

Estudios de biodisponibilidad para establecer bioequivalencia de medicamentos

Bioavailability Studies to establish the drugs bioequivalence

Prof. Dr. Q. F. Iván Saavedra S.¹

Resumen

Se hace un análisis de los conceptos, normativas y propuestas sobre la equivalencia terapéutica de los medicamentos similares, desde una perspectiva internacional y nacional, explicando las bases científicas de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para determinar la intercambiabilidad de los medicamentos provenientes de diferentes fuentes.

Palabras clave: Biodisponibilidad, bioequivalencia, intercambiabilidad de medicamentos.

Abstract

A concept, rules and proposals research about therapeutic bioequivalence of similar drugs, from an international and national perspective, explaining the scientific bases of bioavailability and bioequivalence studies to determine the drugs of different sources exchangeability.

Key words: Bioavailability, bioequivalence, drugs exchange.

INTRODUCCIÓN

Según estudios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 74% de las enfermedades se tratan o curan con medicamentos. El medicamento es importante por ser la conclusión del diagnóstico médico y la expectativa que estos profesionales tienen para curar a sus pacientes; por otra parte, este producto se transforma en la esperanza que tienen las personas de recuperar la salud perdida (1).

El medicamento ha acompañado siempre al hombre transformándose en una de sus necesidades básicas y vitales que tratará de satisfacer. Como es una necesidad básica, se transforma en un bien de consumo habitual que hay que proveer y para ello se generan en la sociedad, organizaciones humanas que cubren esta necesidad, unas destinadas a la investigación científica que inventa y prueba nuevos fármacos y otras que los fabrican, distribuyen, dispensan y venden.

En la sociedad moderna estas actividades son económicas, los que laboran en ellas no lo hacen por fines altruistas, lo hacen para generar utilidades muchas veces significativas tanto para ellos como para los que invierten sus recursos en ellas. En algunas ocasiones en las actividades en torno al medicamento pueden producirse equivocaciones, aberraciones o engaños lo cual ha producido graves daños a los pacientes o a su descendencia.

No existe ningún medicamento inofensivo. Toda persona es susceptible a sufrir alguna reacción adversa. Estadísticas internacionales dan prueba del porcentaje de hospitalizaciones, intoxicaciones, tasas de mortalidad, accidentes y gasto público derivado de reacciones adversas, del abuso del consumo de los medicamentos, de la mala calidad de ellos y de

¹ Químico Farmacéutico, Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas, Universidad de Chile. Correspondencia a: isaavedr@med.uchile.cl

la automedicación; incluso, de graves efectos causados por medicamentos que en nuestro país no requieren receta médica.

Es por estas razones que los países se organizan de tal manera que han entregado a las Universidades la responsabilidad de profesionalizar la actividad y han creado instituciones gubernamentales para su control. También han desarrollado políticas, leyes y reglamentos que regulan la actividad profesional y comercial. Se han generado normas éticas para el ejercicio de las actividades relacionadas y para la investigación científica y se han generado programas universales de farmacovigilancia; todo ello dentro de los consejos de los expertos internacionales de la OMS (2, 3).

Para la OMS el medicamento es un bien social elemental muy necesario para la salud humana y animal, no es un suentario ni un elemento de comercio y marketing; por lo cual, debe ser ético, de excelente calidad, seguro, eficaz y estar al alcance de todos los que lo necesiten. Para cumplir con ello, sus expertos recomiendan a los países organizaciones de vigilancia y normas para su uso racional. Por otro lado la Organización Mundial del Comercio (OMC) estimula y norma la actividad comercial, el intercambio de mercaderías entre los países, la innovación, investigación, el desarrollo permitiendo la libertad de iniciativa y el respeto a las patentes. Hay que estimular la producción y la venta para que haya estímulo para aquellos que inventan. La OMS y la OMC han llegado a acuerdos en reuniones internacionales para compatibilizar los objetivos de ambas instituciones que a veces resultan contradictorias; ejemplo de ello son los acuerdos sobre Salud Pública de la Reunión de Doha (4) y la enmienda de Hatch - Waxman del Senado Norteamericano (5), ambos se refieren a la existencia de medicamentos "Genéricos".

En la actualidad los medicamentos que provienen de diversas fuentes de fabricación en el mundo, se venden en farmacias comunitarias o se dispensan en farmacias asistenciales, ambas dirigidas por farmacéuticos. Se administran en una forma farmacéutica; a saber, comprimidos, cápsulas, supositorios, polvos, jarabes, inyectables, etcétera, que traen una dosis predeterminada científicamente del o de los principios activos. Forma farmacéutica y dosis, tienen por objeto obtener un efecto farmacológico que sea útil para curar la enfermedad

del paciente o atenuar sus dolencias o lograr un mejor cumplimiento o adhesión a la indicación médica (6).

Suele ocurrir que no se obtenga el éxito esperado con el medicamento suministrado, forma farmacéutica o dosis, esto por factores relacionados con una equivocación en el diagnóstico o en la prescripción, por la idiosincrasia del paciente o por causa de la mala calidad y eficacia del medicamento (7).

Definiciones previas

La Farmacología es la disciplina que estudia a los fármacos a través de la Farmacodinamia y la Farmacocinética. La primera estudia su efecto en el organismo (receptores y mecanismos) y la segunda, el efecto del organismo sobre los fármacos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) (7). La Farmacología Clínica es la disciplina que busca la mejor correlación entre la administración del medicamento y su efecto en el paciente. Esta disciplina, investiga como se comportan los medicamentos en el organismo sano o enfermo para establecer esquemas de dosis, describir interacciones con otros medicamentos, con alimentos y xenobióticos, investigar las reacciones adversas y optimizar la administración del medicamento en pacientes de acuerdo a edad, género, estados especiales como el embarazo o a las patologías concurrentes (renales, cardíacas o hepáticas) (6, 8). También investiga las variaciones genéticas de los pacientes en el metabolismo de las drogas. Esta disciplina se basa en estudios clínicos denominados estudios de fase I, II, III y IV que se realizan bajo la rigurosidad del método científico, las normas internacionales de bioética, leyes y recomendaciones de la OMS y de las Agencias Reguladoras de Medicamentos como la Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria del Brasil (ANVISA), Departamento de Control Nacional del Instituto de Salud Pública (ISP), etcétera (6, 9).

