



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera de Farmacia**

Aportes a la formulación magistral

N° 269

Liliana Antrilli

Tutor: Viviana Rocca - Ricardo Bolaños

Departamento de Investigaciones
Junio 2008

A mi papá, Alfredo, que fue un pilar fundamental en mi vida...

Agradecimientos:

A mis hijos, Agustina, Nacho, Lucas y Sol, por acompañarme y comprender mis faltas de tiempo.

A mi marido, Luis, por permitirme siempre tener mi espacio.

A mis amigos, Virginia, Ariel, Diana, Daniel, Estanislao y Rachella por alentarme y disfrutar sinceramente de mis logros.

A mis directores de tesina, Dra. Viviana Rocca y Dr. Ricardo Bolaños por su generosa ayuda e invaluable consejos.

Al Ph Dr. Gabriel Giancaspro por el valioso material que me facilitó.

A la Dra. Martha Raffo Palma por su gentil predisposición.

A mis admirados profesores de la Universidad de Belgrano, por haberme enseñado mucho más que los contenidos de cada una de las materias.

A mis compañeros, con los que compartí momentos inolvidables.

Y a todos los que me ayudaron a cumplir mi sueño.

Índice

Resumen	9
Introducción	9
Capítulo I: Formulación Magistral	10
Capítulo II: Biodisponibilidad y Bioequivalencia	20
Conclusiones	27
Aclaración de abreviaturas empleadas en el texto	28
Bibliografía consultada	28

Resumen

El presente trabajo tiene por objeto plantear el vacío legal que existe en relación con los preparados magistrales elaborados en la oficina de farmacia hospitalaria o comunitaria, frente a la normativa de bioequivalencia, vigente en nuestro país desde el año 1999, destinada a las especialidades medicinales, cuyo propósito es respaldar la intercambiabilidad entre medicamentos similares y medicamentos llamados de referencia, cuando contienen drogas de Riesgo Sanitario Significativo. Condición ésta que se establece por la gravedad de las patologías a tratar, o por las dificultades farmacotécnicas que presentan a la hora de elaborarlos.

Para determinar si existe bioequivalencia se hacen estudios in vivo a los fines de comparar las biodisponibilidades de uno y otro medicamento, para los casos particulares en los que esos principios activos sean administrados por vía oral, en comprimidos o cápsulas, dado que son éstas las formas farmacéuticas que presentan inconvenientes en relación con la problemática planteada.

En la farmacia magistral, hospitalaria o comunitaria, algunas de las drogas de ese grupo también están disponibles, pueden ser adquiridas por el farmacéutico preparador, para elaborar a partir de una orden médica, comprimidos o cápsulas.

Sin embargo, el laboratorio magistral no cuenta con los elementos necesarios para asegurar la correcta biodisponibilidad de las drogas mencionadas, poniendo este hecho al profesional farmacéutico en una clara situación de desventaja, porque por un lado, debe responder a la necesidad del paciente, portador de una receta médica, pero por el otro los controles adecuados para dicha formulación, en relación con ese aspecto exceden su capacidad técnica.

Por ser la fórmula magistral una alternativa terapéutica válida, que es reconocida como tal y elaborada en los distintos países del mundo según normas previstas en algunas farmacopeas o en tratados elaborados para tal fin, la autora intentará analizar, a partir del desarrollo de los temas presentados, la importancia de considerar a las preparaciones realizadas en la oficina de farmacia como parte integrante del espectro farmacoterapéutico actual, pero estableciendo ciertas limitaciones, cuyo reconocimiento llevará a obtener preparados eficaces y seguros.

Introducción

Los primeros intentos para la reglamentación y control de las drogas y medicamentos en nuestro país se remontan al año 1822, cuando Bernardino Rivadavia mediante un decreto, reglamentó el ejercicio de la Medicina y la Farmacia, y estableció que "...la elaboración de las medicinas en las boticas será en todo arreglada a la Farmacopea Española cuarta edición". La influencia de la cultura francesa en la formación médico-farmacéutica de aquella época, hizo que se adoptara posteriormente la Farmacopea Francesa.

Con estas palabras, la Séptima (y última) edición de la Farmacopea Argentina, en su primer volumen, hace referencia a los primeros antecedentes de esta obra.

Es en el año 1893 cuando se declara al Codex Medicamentarius de la República Argentina, de carácter obligatorio para todas las farmacias establecidas en el territorio de la Nación, que entró en vigencia cinco años después, es decir en 1898.

