en la clase I y III del sistema de clasificación biofarmacéutico permiten obviar los estudios de bioequivalencia.

Como consecuencia de que, en general, no es posible establecer entre una formulación problema y otra de referencia su equivalencia terapéutica, los estudios de bioequivalencia mediante la aplicación de los conceptos farmacocinéticos, es el método más apropiado para garantizar la equivalencia terapéutica entre dos productos esencialmente similares. Los estudios de bioequivalencia son la base científica para demostrar que dos formas de dosificación, tras ser administradas al organismo, presentan respuestas terapéuticas similares, en otras palabras, no se pondrán de manifiesto diferencias estadísticamente significativas en la acción clínica del fármaco. Los estudios de bioequivalencia constituyen el sustrato más fiable para intercambiar especialidades farmacéuticas que contengan el mismo fármaco en la práctica clínica diaria.

De acuerdo con las Autoridades Sanitarias tanto por parte de la FDA como de la Agencia Europea, la bioequivalencia promedio es en la actualidad el estudio aceptado para diagnosticar la similitud de dos formulaciones. Se basa en el valor de parámetros farmacocinéticos representativos de la biodisponibilidad del fármaco en la forma farmacéutica que lo contiene. La biodisponibilidad en magnitud se determina a partir del valor del área bajo la curva de niveles plasmáticos ( $AUC_0^\infty$ ) y en velocidad por la concentración plasmática de fármaco máxima ( $C_{max}$ ). El valor del tiempo en que aparece  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ), solo se utiliza cuando se pretende una respuesta terapéutica rápida del principio activo ó bien, cuando los efectos secundarios del fármaco están relacionados con su velocidad de absorción. Cabe destacar que el cálculo de estos parámetros farmacocinéticos, se lleva a cabo mediante un tratamiento farmacocinético no compartimental de los datos experimentales. Dado que, la aplicación de un ensayo estadístico clásico con los resultados obtenidos de los parámetros farmacocinéticos (ANOVA) no permite concre-

tar la bioequivalencia entre dos formulaciones, para el diagnóstico de la bioequivalencia debe aplicarse otros ensayos de toma de decisión. La directriz europea basa el diagnóstico de la bioequivalencia en la determinación de los límites de confianza. En la actualidad, se utiliza el método de los intervalos de confianza, en el que se precisa para su cálculo el valor de la varianza residual determinado por el ANOVA y, la logotransformación de los resultados experimentales. Se acepta como intervalo de confianza un  $\pm 20\%$  del valor medio de la biodisponibilidad relativa de la formulación problema respecto a la de referencia, debido a que la experiencia ha demostrado que esta variabilidad no repercute en la respuesta terapéutica. Para datos logotransformados, si el intervalo de confianza está comprendido entre 0.8 y 1.25, las formulaciones comparadas se consideran bioequivalentes.

En su conjunto, los estudios de equivalencia “*in vitro*” y los estudios de bioequivalencia configuran los fundamentos científicos mediante los cuales el fármaco contenido en la formulación problema presenta la máxima garantía de eficacia y seguridad respecto a la formulación de referencia.

Muchas gracias por su atención.

## **Bibliografia**

1. Khan, K 1975. "The concept of dissolution efficiency" J. Pharm. Pharmacol. 27: 48-49.
2. Khan, K y Rhodes, C.T. 1972. "Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems". Pharm. Act. Helv. 47: 594-607.
3. Brockmeier, D. von Hattinberg, H.M. 1982. "In vitro-in vivo correlation, a time scaling problem?. Basic considerations on in vitro dissolution tasting". *Arzneim. Forch.* 32(3): 248-251.
4. Moore, J.W. Flanner, H.H. 1996. "Mathematical comparison of dissolution profiles", *Pharm. Tech.* 64-74.
5. Guidelines CPMP/EWP/QWP1401/98 Rev. 1.
6. Theeuwes, F. 1983. "Osmotic system development". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9, 1331-1357.
7. Chien, Y. W. 1983."Potential developments and new approaches in oral controlled-release drug delivery systems". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9, 1291-1330.
8. Chien, Y.W. 1992 "Novel Drug Delivery Systems". Marcel Dekker Inc. NY.
9. Robinson, J.R., Lee, V.H.L. 1987 "Controlled Drug Delivery". Marcel Dekker Inc. NY.
10. Hillery, A.M., Lloyd A.W. Swarbrick J. 2001. "Drug delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists". Taylor and Francis, NY.
11. Sahajwalla C.G. 2004. *New Drug Development. Regulatory Paradigms for Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics.* Marcel Dekker Inc. NY.