Un medicamento es un fármaco o principio activo o conjunto de ellos integrado a excipientes en una forma farmacéutica y destinado para su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades, síntomas o estados patológicos. Fármaco es toda sustancia química purificada, aislada, utilizada en el tratamiento, cura, prevención o el diagnóstico de

una enfermedad o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado; se le denomina principio activo cuando cumple su función unido a los excipientes del medicamento. Un principio activo es un fármaco que corresponde a la sustancia o mezcla de sustancias dotadas de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo la adquiere. Los excipientes corresponden a cualquier materia prima utilizada en la manufactura de los medicamentos en la forma farmacéutica; su papel, entre otros, es determinar el comportamiento farmacocinético del principio activo en términos de absorción. Si el excipiente no permite la liberación del principio activo, éste verá su efecto terapéutico limitado o incluso anulado haciendo la terapia inefectiva y perpetuando el cuadro é incluso agravándolo. Por el contrario, es posible que la liberación del principio activo sea más rápida que la esperada, existiendo el riesgo que su concentración en plasma sea superior al rango terapéutico, causando intoxicaciones con signo aún más complicado que la patología original (10).

De acuerdo al origen de fabricación, los medicamentos se clasifican en innovadores, similares o copias y genéricos.

El innovador es el primer medicamento que contiene el fármaco innovador que aparece en el mercado mundial, patentado en una Agencia de Aprobación y Registro de medicamentos internacional, con una o más formas farmacéuticas, con una o diferentes dosis, registrado con estudios físicos, químicos, farmacológicos, fisiológicos, farmacéuticos, clínicos, etcétera; además, tiene un nombre de fantasía, también patentado y el principio activo que contiene, posee una denominación común internacional o international nomination (DCI o INN), nombre genérico colocado por una Agencia Internacional. Los innovadores son fabricados y distribuidos por grandes empresas farmacéuticas internacionales de investigación, cuyas instalaciones han sido aprobadas por las Autoridades Sanitarias de los países de origen con certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) (11) y controles de buenas prácticas de calidad en el laboratorio (GLP) (12).

Una vez terminado el permiso que las Agencias otorgan al innovador para ejercer el monopolio del comercio y no tener competencia, aproximadamente 20 años después

de patentado el fármaco, pueden aparecer en el mercado los medicamentos copias; similares y genéricos.

Un similar es la copia del innovador en forma farmacéutica y dosis del fármaco que aparece una vez vencida la patente del innovador. Este producto no presenta ningún estudio para ser aprobado y registrado por la Agencia de Medicamentos, para registrarse usa la información científica del innovador. Son fabricados por industrias farmacéuticas locales o regionales, muchas de ellas sin GMP y GLP, que no hacen investigación. Estas industrias compran fármacos a las empresas innovadoras o a otras empresas químicas que copiaron la molécula original para comercializarla.

Un medicamento genérico es un medicamento similar o copia que aparece en el mercado una vez vencida la patente del innovador con nombre genérico (DCI), que se aprueba y registra en una Agencia de Medicamentos con estudios de equivalencia terapéutica (EQT) que pueden ser de bioequivalencia (BE) in vivo o in vitro o estudios clínicos, realizados en laboratorios aprobados y certificados por la referida agencia (13). Son fabricados en las mismas industrias que inventaron el innovador o en industrias locales o regionales que fabrican similares y/o genéricos en plantas con GMP y GLP.

En este artículo abordaremos el tema de los estudios de biodisponibilidad (BD) que se usan para establecer la EQT o la BE entre medicamentos de distintos orígenes de fabricación para que sean intercambiables, todo ello abordado desde la perspectiva de superar un fracaso en la recuperación de la salud de un paciente debido a la calidad del medicamento (14).

Los fármacos y el organismo

Los fármacos se introducen al cuerpo humano o animal utilizando un vehículo denominado forma farmacéutica, estas generalmente, son fabricadas por la Industria Farmacéutica, se debe recordar que hay formas galénicas fabricadas en las Farmacias por orden médica. El facultativo, dependiendo de las características del paciente, de la enfermedad o de la premura, elige una vía de administración para llegar al sitio de acción terapéutica en cantidad y velocidad adecuadas. Para lograr éxito en la acción terapéutica es necesario elegir el fármaco, la dosis, la forma farmacéutica, la vía de administración y la marca del medicamento.

La cantidad de fármaco en el sitio de acción farmacológica (receptor) dependerá de la dosis administrada y de la calidad de la forma farmacéutica. El tiempo para lograr el éxito deseado dependerá de los procesos farmacocinéticos de liberación, absorción, distribución y eliminación del fármaco en el organismo y también de la vía de administración.

La Farmacocinética estudia el complejo fenómeno cinético involucrado desde la administración hasta la eliminación de la droga desde el organismo (9, 10).

Absorción: Es el proceso de transporte del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica.

Distribución: Una vez ubicado en la sangre, el fármaco se distribuye en todos los tejidos del organismo, en uno o más de los cuales ejercerán su acción, este proceso determina la cantidad de fármaco que llega al sitio de acción o receptor.

Eliminación: Es la suma de los procesos que conducen a la desaparición del fármaco desde el organismo. Se lleva a cabo a través de los procesos de metabolismo (biotransformación) y de excreción.

Biotransformación: Es el proceso de transformación química de los fármacos en el organismo. Estos se transforman en metabolitos (activos ó inactivos) más polares a través de hidrólisis, oxidaciones, reducciones, síntesis, etcétera, todos procesos enzimáticos que se realizan en determinados sitios (CYP) del microsoma (P450). Estas reacciones ocurren principalmente en el hígado y también, aunque en menor cuantía, en el plasma, intestino, riñón y otros tejidos, todas reguladas genéticamente.

Excreción: Es el proceso por el cual el fármaco se elimina del organismo sin modificación o transformado en metabolitos. La gran mayoría de las drogas y sus metabolitos se eliminan por el riñón o por las heces. También hay un grado de eliminación a través de la respiración, leche, sudor, saliva y lágrimas.

Se podría pensar que la vía intravenosa es la más adecuada para un fármaco, pues se dispondría de él en forma inmediata sin pasar por el proceso de absorción;

sin embargo, existen los procesos de distribución y eliminación que afectan la concentración de fármaco final. Cualquiera sea la vía de administración, los procesos farmacocinéticos se encuentran presentes y afectan la concentración final del medicamento y por lo tanto, su efecto (9, 10).

La vía de administración más común es la oral en formas farmacéuticas de comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, suspensiones, etcétera, en esta vía el proceso limitante es la absorción que se produce una vez que la matriz o forma farmacéutica ha liberado el fármaco y este se ha solubilizado.