Así, y "en función de los continuos adelantos surgidos en las Ciencias Farmacéuticas", nuevas ediciones fueron reemplazando a las anteriores. En la Sexta Edición de la Farmacopea Nacional Argentina (al igual que en las anteriores), se define al Medicamento Magistral como "todo medicamento prescripto y preparado seguidamente para cada caso, detallando la composición cuali y cuantitativa, la forma farmacéutica, y la manera de administración".

De este modo, la "elaboración de las medicinas en las boticas", tal como figura más arriba, siempre estuvo contemplada en nuestro Libro Oficial.

En la actualidad, contamos con la Séptima Edición de la Farmacopea Argentina, y desde el año 2003, el primer volumen de esta obra (el único publicado hasta la fecha), tiene carácter oficial. Pero en él se ha omitido, dentro de las definiciones, la de medicamento magistral.

Sin embargo, las formulaciones realizadas en la oficina de farmacia continúan brindando una verdadera alternativa terapéutica frente a las especialidades medicinales, cuando el médico necesita de algún modo "personalizar" la prescripción en función del tratamiento de su paciente.

Por ello, y al asistir a los grandes avances en materia de medicamentos, es necesario también contemplar y revisar los distintos aspectos que hacen a los preparados magistrales, que, aunque difieran de las especialidades medicinales, también deben garantizar su calidad en beneficio del paciente a quien se les administre.

Así, la reglamentación y control de este tipo de preparaciones, que son de incumbencia del farmacéutico por su formación académica, y que se efectúan bajo normas definidas en los distintos países del mundo, deben ser motivo de revisión permanente.

En relación con este aspecto, se descubre la existencia de un vacío legal que se plantea cuando, al promulgarse en el año 2002 la Ley N° 25469 de especialidades medicinales de “Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico”, que permite la sustitución de los productos farmacéuticos conteniendo idéntico principio activo. Y que con el objeto de garantizar que dichos productos sean terapéuticamente equivalentes y que su eficacia y seguridad no se vean modificadas, se introduce la Normativa de Bioequivalencia (Biodisponibilidad comparada), donde se compara el medicamento “similar”, frente a otro llamado “de referencia”, estableciéndose en base al Riesgo Sanitario que representan, un listado de drogas que requieren atención especial: Para dichos principios activos deben realizarse estudios de Bioequivalencia (en el caso de ser administradas por vía oral, exceptuando a la forma farmacéutica solución).

Sin embargo, algunas de esas drogas se hallan a disposición del farmacéutico preparador, que ante el vacío legal mencionado antes, puede adquirirlas para preparar formulaciones magistrales, a pedido del médico prescriptor, pero dadas las condiciones de un laboratorio magistral, no se pueden obtener datos sobre su biodisponibilidad debido a que los ensayos para su determinación siempre se realizan in vivo.

Por ello, a pesar de que la tecnología farmacéutica aplicada en la elaboración de un preparado magistral que contenga alguno de esos principios activos, en comprimidos o cápsulas, sólo o asociado, en su dosis habitual o en otra distinta que el médico haya establecido, sea óptima, el parámetro antes mencionado, la bioequivalencia, que es un estimador de la eficacia y seguridad indispensable en estos casos especiales, representa una limitación a la hora de su preparación, aunque la fórmula magistral no requiera, por sus características particulares, demostrar bioequivalencia frente a otro medicamento.

Capítulo I. Formulación Magistral

Conceptos Básicos. Definiciones

Para describir los aspectos más relevantes de la Formulación Magistral en relación con el presente trabajo, es necesario presentar en primer término las siguientes definiciones:

- **Farmacopea o Codex Medicamentarius:**

“Libro oficial donde se prescriben los tipos de drogas y los medicamentos necesarios o útiles para el ejercicio de la Medicina y la Farmacia, en sus distintos aspectos, incluyendo el origen, la preparación, la identificación, la pureza, la valoración, la dosis y las demás condiciones que aseguren la uniformidad y calidad de sus propiedades”. (FNA VI Edición)

- **Medicamento:**

“Es toda droga o preparación efectuada con drogas que por su forma farmacéutica y dosis puede destinarse a la curación, alivio, prevención o diagnóstico de las enfermedades de los seres vivos”. (FNA VI Edición)

“Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra”. (FA VII Edición)

