

TESIS DE GRADO

GUÍA PARA ESTABLECER LAS BASES DE LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

Jenny Aquino Aquino y Cecilia Aguilar Oliva
Tesis para optar al Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM - 2003

Asesoría: Dr. Víctor Izaguirre Pasquel, Profesor Principal
Departamento de Farmacología, Toxicología y Bromatología
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM

Resumen

El presente trabajo se realizó con la finalidad de elaborar un documento guía para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (BD y BE) de productos farmacéuticos de administración oral. Sobre la base del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de los fármacos se puede establecer que para la demostración de la bioequivalencia de los medicamentos comprendidos en la clase 1 y clase 2, se recomiendan los perfiles de disolución; mientras que para la clase 3 y clase 4 se necesita determinar la bioequivalencia mediante la medición de niveles séricos del fármaco. En el análisis biofarmacéutico los parámetros de interés son área bajo la curva de los niveles séricos del fármaco (ABC), concentración máxima (C_{max}) y tiempo para alcanzar la máxima concentración (t_{max}). Teniendo en cuenta los aspectos mencionados anteriormente, además de riesgo sanitario, margen terapéutico y características farmacocinéticas del medicamento, se elaboró la lista de medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales que requerirían estudios de bioequivalencia para determinar su intercambiabilidad. El trabajo también incluye un protocolo básico para la realización de estudios de BD y BE.

Palabras Clave: biodisponibilidad, bioequivalencia, equivalencia terapéutica, sistema de clasificación biofarmacéutica.

Introducción

Se han efectuado diversos estudios que demuestran cómo las diferencias en la formulación y método de manufactura de un medicamento, afectan la respuesta alcanzada por el medicamento, midiendo esta variabilidad en términos de inicio, duración e

intensidad de la respuesta farmacológica obtenida en los pacientes.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud es la entidad responsable de regular y garantizar que los medicamentos en el mercado nacional sean de calidad, seguros y eficaces. La salud de la población se puede ver seriamente afectada si no existe un aseguramiento de la calidad que garantice que los medicamentos cumplan con los parámetros ya mencionados, ya que la calidad y el acceso a los medicamentos se considera como parte del derecho a la salud.

El artículo 33° de la Ley General de Salud N° 26842 establece: «El químico farmacéutico es el responsable de la dispensación y de la información y orientación al usuario sobre la administración, uso y dosis del producto farmacéutico, su interacción con otros medicamentos, sus reacciones adversas y sus condiciones de conservación. Así mismo está facultado para ofrecer al usuario alternativas de medicamentos química y farmacológicamente equivalentes al prescrito en la receta, en igual forma farmacéutica y dosis»¹⁶. Es decir, un medicamento genérico debe ser terapéuticamente equivalente e intercambiable con el medicamento innovador o con un medicamento genérico cuya BD y BE han sido demostradas; lo que conlleva a una evaluación de la equivalencia terapéutica.

En el Perú no se realizan estudios de BD y BE, entre otras razones porque no es requisito indispensable para obtener el registro sanitario y también

porque se desconoce sobre los medicamentos del mercado farmacéutico nacional que requieren dichos estudios. En la actualidad se tiene una incipiente experiencia en los ensayos *in vivo*, y la carencia de laboratorios con capacidad para realizar estos estudios, la falta de métodos, procedimientos y técnicas validadas así como de especialistas, limitan su aplicación y desarrollo.

La intervención del Estado es importante para establecer las reglas que permitan ordenar el sector farmacéutico y asegurar el acceso de la población a los medicamentos⁴; por lo tanto existe una necesidad de promover la reglamentación farmacéutica con el objetivo de facilitar la disponibilidad de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de buena calidad y, así, proteger la salud pública²¹.

Metodología

La FDA indica que no es factible ni deseable que se realicen estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia para todos los medicamentos, es así que en agosto del 2000 el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA publicó el documento «Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata». Estas exoneraciones se basan en la Clasificación Biofarmacéutica, que estratifica a los principios activos en cuatro categorías según su solubilidad y permeabilidad (absorción)^{3,12}.

Situaciones en las que no es necesario realizar estudios de bioequivalencia^{2,3,9}:

1. Productos destinados a ser administrados parenteralmente (vía intravenosa, intramuscular o intratecal) como solución acuosa y que contengan el (los) mismo(s) principio(s) activo(s) en la(s) misma(s) concentración(es).
2. Soluciones orales que contienen el (los) mismo(s) principio(s) activo(s) en la(s) misma(s) concentración(es) y no contengan un excipiente que se conozca o sospeche que afecta el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo.
3. Medicamentos presentados como gases o vapores.

4. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.
5. Polvos y/o granulados para reconstituir en solución, cuando cumplan con lo anotado en 1 y 2.
6. Productos óticos u oftalmológicos que contengan el o los mismos principios activos en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes.
7. Formas farmacéuticas de aplicación tópica, en piel o mucosa (crema, pomada, gel, loción, etc.), sólidas de uso externo, que contengan el o los mismos principios activos y esencialmente los mismos excipientes.
8. Productos destinados a ser utilizados por inhalación o aerosoles nasales que sean administrados con o sin esencialmente el mismo dispositivo, sean preparados como soluciones acuosas y que contengan el o los mismos principios activos y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.
9. Productos que contienen principios activos de administración oral que no deban absorberse.

Situaciones en las que es necesario realizar estudios de bioequivalencia^{2,3,9}:

1. Los medicamentos sólidos orales, con principios activos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho.
2. Medicamentos empleados para enfermedades graves como cáncer o SIDA.
3. Medicamentos de administración oral y liberación modificada (controlada, sostenida, programada).
4. Formas farmacéuticas orales de liberación simple que contengan principios activos que reúnan una o más de las siguientes características:

Propiedades fisicoquímicas desfavorables: escasa solubilidad en agua (menor a 0,1%),

variaciones cristalográficas metaestables (como polimorfismos, que formen solvatos) o de baja humectabilidad.

Características farmacocinéticas: farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico (de orden 0, no proporcional o dosis dependiente), escasa tasa de absorción (menor del 30%), elevado metabolismo de primer paso hepático (mayor de 70%).

Características farmacodinámicas: curva dosis respuesta empinada (muy dependiente); es decir pequeños cambios en la dosis determinan grandes variaciones en el efecto.

Características clínicas: evidencia clínica sobre problemas relacionados con la biodisponibilidad.

5. Productos farmacéuticos, ni orales ni parenterales, diseñados para actuar por absorción sistémica (ejemplo: parches transdérmicos, supositorios, geles de aplicación en mucosas y otros similares).
6. Medicamentos a combinación fija con acción sistémica.
7. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo.
8. Formas farmacéuticas para las que existe evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad.

Resultados

Presentamos la lista de los medicamentos incluidos en el petitorio nacional que requerirían estudios de bioequivalencia:

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACOS	ACCIÓN FARMACOLÓGICA
ANESTÉSICOS	Diazepam	Coadyuvante de la anestesia, medicación preoperatoria y sedación para procedimientos de corto tiempo.
ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y ANTIGOTOSOS	Codeína fosfato	
ANTIEPILÉPTICOS	Carbamazepina, Clonazepam, Fenitoína sódica, Fenobarbital, Valproato sódico.	
ANTIINFECIOSOS	Etambutol, Cicloserina, Etionamida. Ketoconazol, Fluconazol. Cloroquina. Zidovudina.	Antituberculosos Antimicóticos Antiprotozoarios Antivirales
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES Y MEDICAMENTOS USADOS EN CUIDADOS PALIATIVOS	Azatioprina Ciclofosfamida, Mercaptopurina, Metotrexato.	Inmunosupresores Citotóxicos
ANTIPARKINSONIANOS	Biperideno Clorhidrato Levodopa + Carbidopa Trihexifenidilo Clorhidrato	
MEDICAMENTOS QUE AFECTAN A LA SANGRE	Warfarina sódica	Modificador de la coagulación
DIURÉTICOS	Amilorida clorhidrato, Espironolactona, Furosemida, Hidroclorotiazida	

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACOS	ACCIÓN FARMACOLÓGICA
MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES	Atenolol, Dinitrato de isosorbida, Verapamilo clorhidrato. Amiodarona, Propranolol clorhidrato, Verapamilo clorhidrato. Atenolol, Captopril, Enalapril, Hidroclorotiazida, Metildopa. Digoxina	Antianginosos Antiarrítmicos Antihipertensivos Glucósidos cardíacos
HORMONAS, OTROS AGENTES ENDOCRINOS Y CONTRACEPTIVOS	Etinilestradiol + Gestodeno, Etinilestradiol + levonorgestrel. Bromocriptina	Contraceptivos Inhibidores de la Prolactina
PSICOFÁRMACOS	Clorpromazina clorhidrato, Tioridazina clorhidrato, Trifluoperazina, Clozapina. Amitriptilina clorhidrato, Fluoxetina clorhidrato, Litio carbonato Clomipramina clorhidrato	Antipsicóticos Medicamentos usados en trastornos afectivos Medicamentos en desórdenes obsesivo-compulsivos y ataques de pánico
MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS	Salbutamol sulfato, Teofilina.	Antiasmáticos