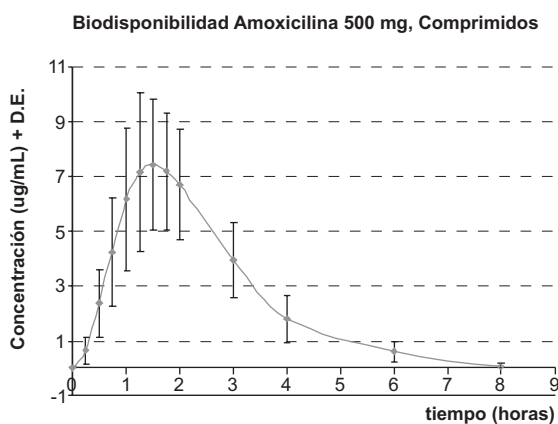
Biodisponibilidad (BD)

La BD es una cualidad de la forma farmacéutica que en términos absolutos implica la medición de la velocidad y de la cantidad total (extensión) del principio activo que se absorbe para llegar a la circulación general a partir de la forma farmacéutica administrada. Se expresa en porcentaje (%) y se calcula a partir de un gráfico experimental que se confecciona midiendo sus concentraciones plasmáticas en diferentes tiempos transcurridos desde su administración hasta su eliminación (14).

La BD, estudio clínico de fase I se realiza cuando:

1. Se requiere aprobar una nueva droga o un producto farmacéutico innovador.
2. En medicamentos innovadores ya aprobados y en casos individuales, cuando:
 - i. La dosis terapéutica es cercana a la dosis tóxica.
 - ii. En pacientes que presentan anomalías fisiológicas como absorción variable y síndrome de mala absorción.
3. De acuerdo a la OMS, en medicamentos similares cuando es necesario probar equivalencia terapéutica a través de estudios de BE con el innovador para aceptar la intercambiabilidad entre ellos (13, 14, 15).

Figura 1

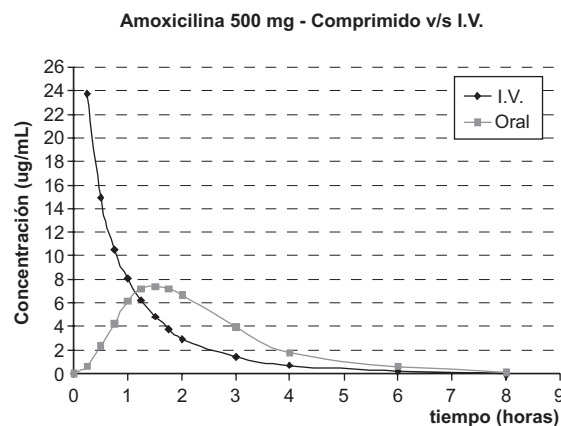


La Figura 1 representa la BD de amoxicilina en el organismo a través de la medición de sus concentraciones plasmáticas promedios en el tiempo post administración en 24 voluntarios sanos (16). En ella se observa que en la primera parte de la curva (fase ascendente) influye mucho la absorción y la distribución de la droga y en la segunda parte (fase descendente), la eliminación: metabolismo y excreción. Todo este proceso se denomina LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción).

La Figura 2 representa la BD de la amoxicilina en el organismo de dos formas farmacéuticas que la contienen, a través de la medición de sus concentraciones plasmáticas promedios en el tiempo post administración en 24 voluntarios sanos (16). Tanto el medicamento oral en comprimidos como el endovenoso (i.v.) en inyectables, contienen 500 mg de amoxicilina. En este caso, la relación de áreas oral/i.v. para un mismo principio activo se denomina biodisponibilidad absoluta (F), obteniéndose un valor de 76,59% que se encuentra dentro de los rangos publicados para este fármaco.

La farmacocinética, estudia la variación de la concentración sanguínea de los fármacos en el tiempo como también la velocidad de cambio de todos los procesos involucrados, es decir, se relaciona una variable independiente (tiempo) con la variable dependiente (concentración) en la sangre, orina y/o tejidos.

Figura 2



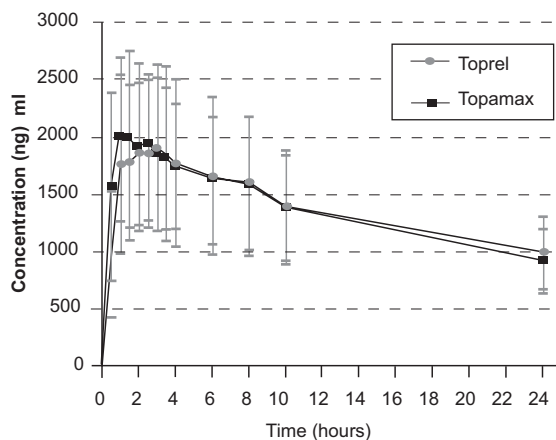
De la curva de la variable dependiente concentración plasmática respecto a la variable independiente tiempo, se obtienen los parámetros o constantes que definen la BD de una droga y que de acuerdo a las normas de la FDA (17, 18), en orden de importancia, serían:

1. Concentración plasmática máxima, ($C_{m\acute{a}x}$): Es la cantidad mayor de medicamento que encontraremos en el plasma en un tiempo determinado ($t_{m\acute{a}x}$) luego de la administración.
2. Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de la droga en el tiempo (ABC) es el parámetro más importante. Se determina matemáticamente y mide el total de la droga absorbida, hay varias maneras de medirlo; a saber $ABC_{0 \rightarrow t_{m\acute{a}x}}$ desde tiempo cero hasta el $t_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0 \rightarrow t}$ desde tiempo cero hasta tiempos predeterminados, 12, 24, 36 horas y $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ de tiempo cero a tiempo infinito (extrapolación). Este parámetro es la mejor estimación a la que se puede llegar para determinar la cantidad de droga absorbida desde una forma farmacéutica y que se encuentra disponible en el organismo para ejercer su acción farmacológica. El ABC junto a $C_{m\acute{a}x}$ son los parámetros que el FDA utiliza para demostrar la BE entre dos productos equivalentes farmacéuticos (17, 18).