- **Medicamento magistral:**

“Es todo medicamento prescrito y preparado seguidamente para cada caso, detallando la composición cuali y cuantitativa, la forma farmacéutica y la manera de administración”. (FNA VI Edición)

- **Medicamento oficial:**

“Es todo medicamento de fórmula declarada, acción terapéutica comprobable, distinguido con un nombre genérico, oficial o no, y que puede prepararse en la oficina de farmacia. Para su expendio a semejanza de la especialidad farmacéutica o medicinal, deberá presentar una forma farmacéutica estable, envasarse uniformemente y sujetarse a la autorización previa de la Secretaría de Salud Pública de la Nación”. (FNA VI Edición)

- **Medicamento oficial:**

“Es todo medicamento inscripto en la Farmacopea”. (FNA VI Edición)

• Especialidad farmacéutica o medicinal:

“Es todo medicamento de fórmula declarada, acción terapéutica comprobable y forma farmacéutica estable; envasado uniformemente y distinguido con un nombre convencional. A diferencia de los otros medicamentos, no puede prepararse en la farmacia inmediatamente después de prescripto; representa una novedad o una ventaja en su acción terapéutica o en su forma de administración y su expendio está sujeto a la autorización previa de la Secretaría de Salud Pública de la Nación”(FNA VI Edición)

“Todo medicamento, designado por un nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, y por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable”. (FA VII Edición)

Conceptos relacionados

Tal como se desprende de los conceptos presentados, la característica fundamental que distingue al medicamento magistral de los demás medicamentos, se basa en el hecho de que la preparación se efectúa después de la prescripción, “seguidamente para cada caso”. Dicha característica hace de las fórmulas magistrales una alternativa farmacoterapéutica que puede ajustarse a la necesidad del paciente, una vez que el médico efectúa el diagnóstico y realiza la prescripción. Es tarea del farmacéutico entonces, por su incumbencia profesional (“...sintetizar drogas, preparar y dispensar medicamentos destinados a la curación, alivio, prevención o diagnóstico de las enfermedades de los seres vivientes”. Incumbencias del farmacéutico, Art. 5º, Resolución 1382/83 del Ministerio de Educación de la Nación) preparar en el laboratorio de la farmacia comunitaria u hospitalaria, el medicamento solicitado. Para ello deben aplicarse entonces las técnicas adecuadas, según corresponda a la forma farmacéutica requerida, con el objeto de garantizar la eficacia y seguridad de la preparación.

Por otro lado, la Farmacopea Argentina en su Séptima Edición plantea claramente sus objetivos:

“contribuir a promover la salud de la población, estableciendo normas de calidad para los productos empleados en la elaboración de medicamentos. Las normas y especificaciones contenidas en esta publicación son elemento de consulta indispensable para la autoridad sanitaria, para los elaboradores, para los profesionales de la salud, investigadores y docentes, todos ellos involucrados en el aseguramiento de la calidad que deben poseer los medicamentos para su empleo seguro por parte del paciente”. El cumplimiento de dichos objetivos debe ser el punto de partida de todas las actividades relacionadas con los medicamentos, sean éstos especialidades farmacéuticas, medicamentos oficiales, oficinales o magistrales. Y por ello la necesidad de que nuestro libro oficial incluya normas que puedan aplicarse a la elaboración de medicamentos “a pequeña escala” (magistral), para diferenciarlos de los de producción “a gran escala” (industrial), que sí cuentan en la actualidad con lo que se ha llamado Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

Dichas normas serán una guía fundamental para el farmacéutico preparador, quien a diario, por la diversidad y las características de las fórmulas que debe elaborar, debe controlar paso a paso cada una de las etapas implicadas en el proceso de preparación, teniendo en cuenta las cualidades fisicoquímicas de las drogas empleadas, su origen, las posibles incompatibilidades e interacciones, los excipientes adecuados según la forma farmacéutica, el correcto envasado, etc, como así también la observancia de las limitaciones que en el laboratorio de una farmacia se presentan a la hora de elaborar ciertas formulaciones.

Desarrollo galénico de los medicamentos

La disposición de los principios activos en las distintas formas farmacéuticas, por medio de las cuales alcanzarán las características adecuadas para su dosificación y administración, supone la realización de procesos generalmente complejos. Se necesitará entonces conocer las características fisicoquímicas de los principios activos y de los excipientes (fase de preformulación), en función de las cuales se elegirán los excipientes más adecuados para un determinado principio activo y forma farmacéutica que se desee obtener (fase de formulación).