12. Rathbone M.J., Hadgraft J., Roberts M.S. et al. 2008. "Modified-Release Drug Delivery Technology" (vol. 1), 2<sup>nd</sup> Ed. Informa Healthcare, NY.
13. Reza, S., Quadir, M.A. 2003. "Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery" *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 6: 274-291.
14. Gibson M. 2004. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. Interpharm CRC Press, Boca Raton, Florida, NY.
15. Banakar U.V. 1992 *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Ed. Marcel Dekker, New York.
16. Le Blanc P.P., 1990, en : "Trat  de Biopharmacie et Pharmacocinetique". Ed. Vigot, deuxième Edition, Montreal.
17. Sieoemann, J., Peppas, N.A. 2001 "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)" *Adv. Drug. Del. Rev.*, 48, 139-157.
18. Agrawal, A.M., Neau, S.H., Bonate, P.L., 2003 "Wet Granulation Fine Particle Ethylcellulose Tablets: Effect of Production Variables and Mathematical Modeling of Drug Release". *AAPS Pharm. Sci.* 5 (2), Article 13.
19. Higuchi T., 1961. "Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions", *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149.
20. Korsmeyer, R.W., Gurny, R. Doelker, E. et al. 1983. "Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers". *Int. J. Pharm.*, 15, 25-35.
21. Ford, J. 1987. "Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylcellulose matrix tablets". *Int. J. Pharm.* 40, 223-234.

22. Ford, J. 1991, "Mathematical modelling of drug release from hydroxypropyl-methylcellulose matrices". *Int. J. Pharm.*, 71, 95-104.
23. Ferrero, C., Muñoz-Ruiz, A. Jiménez Castellanos M.R. 2000. "Fronts movement as a useful tool for hydrophilic matrix release mechanism elucidation", *Int. J. Pharm.* 202, 21-28.
24. Llabot, J.M., Manzo, R.H., Allemandi, D.A. 2004. "Drug release from carbomer: carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery system". *Int. J. Pharm.*, 276, 59-66.
25. Munday, D.L., Cox, P.H. 2000. "Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms". *Int. J. Pharm.*, 203, 179-192.
26. Pillay, V., Reza, F. 1999. "In vitro release modulation from crosslinked pellets to the gastrointestinal tract". *J. Control. Rel.* 59, 229-242.
27. Kim, H., Fassihi, R. "Application of binary polymer system in drug release rate modulation, 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics". *J. Pharm. Sci.*, 86, 323-328.
28. Düring, T. Fassihi, R. 2002. "Guar-based monolithic matrix system: effect of ionisable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics". *J. Control. Rel.* 80, 45-56.
29. Hopfenberg, H. B. 1976 In: Paul, D.R., Harris, F.W. Eds. "Controlled Release polymeric Formulations, ACS Symposium Series 33 American Chemical Society, Washington D.C., 26-31.
30. Katzhender, L., Hoffman A., Goldberger, A. et al. 1997. "Modelling of drug release from erodible tablets". *J. Pharm. Sci.* 86, 110-115.