Además, de la curva se pueden obtener los siguientes parámetros: 3. Tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) o tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima. 4. Tiempo de vida media ($t_{1/2}$) o tiempo que demora la concentración plasmática de un fármaco en bajar a exactamente la mitad. 5. Constante de velocidad de absorción (K_a), medida de la velocidad en que se absorbe el fármaco. 6. Constante de velocidad de eliminación (K_e), medida de la

velocidad a la cual el fármaco se elimina del organismo. 7. Tiempo medio de residencia (TMR) es el promedio en que el fármaco permanece en el organismo. 8. Volumen de distribución (Vd), medida de la afinidad del fármaco por los tejidos periféricos. 9. Depuración o Clearance (Cl), medida de la eliminación, etcétera (9).

Figura 3



La Figura 3 representa la comparación experimental de la BD de dos preparados similares de topiramato comprimidos de 25 mg; a saber: Toprel[®] y Topamax[®], en 20 voluntarios sanos (19). Al comparar las curvas (ABC) del medicamento similar Toprel o T, test y del innovador del mercado Topamax o R, referencia, se puede deducir que el área de $ABC_{(T)}$ es semejante al área de $ABC_{(R)}$. Lo mismo sucede con $C_{max_{(Test)}}$: La cantidad de fármaco disponible de R es semejante a la cantidad de fármaco disponible de T, es decir, la BD de es similar o la BD de T en relación a R no tienen diferencias estadísticamente significativas por lo cual fueron declarados BE e intercambiables en el "Centro de Bioequivalencia" de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Para poder manejar adecuadamente diferentes formulaciones de un mismo fármaco, será necesario conocer las características de la BD de cada formulación y ajustar la dosis en función de ésta, a fin de obtener una respuesta farmacológica equivalente. Por ejemplo, Ketoprofeno inyectable v/s Ketoprofeno oral.

De ahí el interés y la necesidad de conocer la BD de los medicamentos bajo diversas condiciones que reflejan la situación real donde el medicamento, será utilizado.

Existen dos tipos de estudios de BD, a saber:

1. BD absoluta: El ABC del fármaco administrado por vía oral es comparada con el ABC del mismo fármaco administrado por vía endovenosa, Figura 2.
2. BD relativa: El ABC del fármaco administrado por vía oral es comparada con el ABC del mismo fármaco administrado por otra vía diferente a la endovenosa, Figura 3.

"Estos estudios también permiten determinar si un producto similar alcanzará las concentraciones adecuadas para producir el mismo efecto farmacológico que el producto innovador". Figuras 2 y 3 (16, 19).

Aclaremos el concepto con el siguiente ejemplo. Si se tira Ketoprofeno en cápsula a una piscina con 100 L de agua, luego en otra piscina igual un supositorio y finalmente en otra, una cucharada de solución, observaríamos que las velocidades de disolución en el agua serán diferentes y estarán directamente relacionadas con las formas farmacéuticas. Con este ejemplo podemos visualizar en forma aproximada que las características de la forma farmacéutica tienen un efecto directo en el concepto de BD (14).

Bioequivalencia

Si al comparar formulaciones distintas de un mismo producto se estima que tienen una BD idéntica, como por ejemplo, que las gotas de paracetamol tienen una capacidad de entrega similar de la droga formulada en comprimidos, se dice entonces que las formulaciones son BE. Si dos productos son BE, o sea tienen BD similar, se asume que van a producir la misma respuesta farmacológica. Sin embargo, esto no siempre ocurre. De hecho existen factores que pueden alterar la liberación de una droga desde una forma farmacéutica y por lo tanto su posterior absorción, como son:

1. Diferencias en las características de los principios activos: las drogas empleadas suelen tener diferencias de acuerdo a su origen (fabricante) tales como el tamaño de partículas, formas de cristalización (amorfos o cristalinas) llamadas polimorfismos (20), superficie de las partículas, tipo de sustancia (sal ó éster), grados de hidratación, grados de solvatación, solubilidad, permeabilidad, etcétera.

2. Diferencias en los excipientes de la forma farmacéutica tales como diluyentes, aglutinantes, dispersantes, colorantes, saborizantes y otros.
3. Calidad del fabricante. Diferencias en los métodos de manufactura ó equipos empleados en la fabricación de las formas farmacéuticas y para el control de calidad: los medicamentos, de acuerdo a su forma farmacéutica pueden mostrar diferentes cualidades de acuerdo a su manufactura. Por ejemplo, si hay diferencias en la presión aplicada en la compresión de un comprimido, esto hará que el comprimido se disgregue en diferente forma y la droga sea más ó menos absorbible. Por estas razones los expertos de la OMS recomiendan la aplicación de las GMP (good manufacturing practice) que son un conjunto de normas entregadas por la OMS y supervisadas por las Agencias de Aprobación y Registro de Medicamentos que estandarizan todos los procesos involucrados en la elaboración de un medicamento y asegura la homogeneidad lote a lote. En Chile, la Agencia de Medicamentos es el Departamento de Control Nacional del ISP (21), organismo responsable de la aprobación y registro de los medicamentos y de la inspección sanitaria a las industrias farmacéuticas. El ISP se rige por el Código Sanitario y su propio reglamento y ha dictado normas para implementar las GMP en los laboratorios nacionales (21, 22).

Además de lo expuesto, pueden detectarse diferencia en productos similares por problemas de estabilidad química y física del principio activo y de la forma farmacéutica y porque tanto el fármaco o las formas farmacéuticas pueden alterarse en el tiempo, por el calor, la luz, la humedad y el transporte; para lo cual es importante la calidad del envase, del blister y la forma de almacenar el medicamento, el transporte, etcétera; para ello existen normas y prácticas establecidas por OMS y controladas en Chile por el ISP en los denominados "Controles de Estanterías".

Las diferencias anotadas indican que son susceptibles de encontrarse variaciones en la BD entre preparados farmacéuticos de un mismo principio activo, en iguales dosis y en formas farmacéuticas similares.

Otros factores que modifican la BD de los medicamentos son la desintegración de la forma farmacéutica, la disolución de la droga, el pH del jugo gástrico, el tipo de paciente (edad, estado fisiológico, etcétera),

el vaciamiento gástrico, consumo de alimentos que retardan la absorción, el alcohol que altera la velocidad de metabolización hepática, la administración concomitante de dos ó más fármacos (interacciones) y el efecto de las enfermedades (insuficiencia renal y hepática).

Algunos medicamentos administrados por vía oral, presentan el llamado efecto de primer paso, que es la metabolización que sufre el fármaco administrado por vía oral al pasar por el hígado antes de llegar a la circulación general. Si el principio activo es metabolizado ampliamente en el hígado (efecto de primer paso grande), la disponibilidad será baja ejemplo: propranolol y metoprolol (6).