• Fase de preformulación

Entre las características que hay que tener en cuenta en esta etapa, se destacan, entre otras, la solubilidad, velocidad de disolución, estabilidad e incompatibilidad.

• Solubilidad:

Al elaborar una forma farmacéutica líquida, si se trata de una solución, es fundamental que el principio activo y los excipientes empleados sean lo suficientemente solubles en el vehículo, porque, de no ser así,

se formarían sedimentos indeseables. Por el contrario, si se trata de una suspensión, el principio activo será insoluble en el vehículo. En el caso de preparar una forma farmacéutica sólida, la solubilidad del principio activo en el medio en el que se va a llevar a cabo la absorción (agua a distintos valores de pH) influye en su posibilidad de liberación.

• **Velocidad de disolución:**

Tiene mayor importancia cuando el principio activo se encuentra en una forma farmacéutica sólida, ya que ha de liberarse por disolución y la velocidad con que lo haga va a condicionar la velocidad de absorción.

• **Estabilidad:**

Las sustancias medicamentosas tendrán que permanecer estables, sin descomponerse o degradarse. Es fundamental, además, conocer cuánto tiempo podrán conservarse sin sufrir alteraciones y bajo qué condiciones ambientales deberán ser almacenadas. Las causas de pérdida de estabilidad, en general, son debidas a las características propias de las sustancias medicamentosas (estructura y propiedades), y a la acción de ciertos factores externos como la humedad, la temperatura, reacciones de oxidación relacionadas con la presencia de oxígeno y luz, etc.

• **Incompatibilidad:**

Se entiende por incompatibilidad los fenómenos antagónicos que pueden producirse entre los principios activos entre sí, con los coadyuvantes y/o el envasado.

• **Fase de formulación:**

El propósito de la formulación farmacéutica es bastante amplio, pero puede resumirse en los siguientes aspectos:

- Obviar su degradación por la acción de agentes externos e internos, como el jugo gastrointestinal o la acción de la luz o el calor, respectivamente.
- Proporcionar una adecuada liberación del fármaco que permita su posterior absorción.
- Facilitar la dosificación.
- Controlar el proceso de liberación del principio activo.

Las formas farmacéuticas que suelen utilizarse en preparados magistrales y/o preparados oficinales varían según las normas de los distintos países. En España, por ejemplo se preparan cremas, pomadas, soluciones, suspensiones y cápsulas, según las directrices del correspondiente Formulario Nacional*, de acuerdo a normas de elaboración y control de calidad.

Por otro lado, en Estados Unidos, se establecen distintas categorías, dentro del capítulo de Buenas Prácticas de Preparación Magistral, de la USP* (United States Pharmacopeia), según se trate de preparaciones estériles o no estériles, incluyéndose también a las preparaciones radiofarmacéuticas y las de productos veterinarios.

* Para la ampliación de este tema, se pueden consultar los capítulos correspondientes de la USP, traducidos actualmente al castellano y el Formulario Nacional de España. (ver en bibliografía consultada)

En nuestro país, se elaboran en la oficina de farmacia comprimidos, tabletas sublinguales, cápsulas, polvos, sellos, papeles, bebidas, gotas, ampollas bebibles, dentro de las formulaciones para uso interno. Todas ellas tienen período de validez limitado.

También se preparan formulaciones para uso externo, cosméticas o medicamentosas, tales como champúes, pomadas, cremas, geles, lociones, soluciones, supositorios y óvulos.

Todas ellas tienen período de validez breve.

Por otro lado la elaboración de inyectables y soluciones estériles, es más limitada, debido a que para su elaboración, estas formas farmacéuticas requieren cuidados extremos. Para ello existen normas basadas en exigencias de A.N.M.A.T.

Formas farmacéuticas de administración sólida

La mayor parte de las formas farmacéuticas que se administran por vía oral son de naturaleza sólida. Entre sus ventajas, pueden citarse:

- Gran estabilidad química, biológica y física; prácticamente cualquier principio activo puede formularse bajo esta forma.
- Este tipo de presentación facilita una dosificación exacta y, además, se puede controlar la liberación del fármaco.

Las formas farmacéuticas orales sólidas más utilizadas son los comprimidos y las cápsulas. Su fácil administración y seguridad hacen que estas formas se prefieran a otras.