Protocolo propuesto

El protocolo para un estudio de BD y BE debe estar acorde a los criterios establecidos en la guía de las buenas prácticas clínicas⁴. La información general debe contener datos sobre el patrocinador del estudio, el investigador principal, el coordinador clínico, instituciones o grupos responsables y la duración total estimada¹⁹. En la información preliminar se debe incluir nombre y descripción del producto a investigar, datos encontrados en los estudios clínicos y no clínicos, los riesgos potenciales para seres humanos, la descripción y justificación para la vía de administración, dosaje y régimen de dosaje y descripción de la población estudiada^{8,10}. Es importante que se describa el objetivo que es comparar los datos farmacocinéticos entre el producto de prueba y el de referencia.

En el diseño se deberá incluir la meta primaria, descripción del tipo y diagrama esquemático del diseño, que deberá ser ensayo clínico en fase I cruzado simple, con dosis única por vía oral, abierto y randomizado⁸; se deberá incluir también la duración esperada de la participación de los voluntarios, descripción de la secuencia y duración de las etapas incluyendo seguimiento. Asimismo

los criterios de selección, retirada y conductas permitidas y no permitidas de los voluntarios^{3,13,15,19}. Los voluntarios deberán ser de ambos sexos, entre 18 y 55 años de edad y peso que esté dentro del rango del 10-15% del peso ideal para su altura y sexo¹⁸. En general el tamaño muestral en ningún caso será menor de 12 por grupo de ensayo⁹. El tratamiento de los voluntarios debe incluir medicamentos, dieta y otras terapias o procedimientos concomitantes. También es importante determinar los parámetros clínicos, el perfil farmacocinético de la droga, la recolección, el transporte, procesamiento y almacenamiento de muestras^{1,14}.

En cuanto a la etapa clínica y evaluación farmacocinética, el protocolo debe contener el método analítico validado para la cuantificación de muestras y también el método de análisis de los parámetros farmacocinéticos^{18,20,22}.

En la etapa estadística se debe realizar el análisis de los parámetros biofarmacéuticos y farmacocinéticos de todas las curvas considerando el tipo de tratamiento, periodo y secuencia, para finalmente compararlos con base en los criterios de bioequivalencia pre-establecidos²⁵.

En los aspectos éticos es necesaria la existencia de un Comité de Ética que apruebe y luego verifique el desarrollo del estudio considerando el documento de consentimiento libre e informado firmado por cada voluntario; dicho consentimiento deberá contener como mínimo: a) naturaleza y propósito del estudio, b) procedimientos a ser realizados como la toma de muestra, exámenes de laboratorio, número de internamientos, c) responsabilidades del voluntario como gozar de buena salud y no estar en tratamiento médico en el momento del estudio, acudir a las internaciones en las fechas y horarios informados, d) posibles riesgos y disconformidades como consecuencia de la administración de los fármacos, e) beneficios y compensaciones, f) indemnización, que deberá ser de acuerdo al tiempo dedicado en la realización del citado estudio clínico.

Conclusiones

1. En el Perú no existe una normativa para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.
2. Se propone la presente Guía^(a) como un documento básico para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.
3. En el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú se ha identificado un listado de medicamentos que requerirían estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

^(a)Tesis disponible en: Biblioteca de la Facultad de Farmacia y Bioquímica - UNMSM. Jenny Aquino Aquino: aquino_roxana@yahoo.es, Cecilia Aguilar Oliva: caguilaroliva@hotmail.com, e Instituto Peruano de Educación e Investigación en Ciencias de la Salud y Medio Ambiente: Emilio Althaus 121 - 703 Lince:: ipeisalud@terra.com.pe - Telefax: 265-9619.