31. Peppas, N.A., Sahling, J.J., 1989 “A simple equation for the description of solute release, III. Coupling of diffusion and relaxation”. *Int. J. Pharm.* 57, 169-172.
32. Williams III R.O., Reynolds, T.D., Cabelka, T.D. et al. 2002. “Investigation of Excipient Type and Kevel on Drug Release Tablets Containing FPMC”. *Pharm. Dev. Tech.* 7 (2), 181-193.
33. Castellani, P. Vaona, G. Plací, P. et al. 1988. “Compressed matrices: formulation and drug release kinetics “. *Acta Pharm. Technol.*”, 34, 38-41.
34. Harland, R.S., Gazzaniga, A. Sangalli, M.E. et al. 1988. “Drug/polymer matrix swelling and dissolution”. *Pharm. Res.*, 5, 488-494.
35. Baveja, S.K., Ranga, K.V., Padmalatha Devi, K. 1987. “Zero-order release hydrophilic matrix tablets of  $\beta$ -adrenergic blockers”. *Int. J. Pharm.* 39, 39-45.
36. Costa, P., Sousa Lobo, J.M. 2001. “Modeling and comparison of dissolution profiles”. *Eur. J. Pharm.*, 13, 123-133.
37. Baveja, S. K., Ranga, K.V. 1986. “Sustained release tablet formulation of centperazine”. *Int. J. Pharm.*, 31, 169-174.
38. Guidance for Industry. 1997 SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms FDA.
39. Guidance for Industry. 1997. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation and Application of in vitro/in vivo correlations CDER, September.
40. Yuksel, N., Arzu, E. 2000. “Comparison on in vitro dissolution by ANOVA based, model-dependent and independent, methods”. *Int. J. Pharm.* 209, 57-67.
41. Hauck, W.W., Foster T., Sheinin, E. et al. 2005. “Oral dosage forms performance test: new dissolution approaches”. *Pharm. Res.*, 22, 2, 182-187.

42. Guideline on the investigation of bioequivalence. July 2001. Ref: CPMP/EWP/QWP/98.
43. Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation). CPMP/EWP/280/96 Corr.
44. Chow S.C. and Liu J.P., 2000, "Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies". Marcel Dekker, Inc. New York.
45. Code of Federal Regulations, title 21, CFR 10.90, 20 June 1992.
46. Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr. 2010.
47. Hausche, et al. 1992. "Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model", *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, 20, 557-561.
48. Chow, S.C., Wang, H. 2001. "On sample size calculations in bioequivalence trials", *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.*, 28(2), 155-169.
49. Graebner, R.W. "Study Design with SAS: Estimating Power with Montecarlo Methods", 2002 SUGI 27, Proceedings, Paper, 265-275.
50. Li Wan Po, A., 1988, "Statistics for Pharmacists". Ed. Blackwell Science. Victoria, Australia.

# DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari  
**Molt Il·lustre Dr. Jordi Camarasa i García**



**Excel·lentíssim Senyor President,  
Excel·lentíssims i Il·lustríssims Senyors,  
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics  
Senyores i Senyors,**

Contesto, per encàrrec de la Junta de Govern d'aquesta Reial Acadèmia, el discurs d'ingrés del nou Acadèmic Numerari, Prof. Josep Domènech. He de dir que contestar el discurs del Dr. Domènech representa per a mi una gran satisfacció atès el seu perfil humà i professional, que fa que sigui del tot escaient i benvingut a la Secció sisena de Ciències Farmacològiques que tinc l'honor de presidir.