Los granulados y los polvos, acondicionados en dosis unitarias en sobres o papeles, también pertenecen a este grupo; éstos se disuelven en agua y se ingieren en el momento constituyendo así soluciones extemporáneas.

Comprimidos:

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración por vía oral, aunque también pueden ser administrados por otras vías alternativas como la vaginal o subcutánea (comprimidos de implantación cutánea).

Los comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción en el tracto gastrointestinal, efectos sistémicos. No obstante, algunos deben disolverse previamente en agua, (por ejemplo los efervescentes) , permanecer en la cavidad bucal para ejercer acción local, o permitir la absorción del fármaco en la misma (comprimidos sublinguales)

Ventajas

- **Dosificación:**

Es la forma farmacéutica de administración oral con mayor precisión en la dosificación.

- **Características organolépticas:**

Se pueden enmascarar con facilidad caracteres organolépticos desagradables, incorporando correctivos a la formulación o bien utilizando técnicas de recubrimiento.

- **Administración:**

Por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración. En algunos casos, es posible su desleimiento en agua u otros líquidos, lo que facilita su aceptación e ingestión.

- **Estabilidad:**

Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan un período de validez más prolongado. Además si se toman las debidas precauciones en la formulación, no se plantean incompatibilidades entre sus componentes.

- **Liberación controlada:**

Mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, pueden controlarse en función de los objetivos terapéuticos (A nivel magistral este diseño resulta más complejo).

Desventajas

Algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma posológica ideal, debidas en ciertos casos a las características del fármaco, o cuando se trata de sustancias difícilmente humectantes o inestables a la compresión. Otros inconvenientes están relacionados más directamente con la forma farmacéutica.

- **Ingestión:**

Algunos pacientes, especialmente lactantes, ancianos, adultos en grave estado, o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido.

- **Fabricación:**

A pesar de de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimido es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.

- **Biodisponibilidad:**

Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad , ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. De hecho, al ser una forma farmacéutica compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

- **Componentes de la formulación:**

La obtención de comprimidos, con los equipos disponibles en la actualidad, requieren que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad, lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen por sí mismos todas estas propiedades, por ello es necesario el agregado de una serie de adyuvantes, conocidos como excipientes, que consisten en materiales inertes y que se clasifican según la función que cumplan en el comprimido:

- Materiales que confieren a la formulación características adecuadas para su manipulación y compresión satisfactorias, tales como el flujo y la cohesividad: diluyentes, aglutinantes, adsorbentes, deslizantes, y lubricantes
- Sustancias que otorgan al comprimido características físicas y biofarmacéuticas deseables: disgregantes, humectantes, estabilizantes, aromatizantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes. Estos excipientes facilitan la liberación del principio activo en el lugar adecuado, teniendo en cuenta las características organolépticas del principio activo.
- Excipientes utilizados para compresión directa: Son aquellos que se compactan con facilidad y se emplean cuando se adicionan y mezclan cantidades importantes de principios activos.

Confieren en general, una buena disgregación y tienen aceptables características organolépticas. Los más utilizados son los diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes.

- **Elaboración de comprimidos:**

“Por tratarse de formulaciones magistrales, la cantidad de comprimidos elaborados debe estar amparada por las recetas respectivas que el médico prescriba, las que validarán dicha cantidad”

El proceso de compresión se lleva a cabo en máquinas de comprimir, que constan de punzones, matriz y sistema de distribución del polvo o granulado, o sistema de alimentación, constituido por una tolva. Pueden ser rotativas o excéntricas según sean de tolva fija o móvil, respectivamente.

Las compresoras que se emplean en la farmacia oficial deben ser del tipo excéntrico, con uno o dos punzones. Las de tipo rotativas son aptas únicamente para uso industrial.

Los métodos de obtención de comprimidos, según la tecnología aplicada, se denominan:

- **Compresión directa de un polvo:** consiste en la compresión de fármacos pulverulentos o de mezclas de éstos con coadyuvantes; sin tratamiento previo. Las propiedades que hacen posible la aplicación de este método están relacionadas con el sistema de cristalización que adopta la sustancia, lo que condiciona su capacidad de deformación plástica y engarzamiento entre las partículas. A este método se oponen la escasa fuerza de unión o ligazón entre las partículas, que lleva a la obtención de comprimidos poco resistentes y la escasa o mala capacidad de fluencia del polvo del que se parte. Las operaciones previas aplicadas a la compresión directa consisten en la pulverización y el mezclado.
- **Compresión de un granulado:** La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Puede efectuarse por vía seca o húmeda, según se adicione o no un disolvente. Dicho granulado debe contener en cada gránulo todos los componentes de la mezcla.