La Bioequivalencia (BE) es una cualidad que indica que una droga contenida en dos o más formas farmacéuticas similares, de diferentes orígenes, llega a la circulación general con la misma velocidad relativa y en la misma extensión relativa. Es decir, que las curvas de BD o de concentración plasmática de la droga v/s tiempo (ABC), son superponibles, dentro de límites razonables (85% a 120%) con un margen de confianza de 90% (13, 14, 17). Para que el estudio comparativo tenga validez, debe hacerse con un patrón de comparación que se haya probado clínicamente; la Autoridad Sanitaria debe establecer dicho patrón en sus listados oficiales. Por lo general se elige al innovador del mercado debido a que posee los estudios clínicos en número y calidad que empleó para registrarse, en otras ocasiones, cuando el innovador ha desaparecido del mercado, se elige un producto similar o genérico que haya demostrado seguridad y eficacia en su uso.

El hecho de comprobar que un producto similar es BE al original, tiene especial importancia al presentarse en el arsenal terapéutico, para ofrecer al cuerpo médico, un producto de calidad que garantice eficacia y seguridad, características que hoy implícitamente se le atribuye a la copia sólo por el hecho de haber sido registrado por la Agencia de Medicamentos. Esta situación lleva a reemplazar la receta médica en la Farmacia con el argumento de que los productos similares de diferentes fuentes de producción, son iguales por tener el mismo principio activo en la misma dosis; esta aseveración es aceptada por el paciente por razones de precio, ya que en otros productos, como por ejemplo el vino, el mismo sujeto busca calidad. Esta afirmación de igualdad debe

demostrarse a través del método científico que está implícito en los estudios de BE (3, 14, 17).

La BE es especialmente importante en productos con una relación riesgo beneficio cercana o mayor a uno como son los medicamentos con estrecho margen terapéutico, es decir en aquellos productos en que la dosis terapéutica es muy cercana a la dosis tóxica. Ejemplo: teofilina, carbamazepina, gentamicina, digoxina, etcétera). También es importante en medicamentos usados en enfermedades catastróficas en que una diferencia de BD puede causar serios problemas en la recuperación de un paciente. Si se utiliza un producto que presenta mayor BD, se puede producir una sobre dosificación, con aumento de la probabilidad de presentar reacciones adversas y/o intoxicación. Si, por el contrario, se utiliza un producto de menor BD, se produce una sub dosificación, llevando a perder el control de la enfermedad (reaparición de síntomas).

De hecho, en varios países se ha establecido el requisito de BE para los productos farmacéuticos similares y sus autoridades sanitarias entregan constantemente listados de medicamentos genéricos BE intercambiables (15). Las comisiones que asesoran a la autoridad sanitaria determinan los productos que consideran como estándares ó referencia y los productos que deben realizar estudios de BE in vivo y aquellos con estudios de BE in vitro, determinan que se debe hacer con los inyectables para declararlos genéricos o como registrar productos biotecnológicos similares. De esta manera, todos los productos similares deben demostrar equivalencia terapéutica con el patrón de comparación, mediante procedimientos establecidos por la propia autoridad sanitaria (17, 18).

Por consiguiente, la BE in vivo implica la comparación de la BD de dos ó más productos, basada en la velocidad y magnitud de la absorción. Estos estudios son considerados "Estudios Clínicos de fase I" y se realizan con una muestra calculada en forma estadística de voluntarios sanos o pacientes que han firmado un consentimiento informado para participar, de acuerdo a un protocolo aprobado por una Comisión de Ética (23, 24, 25). Mientras esta cualidad no se verifique a través del estudio, los productos no podrán ser considerados BE e intercambiables, aún cuando obtengan resultados equivalentes de los ensayos tradicionales de laboratorio (uniformidad de contenidos

de principio activo, estudios de estabilidad, tiempo de desintegración, etcétera).

Sin embargo, hay medicamentos que por la alta solubilidad y penetración en los tejidos del fármaco, para probar equivalencia terapéutica no requieren de la realización de estudios clínicos de BE in vivo u otros estudios clínicos como los farmacodinámicos y clínicos controlados; en este caso, la Autoridad Sanitaria pide solamente los estudios de BE in vitro basados en el test de disolución (26, 27). Las Autoridades Sanitarias de las Agencias, basada en estudios de correlación in vitro/in vivo y/o estudios de penetración, han confeccionado listados de fármacos a los cuales no es necesario realizarles estudios de BE in vivo y basta un test de disolución a pH diferente para compararlos; estos listados se denomina fármacos de Bioexención.

Otros conceptos

La OMS y la FDA han definido muy recientemente los siguientes conceptos:

1. *Equivalentes Farmacéuticos*: Son productos que contienen la misma sustancia activa en la misma forma farmacéutica y cumplen las mismas normas y se administran por la misma vía. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en los excipientes ó el proceso de fabricación pueden dar por resultado diferencias en el modo de actuar del producto. Ejemplo: se considera que ácido acetilsalicílico 500 mg del Laboratorio A y del Laboratorio B son equivalentes farmacéuticos, por tener la misma cantidad del principio activo y ambos son comprimidos.
2. *Alternativas Farmacéuticas*: Son productos que contienen igual principio activo, pero no en la misma cantidad ó forma farmacéutica. Ejemplo: se consideran alternativa farmacéutica una cápsula de 250 mg de ampicilina con una de 500 mg de ampicilina.
3. *Equivalentes terapéuticos*: Dos productos farmacéuticos son Equivalentes Terapéuticos si son Equivalentes Farmacéuticos y, después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos, determinados por estudios apropiados

(clínicos, farmacodinámicos, de bioequivalencia, o "in vitro"). Tales productos deben estar adecuadamente rotulados y ser manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de GMP.

4. *Productos BE*: Dos productos son BE si son equivalentes farmacéuticos y su BD, después de su administración en la misma dosis molar, es semejante a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

Algunos equivalentes farmacéuticos ó alternativas farmacéuticas pueden ser equivalentes en cuanto a la magnitud de la absorción, pero no en la velocidad de este proceso y pueden considerarse BE siempre que tales diferencias en la velocidad de absorción sean:

- Intencionales (formulación Retard)
- Estén debidamente informadas.
- No sean esenciales en el logro de una concentración efectiva del fármaco en el tiempo.
- Sean consideradas médicamente insignificantes en la forma farmacéutica particular en estudio.

Agregando a la definición anterior se puede decir que:

1. Cuando un equivalente farmacéutico demuestra *in vivo* idéntico efecto terapéutico se le considera EQT.
2. Cuando una alternativa se indica para el mismo objetivo clínico ó terapéutico, se le considera Alternativa Terapéutica.