La Secció sisena d'aquesta Reial Acadèmia ja fa temps va decidir que l'ingrés de nous Acadèmics Numeraris es fes en base a un perfil professional prèviament establert i que, en el nostre cas, cobrís l'ampli ventall d'aspectes professionals que podem incloure dins de la denominació de Ciències Farmacològiques. És en aquest context que en la Secció hi mancava la presència d'un expert en el camp de la Biofarmàcia i de la Farmacocinètica. Això ve derivat del fet que aquesta branca de la Farmacologia, nascuda el segle passat, ho va fer en el nostre país en el marc de les Facultats de Farmàcia, on ha aconseguit una presència cada cop més important en els corresponents plans d'estudi

Admesa la necessitat de que un expert en farmacocinètica formés part com acadèmic numerari de la Secció Sisena, l'elecció de la persona ja va ser un pur tràmit. El nom del Dr. Domènech és el que de forma unànime va sorgir a l'hora de la proposta de possibles candidats. No tinc cap mena de dubte que si un pensa en una persona "senior" en el camp de la farmacocinètica, pensa en el Dr. Domènech.

Abans de incidir en alguns continguts del magnífic discurs que ens acaba de pronunciar el Dr. Domènech passo a fer una petita glossa de la seva trajectòria professional.

Com ell mateix ha dit en el seu discurs, si mirem una mica pel mirall retrovisor de la vida, ens trobem que la seva formació acadèmica la va assolir a la nostra Facultat de Farmàcia, acabant els seus estudis de Llicenciatura l'any 1964. Ingressa al aleshores Departament de Farmàcia Galènica i, tal com ell ha reconegut, es forma professionalment sota la ombrel·la del Professor del Pozo, acadèmic numerari d'aquesta Reial Acadèmia, ja finat i mestre de la pràctica totalitat dels farmacèutics que posteriorment han desenvolupat la seva tasca a la indústria farmacèutica catalana. El 1979 obté el grau de Doctor en Farmàcia amb la qualificació d'excel·lent "cum laude" Així doncs, és en el departament de Farmàcia Galènica de Barcelona, on el Dr. Domènech ha treballat fins a la seva jubilació, ocupant tots els càrrecs de la convulsa organització universitària. Ha estat Professor Ajudant de classes pràctiques, professor agregat interí, Professor adjunt numerari i, finalment l'any 1988 es anomenat catedràtic de Farmàcia i Tecnologia farmacèutica amb les activitats de Biofarmàcia i Farmacocinètica que ocupà fins a la seva jubilació l'any 2007. Com passa moltes vegades a la vida, certes coincidències en el temps conformen un esdevenir professional del tot inesperat. En el camí del nostre nou acadèmic es creuà el Prof. Pla Delfina, en paraules del mateix Dr. Domènech, el seu pare acadèmic. Vull, amb unes poques paraules, retre aquí un sentit homenatge al Prof. Pla. Ell va ser el primer farmacocinetista de tot l'Estat. El seu entusiasme i la seva preparació en aquest nou camp de la ciència van ser el pilar on es va fundar la Farmacocinètica al nostre país. En sóc testimoni de primera mà. A mitjans dels anys setanta i durant el curs aleshores anomenat Farmàcia Galènica II, aparegué el Prof. Pla per dir-nos que el Prof. del Pozo li havia permès donar unes classes d'una nova assignatura. En un mes ens va obrir els ulls a una nova ciència que segons ell es deia Farmacocinètica i del que n'havia fet ja un llibre. La seva extraordinària capacitat docent, que heretaria si no superaria el Prof. Domènech, ens va fer gaudir d'uns conceptes mai explicats fins aleshores i dels que es deia constituïrien la base per concretar adequadament la posologia dels medicaments. Vam ser doncs els primers alumnes de farmacocinètica a expenses de reduir dràsticament, per dir-ho d'una manera elegant, la nostra formació en Farmàcia Galènica.