Una vez obtenido, hay que añadir el lubricante para mejorar la fluidez y evitar la adherencia, para proceder luego a la compresión.

Con este proceso se mejoran las propiedades de flujo, la compresión, la higroscopicidad, y además se favorece la expulsión del aire interpuesto al ser comprimido.

- **Controles:**

Los controles que se realizan en los comprimidos son los relacionados con las características posológicas, mecánicas y biofarmacéuticas.

- **Características posológicas:**

Son las relativas a la uniformidad de peso, y a la uniformidad de contenido. Es de destacar que la uniformidad de peso no siempre supone una uniformidad en el contenido del principio activo, en especial cuando este último representa una parte minoritaria de la formulación.

Los requerimientos de las Farmacopeas sobre la variación de peso se especifican como porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Y se establecen claramente los límites de tolerancia.

- **Características mecánicas:**

Son las referentes a la resistencia mecánica y a la dureza.

Para investigar su resistencia mecánica se efectúa la prueba de friabilidad, donde se evalúa la pérdida de peso frente a la abrasión y presión ejercidas sobre el comprimido, sometidos a una rotación durante un tiempo determinado.

Para determinar la dureza, se calcula la fuerza que debe aplicarse para romper un comprimido, relacionándolo con su peso.

Ambos ensayos se llevan a cabo con aparatos especiales diseñados para tal fin.

- **Características biofarmacéuticas:**

Son las referentes a los ensayos de disgregación y disolución.

- **Ensayo de disgregación:**

La liberación efectiva del principio activo requiere de una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos, dependiendo de la vía de administración a la que se destine.

Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco y en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada. De ahí la importancia de analizar este tema con mayor profundidad.

De forma general, la disgregación de un comprimido incluye varias etapas, tales como la humectación del mismo, la penetración del disolvente en el espacio poroso, la adsorción de agua e hinchamiento del disgregante, y la posterior ruptura del comprimido en gránulos, producto del hinchamiento.

El tiempo de disgregación de un comprimido está controlado por un conjunto de factores experimentales independientes que incluyen el tipo de aglutinante, de lubricante, el tipo y cantidad de disgregante y la fuerza utilizada en el proceso de compresión.

La capacidad de disgregación se determina por métodos in vitro, y la Farmacopea indica cómo debe efectuarse el ensayo, que consiste básicamente en medir el tiempo que transcurre desde que una vez sometido a tal ensayo se transforma en una masa blanda sin restos duros palpables.

- **Ensayo de disolución:**

Se ha demostrado que el mismo principio activo, incorporado a comprimidos formulados de diferente forma, y que cumplen todos ellos con los requerimientos de disgregación establecidos, no siempre presenta la misma actividad terapéutica. Ello pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios sobre la velocidad de disolución del principio activo, proceso condicionante de su absorción.

En la Farmacopea figuran los métodos que se emplean para realizar estos ensayos y los criterios de aceptación.

Aunque los ensayos de disolución son de gran importancia en el control de comprimidos que contienen fármacos muy poco solubles, es preciso señalar, que por sí solos no constituyen una medida de la biodisponibilidad, que debe ser evaluada siempre in vivo.

Cápsulas:

Son formas farmacéuticas sólidas, destinadas generalmente a la administración oral. Están constituidas por un receptáculo o cubierta de gelatina hidratada de forma y capacidad variables, que contiene en su interior una determinada cantidad de fármaco y de excipientes.

Pueden ser rígidas o blandas; las primeras constan de dos elementos independientes, de forma cilíndrica. Uno es el cuerpo, más alargado, en cuyo interior se encuentra la sustancia de relleno, generalmente en forma sólida. El otro receptáculo, más corto y de mayor diámetro, es la tapa que cierra la cápsula.

Las cápsulas de gelatina blanda están constituidas por una sola pieza o receptáculo que se forma, rellena y se cierra en una sola operación. En su interior se encuentra el principio activo en forma de soluciones oleosas, suspensiones o pastas.

Los materiales utilizados en la fabricación de ambos tipos de cápsulas son similares e incluyen la preparación de una solución de gelatina en agua desmineralizada, a la que se añade glicerol u otro plastificante, si la cápsula es elástica. Además, dependiendo de su aplicación pueden añadirse colorantes, conservantes u otros coadyuvantes.