Como hemos visto, la BD de los productos farmacéuticos puede ser muy variable y el problema consiste en determinar si la variación de la absorción de los productos puede tener consecuencias terapéuticas, debido a la producción de síntomas tóxicos ó a la reducción del efecto terapéutico. Muchas veces es difícil dimensionar una diferencia terapéutica a simple vista, especialmente cuando la curva dosis-respuesta tiene un amplio rango de efectividad, es decir, cuando sólo grandes variaciones de la BD pueden llevar a respuestas terapéuticas inadecuadas, como en el caso del cloramfenicol.

Objetivos de los estudios de biodisponibilidad

En general, los objetivos de los estudios de BD pueden ser resumidos de la manera siguiente:

- I. Establecer EQT: entre diferentes formulaciones farmacéuticas, partidas de la misma formulación ó

productos comerciales diferentes del mismo principio activo.

- II. Establecer posologías. Importancia de la dosis y de la forma de administración, elección de la vía de administración y consideraciones farmacocinéticas.
- III. Estudio de interacciones. Compatibilidad con excipientes, alimentos y otros fármacos. Tratamiento de intoxicaciones debido a sobredosis. Interferencia con el metabolismo: inhibición ó potenciación.
- IV. Estudio de correlaciones "in vivo – in vitro" (28).
- V. Estudio de correlaciones entre la BD y actividad farmacológica. Dentro de los criterios mencionados por la FDA para establecer los requerimientos de BE se mencionan:
 1. Evidencia clínica que determinados productos no tienen iguales efectos terapéuticos.
 2. Evidencia de estudios de BE que indican que dos productos no lo son.
 3. Evidencia de estrecho margen terapéutico.
 4. Determinación médica que la falta de BE podría llevar a efecto adverso serio en el tratamiento ó prevención de una enfermedad.
 5. Evidencias físico-químicas: baja solubilidad en agua ó dosis muy grande para el volumen gástrico, tamaño de partícula, presencia de polimorfos, etcétera.
 6. Evidencias farmacocinéticas de absorción localizada en algún tramo particular del intestino, baja absorción del principio activo, rápido metabolismo, inestabilidad del fármaco en el tracto intestinal, cinética dosis dependiente y estrecho margen terapéutico.

Ejemplos de la clínica

La BE entrega una herramienta competitiva a los Laboratorios Farmacéuticos de Investigación. Por todo lo anteriormente expuesto, queda claro que no basta decir "somos iguales", sino que hay que demostrarlo. Esto lo podemos ejemplificar con algunos ejemplos descritos por médicos clínicos chilenos. El primer caso real ocurrido a un dermatólogo con un paciente que presentaba una onicomicosis. El recetó terbinafina por 12 semanas. En Chile existen tres productos similares de menor precio. Al utilizar uno de ellos, el tratamiento no fue efectivo luego de diez semanas de tratamiento. El médico no cambió el tratamiento, pero aconsejó el uso del producto original. A

las tres semanas el paciente había respondido a la terapia. Lo anterior demuestra que lo dicho con anterioridad deja en evidencia la necesidad de establecer BE como criterio terapéutico y como única vía para establecer la intercambiabilidad o cambio de la receta médica. El segundo caso descrito por un cardiólogo: Hombre de 64 años que presentó un infarto agudo miocárdico por lo cual fue tratado con angioplastia de un vaso coronario e implante de stent. En su tratamiento de alta y de acuerdo a las guías internacionales, se indicó clopidogrel del laboratorio innovador, entre otros fármacos, el cual, por razones de costo, sólo pudo tomar por 2 meses. Continuó su tratamiento con uno de los primeros similares de este medicamento introducidos al mercado nacional. Al cabo de unas seis semanas de terapia presentó dolor anginoso por lo cual fue hospitalizado, comprobándose trombosis del stent coronario. Cuadros similares han sido reportados en la literatura en pacientes que suspendieron el medicamento. El tercer caso del mismo cardiólogo se trata de una mujer de 58 años en tratamiento con amiodarona mal denominada genérica en nuestro medio para profilaxis de la recurrencia de fibrilación auricular. Por error continuó tomando la dosis de carga inicial 600 mg/día. Al cabo de 10 meses consulta médico en forma electiva encontrándose asintomática. La evaluación clínica y exámenes practicados no revelaron ninguna evidencia de toxicidad. Se realizó la determinación de la concentración plasmática de amiodarona que fue de 1,1 µg/ml y de desetilamiodarona: 0,7µg/ml. En este caso la inequivalencia salvó a la paciente de una intoxicación (29).

Lo importante que el médico debe entender, es que la responsabilidad de demostrar efecto terapéutico equivalente no recae en el producto innovador, sino que en el producto similar, el que debe demostrar ser al menos igual al innovador al momento de salir al mercado. En tal sentido queda claro que los estudios de BD/BE se refieren a absorción por lo que no se aplican a soluciones parenterales o soluciones acuosas (jarabes).

Regulación

Los estudios de BE se realizan en centros autorizados por la Autoridad Sanitaria y con experiencia. Su realización debe ser autorizada por el Comité de Ética (CEEC), en Chile los CEEC del Servicio de Salud que corresponda, el cual

aprueba el protocolo y el consentimiento informado. En caso que el Servicio de Salud no cuente con un CEEC el investigador y el patrocinador podrán recurrir a Comités ad hoc convocados por el Ministerio de Salud para ensayos clínicos o a un Comité independiente externo, debidamente acreditado por la autoridad de salud que corresponda. En todos los casos los Comités deben estar constituidos y funcionar en acuerdo con las normativas.

El Consentimiento Informado tiene por finalidad el asegurar que los individuos que participen en el estudio propuesto lo hagan sólo cuando éste sea compatible con sus valores, intereses y preferencias. Debe ser firmado libremente por cada sujeto participante en el estudio y adjuntado al informe final. Se deberá entregar a cada sujeto una copia del consentimiento, escrito, firmado y fechado. El formato final debe ser aprobado por el CEEC y por el patrocinador y debe ser aceptado por el investigador principal antes del comienzo del estudio.