Referencias Bibliográficas

1. Abad Santos F. y col. Estudios de bioequivalencia: Análisis y aspectos metodológicos. El ensayo clínico en España, 1999.
2. Acción Internacional para la Salud, 2001. Política y regulación farmacéutica, enero 2003. www.aislac.org/arcas/index.htm
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Boletín Especial dedicado a Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Argentina. 2002; X (N° 3 - 4 unificados):33 - 64.
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Resolución S.P. y R.S. N° 189/00. Argentina, 2000. Boletín Oficial de la República Argentina.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Disposición N° 3185/99. Boletín para profesionales. Argentina, agosto 2002; X N° 3 y 4 unificados.
6. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología, 2000.
7. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2000.
8. Domenech José y col. Biofarmacia y Farmacocinética. Ed. Síntesis 1997; vol. 2.
9. EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). CPMP (Committee for proprietary Medicinal Products). Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, July 2001.
10. Farré Magi, Pere N. Roset. *Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia*.
11. FDA (Food and Drugs Administration) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Conferencia Internacional de Armonización; Buena práctica clínica: Guía consolidada; Aviso de disponibilidad, 1997
12. FDA (Food and Drugs Administration) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Bioavailability and Bioequivalence Studies for orally administered drug products - general considerations. Guidance of industry, 2000.
13. García Antonio. 2002. Bioequivalencia de los genéricos. <http://www.ratiophaim.es/Infogenéricos/Infogen.htm>
14. Govantes Carlos. 2003 Estudio de bioequivalencia, enero 2003 <http://www.Ulis.es/docs/formación/cursos/médicos>
15. Jung Cook, H. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Curso internacional de actualización en industria farmacéutica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2003.
16. Ley General de Salud N° 26842 de 15 de julio 1997. Diario Oficial El Peruano.
17. Ministerio de Salud. República de Colombia. Decreto N° 677 de 1995. Capítulo I Del registro sanitario de los medicamentos.
18. Ministerio de Salud. República de Colombia. Guía de biodisponibilidad y bioequivalencia de

- medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995, 2001.
19. Norma Cubana. Ministerio de Salud Pública. Comité Estatal de Normalización. Buenas Prácticas de Laboratorio, 1992.
 20. Norma Oficial Mexicana NDM-177-SSA1-1998. México.
 21. Organización Mundial de la Salud. 126° Sesión del Comité Ejecutivo. Armonización de la reglamentación farmacéutica en las Américas, 2002.
 22. Organización Mundial de la Salud. Informe 32. Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Buenas prácticas de manufactura vigentes. Ginebra 1996.
 23. Organización Mundial de la Salud. Requerimientos de equivalencia terapéutica para productos farmacéuticos en Latinoamérica, 2000.
 24. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de medicamentos, Informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25-29 de noviembre 1985.
 25. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. USP 26 - 2003.



LA REFORMA EN SALUD Y LA FORMACIÓN BIOSOCIAL DEL MÉDICO EGRESADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Elías Sifuentes Valverde

Tesis para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina
Facultad de Medicina, UNMSM - 2003

Asesoría: Dr. Carlos Bustíos Romani, Profesor Principal
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina, UNMSM

Resumen

La reforma en salud iniciada durante el gobierno 1990-2000 abrió una oportunidad para tratar de superar en el Perú el desfase cuantitativo y cualitativo entre la demanda pública de fuerza de trabajo médica y la oferta universitaria correspondiente. Al final de ese gobierno se informaba que sus políticas y estrategias orientadas a reducir el desfase cuantitativo habían fracasado, pero no existía información que permitiera opinar sobre los resultados de las destinadas a reducir el desfase cualitativo. Para comenzar a conocer estos últimos resultados se diseñó y se realizó esta tesis.

La metodología utilizada partió de un enfoque cualitativo y tiene un carácter descriptivo, transversal y observacional. El ámbito de estudio son el Ministerio de Salud y la Facultad de Medicina de San Fernando. Se seleccionó dos sub-poblaciones: la de docentes del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la UNMSM; y la de estudiantes del sexto año de dicha Facultad. Los instrumentos de recolección y de análisis de datos fueron los usuales en estudios de tipo cualitativo.

Los resultados del análisis y la discusión de los mismos, en grupos focales, permitió llegar a seis

conclusiones que sustentan una séptima y final: el desfase cualitativo entre la demanda pública y la oferta universitaria de fuerza de trabajo médico en el Perú se ha incrementado durante el periodo 1991-2003.

Introducción

Desde hace cincuenta años las autoridades políticas en salud y las universitarias están señalando reiteradamente la existencia en el Perú de un desfase creciente entre la demanda pública de fuerza de trabajo médica y la oferta universitaria correspondiente; desfase tanto cuantitativo como cualitativo, que se hace más evidente en situaciones de reforma sanitaria y/o reforma universitaria.

En la primera mitad de la década de los años 90 del siglo XX se inició una reforma del sistema nacional de salud, en el marco de una nueva doctrina sanitaria de carácter neoliberal. Una de las metas estratégicas de dicha reforma era la mejor coordinación entre salud y educación y, más específicamente, entre el Ministerio de Salud y las Facultades de Medicina, con la finalidad de superar dichos desfases. De acuerdo a la normatividad vigente ASPEFAM sería el organismo facilitador de la coordinación propuesta.