La dedicació universitària del Dr. Domènech s'ha vist completada amb la seva projecció professional tant en la indústria farmacèutica, ocupant durant divuit anys el càrrec de director tècnic dels laboratoris Reig Jofre, com a l'oficina de Farmàcia de la seva esposa. Aquest és un aspecte que crec mereix un pel d'atenció. La necessitat d'un estret binomi Universitat-Empresa que, com a titular apareix constantment ens els mitjans de comunicació, té el seu reflex en l'activitat professional del Dr. Domènech. Crec que podem estar d'acord que si tothom considera que la Farmacocinètica a Catalunya i, m'atreviria a dir de la resta d'Espanya, passa obligatòriament pel Dr. Domènech, passa també per aquest binomi. No es pot entendre el desenvolupament de la Farmacocinètica a Espanya sense tenir en compte la Universitat i la Indústria farmacèutica. La primera formant el seu personal i duent a terme projectes de recerca i modelitzant el trànsit del fàrmac a l'organisme. La segona duent a terme els assajos i proves necessàries de biofarmàcia i farmacocinètica a fi i efecte de poder conformar el registre de qualsevol nou medicament. La introducció dels genèrics, no es tan sols que hagi revolucionat la terapèutica i l'economia de la salut, sinó que ha estat l'excusa legal perquè es tinguin que elaborar els protocols de bioequivalència i el paper de la farmacocinètica sigui del tot imprescindible.

Finalment i dins del capítol vital del Dr. Domènech dir que ha estat autor de nombroses publicacions en l'àmbit de la farmacocinètica, ressaltant-ne el llibre que dur per títol *Biofarmàcia y Farmacocinètica*, obra aquesta d'obligada consulta i referència. És especialista en anàlisi i control de medicaments i en Farmàcia Industrial i galènica i va ser l'ànima de la planta pilot de la Facultat de Farmàcia de Barcelona, pionera a tot l'Estat i model ulterior per a les demès Facultats de Farmàcia espanyoles.

Passaré a comentar molt breument el contingut del discurs que acaba de pronunciar.

Pensem que en el segle XXI l'efecte farmacològic no es pot entendre ni analitzar amb un mínim de rigor sense tenir en compte els diversos conceptes que el Dr. Domènech ha exposat tant clarament. El fàrmac ha d'arribar a un o uns llocs precisos en un temps determinat i a una concentració adequada. Aquesta selectivitat tant en l'espai com en el temps tan sols es pot assolir si es posen en pràc-

tica els coneixements del procés del LADME que tan bé ens ha descrit.

No tan sols això sinó que del terme equivalència se'n derivaran aspectes tant importants com tot el desenvolupament dels genèrics o els aspectes legals que es refereixen a la possibilitat de substitució dels medicaments prescrits per part del farmacèutic.

Pel que fa als sistemes in vitro, un aspecte molt important ha estat el desenvolupament que de forma paral·lela ha experimentat el camp de la tecnologia farmacèutica. Sense els avenços en aquest terreny no podríem estar parlant dels nous sistemes d'alliberament de fàrmacs i el que això ha suposat en la terapèutica moderna. Gràcies als nous sistemes d'alliberament modificat de fàrmacs s'han aconseguit unes fluctuacions òptimes de les concentracions sanguínies i també o, potser com a causa primigènia, una millora en el grau de compliment dels règims posològics, ja que el malalt ha pogut prescindir d'alguna presa, si estem parlant de la via oral.

Tal com també ha esmentat el Dr. Domènech en el seu discurs, malgrat la sofisticació i complexitat dels models in vitro, la naturalesa segueix sent molt tossuda i seguim veient processos de “drug dumping” enfront els quals la tecnologia actual encara no ha estat capaç de resoldre enterament.

Cal recordar però que segueix existint una distància que allunyarà més o menys, i això dependrà d'una gran quantitat de factors, els resultats obtinguts en qualsevol experiment in vitro i els que podem obtenir en el seu corresponent model in vivo. De fet a ningú se li escapa que els models in vivo són els que més s'aproximen a la realitat clínica, tot i que ni tan sols constitueixen un model predictiu del tot segur. Perquè seguim sense tenir un model experimental que ens asseguri tenir uns resultats de seguretat i eficàcia dels nous medicaments. Doncs la raó es tan simple com complexa és la situació. Els resultats obtinguts en les diferents espècies animals coixegen quan arribem a l'espècie humana i els resultats obtinguts en les diferents fases de l'assaig clínic poden no representar adequadament el conjunt poblacional que serà tributari del nou medicament.