Los estudios son cruzados, randomizados y de doble ciego y consisten en la administración de una sola dosis de cada formulación a un grupo de voluntarios sanos; a veces, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del principio activo, se requieren múltiples dosis o estudios en el equilibrio estacionario. En la actualidad se acepta que un estudio de BE correcto debe incluir entre 12 y 36 voluntarios sanos. Sin embargo, el número preciso de voluntarios necesarios en cada estudio dependerá de la variabilidad intra e interindividual que cabe esperar de cada fármaco y de la precisión estadística exigida por las indicaciones clínicas del fármaco. Si existiera un riesgo inaceptable para los voluntarios sanos, como ocurre con los fármacos antineoplásicos, el estudio de bioequivalencia debe hacerse en pacientes. El número de sujetos se calcula ateniéndonos al coeficiente de variación de los parámetros que vayamos a medir. Generalmente uno o más médicos seleccionan hasta 30 individuos, hombres y mujeres, sanos, entre 18 y 55 años de edad, de peso normal, a los que se administra el medicamento similar o la marca de referencia, en ayunas, separados por un periodo de lavado de más de 5 vidas medias. A continuación se toman muestras seriadas de sangre para medir la concentración plasmática con técnicas validadas. Luego se construye una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo. El objetivo es conocer hasta qué punto se solapan las curvas del medicamento de referencia con el que se compara el similar. Los

parámetros más importantes a considerar son el área bajo la curva (ABC), que indica el grado de absorción, la concentración máxima (C_{max}), que depende de la velocidad y del grado de absorción, y el tiempo requerido para alcanzar C_{max} (t_{max}) que depende de la rapidez de la absorción. Se acepta en general que los parámetros de biodisponibilidad del medicamento similar no deben diferir del producto de marca en más de un 20%. Para fármacos con un margen terapéutico reducido puede ser necesario considerar unos límites más estrechos (32, 33).

La situación en Chile

La situación en nuestro país es la siguiente:

1. Este tipo de estudios aun no es exigible al momento de presentar para su registro un producto farmacéutico similar o copia.
2. De acuerdo a la reglamentación vigente la calidad del medicamento es responsabilidad de fabricantes, importadores, tenedores y distribuidores; no del Estado (21). El ISP hasta el momento no posee una normativa para exigir seguridad y eficacia a todos los medicamentos similares que se registran.
3. Las normas GMP son una base fundamental para la validación de la BE, garantizando la homogeneidad entre los distintos lotes de producción. Si un laboratorio no tiene normas GMP el estudio de BE es válido solamente para ese lote en particular y no para una cadena de producción en el tiempo (22).
4. No obstante, hay hitos en el establecimiento de exigencia de BE. En la política de medicamentos decretada en 2004 30, aparecen los genéricos bioequivalentes, por resolución ministerial se publicó un listado de 43 fármacos a cuyos medicamentos se les exigirán estudios de BE 31, se publicó además la norma de EQT 32, las Guías Técnicas para los estudios de BE in vitro/in vivo 33 y el listado de 36 moléculas más que es incorporan a los estudios de EQT 34.
5. El costo de estos estudios (entre \$ 28 y 35 millones de pesos, US \$ 14.000 a 17.000) es un punto importante que no estimula al laboratorio para su realización ya que se traduciría en un precio de venta al público más alto, sacrificando el mayor argumento de marketing nacional de menor costo en Latinoamérica, es decir, se sacrifican la eficacia y seguridad por un argumento comercial (pragmatismo económico)
6. En el mismo sentido, al realizar estos estudios se impide el cambio de proveedor, ya que estos son válidos para un producto con un determinado origen, si este se cambia, el estudio se invalida.
7. Además, según la legislación, los estudios clínicos realizados por el producto original ó innovador no pueden extrapolarse a los productos similares, si éstos no tienen estudios de BE. Los estudios sólo pueden garantizar resultados con el producto con el que se realizaron.
8. En Chile sólo se realiza este tipo de estudios en centros universitarios, el único Centro certificado por el ISP es el Laboratorio IFT de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile 35.

CONCLUSIONES

A la vista de estas consideraciones cabe preguntarse si existe campo para los genéricos bioequivalentes en Chile. La respuesta es afirmativa cuando están respaldados por estudios que aseguren su calidad, seguridad y eficacia, realizados por expertos con probada experiencia y rigor científico y siempre que el 20% de la variabilidad permitida entre dos productos no afecte negativamente el control de la enfermedad. Tal es caso de algunos antibióticos orales, antiácidos, antihistamínicos, vitaminas, sedantes-hipnóticos, algunos analgésicos y algunos antiinflamatorios no esteroideos.

Con otros fármacos genéricos la evaluación debe plantearse de forma mucho más estricta, reduciendo los intervalos de confianza para aceptar la existencia de bioequivalencia entre dos formulaciones, según qué indicación clínica. Un caso concreto es el de aquellos fármacos que, administrados en dosis única o dosis múltiples, posean una cinética diferente; para probar la existencia de bioequivalencia de dos formulaciones será necesario realizar estudios en equilibrio estacionario, en ayuno y con dieta, o incluso estudios poblacionales. Cuando se sospeche de un posible fracaso terapéutico, a pesar de que el estudio de BE indique lo contrario, serán necesarios otros estudios de eficacia terapéutica, en pacientes que sufran la enfermedad para la que está indicada la formulación del fármaco en cuestión.

Una última consideración. ¿Quién decide una sustitución de un producto por otro, el farmacéutico o el médico? Ahora que la Autoridad Sanitaria aprueba normativas que aceptan los estudios de BE in vitro e in vivo, permitirá el intercambio de preparados farmacéuticos, el médico debe estar consciente de que el responsable de lo que ocurra con su paciente es él. Por tanto, deberá conocer con exactitud las consecuencias de diferencias en bioequivalencia, e identificar a pacientes y fármacos de riesgo. Y deberá también adoptar una actitud más activa en la prescripción. El farmacéutico podrá sustituir un producto por otro cuando la Autoridad Sanitaria emita listados de genéricos intercambiables, si el paciente o el médico así lo requiera.

REFERENCIAS

1. *Uso de medicamentos esenciales. Octavo Informe del Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos 882. Ginebra 1998.*
2. C. Boyd Granberg, "Orientación". En *Rémington Farmacia 17a Edición (1)*, Cáp. 1 al 8, pág. 18 – 103. Editorial Médica Panamericana. 1985.
3. Morgado C, González X, Chávez P, Programa de farmacovigilancia en Chile, *Cuad Med Soc 2007*; 47 (4): 258-63.
4. *Declaración relativa al Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública. Ginebra, Organización Mundial del Comercio, 2001.* (http://www.wto.org/spanish/thewto_s/minist_s/min01_s/mindecl_trips_s.htm)
5. Wendy H. Schacht & John R. Thomas. The "Hatch – Waxman" Act: Selected Patent – Related Issues. April 1, 2002 (CRS Report Congress).
6. Joseph – Eladi Baños Doz & Magi Farré Albaldejo. Bases científicas de la utilización de medicamentos en *Principios de Farmacología Clínica*, Ed. Masson S.A. Barcelona, España. 2005, capítulo 1, páginas 15 – 30.
7. Saavedra, I.; "Conceptos de farmacodinamia y farmacocinética en la perspectiva clínica". En, Rosselot, E. & Biagini, L. (Eds.) *Farmacología Clínica en Medicina Interna. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago*, Editorial Mediterráneo, Vol. VII (1): 15-27- 1987.
8. Schellens, JHM et al. The Dutch model for clinical pharmacology: collaboration between physicians and pharmacists- clinical pharmacologists. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Jul.; 66(1): 146–147
9. Benet, L. Z; Kroetz, D.L. & Sheiner, LB. Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman 9a Edición (1) Me Graw-Hill Inter América* pág. 3-30. 1996.
10. Harvey, S. C. & Withrow, C. D. "Farmacocinética Básica" En *Rémington Farmacia 17a Edición (1)*, Cáp. 38, pág 1018-1046. Editorial Médica Panamericana. 1985.
11. "Prácticas de Buena Manufactura". Resolución 2088 del 6 de diciembre de 1999, Ministerio de Salud, Chile. Basado en las recomendaciones de la OMS, Informes No 32 y 33 del Comité de Expertos de OMS. Aprobado por Resolución WHA47.11, del 10 de mayo de 1994. Asamblea Mundial de la Salud.
12. Erskine C. R. "Seguridad y Control de Calidad". En *Rémington Farmacia 17a Edición (2)*, Cáp. 83. Editorial Médica Panamericana. 1985.
13. Iván Saavedra S., Adiel Saldaña V. Cristián Ruminot L. "Medicamentos Genéricos". *Cuadernos Médicos Sociales.* 2006. 46 (3): 205 – 211.
14. Disanto A. R. "Pruebas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia". En *Rémington Farmacia, 17a Edición (2)*, Cáp. 77. Editorial Médica Panamericana. 1985.
15. "Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability", WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty Four Report (WHO Technical Report Series, NQ 863), Genova, 1996.
16. Varela, N.; Sasso, J.; Moreno, I.; Cáceres, D.; Saavedra, I.; Quiñones, L. Estudio de la Biodisponibilidad Absoluta de una Presentación Oral de A 500 mg de Amoxicilina (Amoral®). XVIII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Farmacología y XXX Congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile. 12 al 16 de Octubre de 2008. Coquimbo. Chile. *Rev. Farmacol. Chile* (2008) 1 (1):177.
17. Code of Federal Regulations. Título 21, part. 320. "Bioavailability and bioequivalence Requirements" Washington, 1999.
18. Guidance for industry. "BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products, General Considerations" Draft Guidance, US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1999.
19. Saavedra I., Tamayo E., Gamboa A., Sasso J., Varela N., Moreno I., Marchant D., Cáceres D., Quiñones L. Relative bioavailability study for an oral formulation of Topiramato using a validated ULPC-MS/MS Method. Accepted to *Int. J. Clin. Pharmacol. Therapy*, 2009.
20. Garland María Teresa, Poliformismo farmacéutico. *Cuad Med Soc 2007*; 47 (3): 191-99.

21. *Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de uso Médico y Cosméticos.* DS 1876/95. Ministerio de Salud, Chile 1995.
22. Resolución 2088 del 6 de Diciembre del 1999, del Ministerio de Salud que aprobó las "Prácticas de Buena Manufactura", recomendadas por la OMS, contenidas en los Informes N°32 y 33 del Comité de Expertos de la OMS, aprobadas por Resolución WHA.47.11 del 10 de Mayo de 1994, de la Asamblea Mundial de la Salud y Resolución N°8209 del 28 de Diciembre de 1999 que aprueba la "Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos", Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud, Chile, 1999.
23. *Handbook Good Laboratory Practice (GLP), Quality Practices for Regulated non Clinical Research and Development, UNDP/World Bank/WHO, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases TDR.* www.who.int/tdr/publications/publications/glp-handbook.htm.
24. *Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos, hecha por la Asociación Médica Mundial en la Asamblea del Helsinki, Finlandia, 1964.* En *Ética Médica Normas y Documentos.* Colegio Médico de Chile AG. Graphos Comunicaciones Ltda. 1986:91-95.
25. Resolución Exenta 952 del 4 de junio de 2001 del Ministerio de Salud que aprueba la Norma General número 57 sobre Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos, que se contiene en el documento titulado Regulación de Ensayos Clínicos que Utilizan Productos Farmacéuticos en Seres Humanos.
26. *Guidance for industry. "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Form"* US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1998.
27. Dressman J, Amidon G, Reppas C., Shah V. *Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms.* *Pharmaceutical Research*, Vol 15, 1998.
28. U.S. Pharmacopeia/National Formulary, USP23/NF 18, Fifth Suppl. 1088 "In vitro and in vivo Evaluation of Dosage Forms" 1090 "In vivo Bioequivalence Guidance" USA, 1995.
29. Ortiz, M.; Saavedra, I.; Quiñones, L.; Sasso, J. *Importancia Clínica de los estudios de Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Bioexención e intercambiabilidad de Medicamentos. Simposio 3 "Bioequivalencia" XXXI Congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile, 22 al 25 de octubre de 2009, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.* *Rev. Farmacol. Chile* (2009) 2 (1):29.
30. *Política Nacional de medicamentos en la Reforma de la salud Res. Ex N°515 de 02 Abril de 2004.*
31. *Lista de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios in vivo o in vitro.* Res. Ex. 726 de 2005.
32. *Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.* Resol. Exenta N° 727/05, publicada en el diario oficial de 29.11.05. 2005.
33. *Establece Guías Técnicas para la realización de los estudios de BE de productos farmacéuticos, monodrogas de liberación convencional y formularios para la presentación de antecedentes requeridos para la realización de dichos estudios.* Res Ex 4886 de 2008.
34. *Modifica Res. 726/05, que determina las listas de p. a. contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer EQT mediante estudios "in vivo" o "in vitro",* Res Ex 934/2008.
35. *Laboratorio de investigaciones farmacológicas y toxicológicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile,* ift@med.uchile.cl