Per tant, els assaigs in vivo són del tot necessaris si volem tenir una aproximació al que després succeirà en l'espècie humana.

Equivalent farmacèutic, alternativa farmacèutica, bioequivalència, genèrics, equivalents terapèutics, són tots ells conceptes que el Dr. Domènech ha descrit amb tota precisió. De tots ells el concepte de bioequivalència mereix una atenció especial. El que inicialment va se concebut com un criteri per demostrar una qualitat similar en la fabricació d'un producte farmacèutic, s'ha convertit de fet en l'eina insubstituïble per determinar si un genèric mereix el seu nom.

Tal com acabem de sentir, en la pràctica demostra la bioequivalència d'un fàrmac suposa garantir-ne la seva igualtat (dit això en termes amplis) terapèutica. Igualtat que, tal com ha esmentat el Dr. Domènech no implica una igual seguretat, ja que determinats excipients poden ser els causants de trastorns severos. Aquest aspecte negatiu d'una equivalència entesa en un sentit ampli, té la seva cara positiva. Quant casos latents i no diagnosticats d'intolerància a la lactosa s'ha posat de manifest amb l'aparició de reaccions al·lèrgiques sobtades en canviar de medicament genèric?

Coneixent doncs els excipients i les particularitats del principi actiu podem, en els casos que ha exposat el Dr. Domènech, prescindir dels estudis de bioequivalència, malgrat que en aquets casos, les entitats reguladores han de tenir una cura especial en el seu seguiment.

En els estudis de bioequivalència els dissenys en creuat i en paral·lel constitueixen la pràctica totalitat dels estudis analitzats per la EMA (l'Agència Europea del Medicament). Les seves avantatges i limitacions han estat exposades amb molta precisió pel Dr. Domènech en el seu discurs.

Ja que, al final el que es tracta en la major part dels casos és el de demostrar que un medicament no es gaire diferent d'un altre, un tractament estadístic correcte és del tot fonamental. En aquest sentit, el Dr. Domènech ens ha exposat no tan sols la importància, sinó el fet d'una correcta elecció i implementació de la metodologia estadística. La bioequivalència demostrada mitjançant el mètode basat en el interval de confiança i no en l'anàlisi de la variància n'és un exemple amb que ens ha il·lustrat el Dr. Domènech.

Tot i tenint en compte les limitacions i els riscos que qualsevol mètode o aproximació experimental comporta envers els resultats finals en l'espècie humana, ningú pot pensar avui en dia que l'equivalèn-

cia entre dos medicaments s'hagi de demostrar per altres vies que no siguin les ja establertes legalment i que han constituït el nucli del discurs que acabem d'escoltar.

El contingut del discurs del Dr. Domènech per una banda, i coneixedor del seu tarannà després de tants anys de compartir inquietuds docents per un altre, fan que no tingui cap mena de dubte que la incorporació del nou Acadèmic suposarà un ajut valuós per a la Secció sisena de Ciències Farmacològiques. Tanmateix trobaràs, amic Domènech, persones que des d'altres punts de vista de la Farmacologia, t'acullen amb els braços ben oberts.

En acabar la meva intervenció voldria expressar de nou el meu agraïment personal a la Junta de Govern d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que m'ha encarregat contestar al discurs d'ingrés del Dr. Josep Domènech.

Ara és el moment de sol·licitar que l'Excel·lentíssim Senyor President de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya imposi al Dr. Josep Domènech Berrozpe la medalla d'Acadèmic de Número i li entregui el diploma corresponent, a la vegada que li demano al Dr. Domènech, quelcom que n'estic segur d'obtenir, la seva disposició de treball en favor de la Farmàcia i la Farmacologia catalanes en el si d'aquesta Reial Corporació.

Moltes gràcies.