A nivel de farmacia magistral se elaboran solamente cápsulas gelatinosas rígidas, debido a que la tecnología que debe aplicarse para preparar cápsulas blandas no es compatible con el laboratorio de la farmacia.

Para la elaboración de cápsulas rígidas, se procede a seleccionar el tamaño de cápsula, y posteriormente se llenan, utilizándose para ello capsuleros, que pueden ser manuales o semiautomáticos. Los automáticos son de uso industrial.

En la actualidad se comercializan distintos tamaños de receptáculos, desde el 000 hasta el 5, con sus respectivos volúmenes, a saber:

NUMERO	000	00	0	1	2	3	4	5
VOLUMEN (ml)	1,36	0,95	0,67	0,48	0.37	0.27	0.20	0.23

Para determinar el tamaño de la cápsula que se debe utilizar en cada caso, hay que conocer el volumen ocupado por la mezcla que se va a encapsular, se densidad aparente y el peso de la misma que se pretende incorporar a la cápsula. Cuando el volumen ocupado por la cantidad de la mezcla que se va a encapsular no se corresponde exactamente con los volúmenes de las cápsulas disponibles en el mercado, se recurre a la adición de diluyente.

Para ello existen monogramas que ayudan a la selección del tamaño de la cápsula y, en el caso de ser necesario, a la determinación del volumen de excipiente que se necesita para llenarla.

Los parámetros que se incluyen en dichos monogramas son: el tipo de cápsula a utilizar (Nº 0, 00, etc.), los volúmenes expresados en ml, y el número de cápsulas a preparar.

La simplicidad en la formulación de esta forma farmacéutica, permite su producción a pequeña escala, es decir en la oficina de farmacia.

- **Controles:**

Las cápsulas deben contener una cantidad determinada y uniforme de principios activos, estables y biodisponibles en esta forma. Entre los ensayos a los que deben someterse las cápsulas existen los de uniformidad de peso y contenido, disgregación y disolución. Además son de suma importancia el perfecto cerrado y su limpieza.

- **Ensayo de uniformidad de peso:**

Este ensayo constituye una forma simple de estimar el contenido de principio activo en la cápsula, para lo cual se asume que el principio activo se halla homogéneamente dispersado en el material empleado para el llenado de la misma. Se pesan en forma individual un determinado número de cápsulas llenas y vacías y por diferencia, puede calcularse el peso del material de relleno.

Las distintas Farmacopeas establecen los límites de variabilidad permitidos.

- **Ensayo de uniformidad de contenido de principio activo:**

Con el objeto de establecer la óptima calidad y seguridad del medicamento preparado, el contenido en principio activo de cada unidad posológica debe coincidir con el especificado.

La mayoría de las Farmacopeas no establecen límites diferentes a los del peso, y para evaluar el contenido de principio activo debería emplearse un espectrofotómetro con el cual, conociendo la longitud de onda a la que absorbe dicha sustancia, y haciendo los cálculos correspondientes, puede determinarse la cantidad presente en una muestra del preparado. Este ensayo, por sus características y el equipamiento que requiere no es aplicable al laboratorio de la farmacia magistral.

- **Ensayo de disgregación:**

Este ensayo tiene como objetivo dar una orientación sobre el tiempo que necesita la cubierta gelatinosa para liberar su contenido dentro del estómago. Las condiciones que se utilizan en el ensayo intentan simular las que se dan in vivo.

Existen ensayos oficiales para realizar este estudio, donde se especifican la temperatura del medio a emplear, su composición, que puede ser agua, una solución ácida o incluso Pepsina, el tamaño de la muestra y el límite de tiempo para el punto final. Estas condiciones varían según la Farmacopea de la que se trate.

- **Ensayo de disolución:**

El ensayo de disgregación constituyó el primer intento de hacer una predicción in vitro de la biodisponibilidad de los principios activos incorporados en las cápsulas y, en la actualidad, se acompaña del ensayo de disolución, que establece la velocidad a la cual se disuelve el principio activo.

Si bien este ensayo es básicamente el mismo que se realiza para comprimidos, los dispositivos que se emplean plantean, debido a que la gelatina puede alterar algunas de sus estructuras cuando se adhieren, algunos problemas. Por ello se les efectúan a dichos dispositivos ciertas modificaciones.

Nota :Como no es el objetivo de este trabajo analizar cada método en profundidad, el lector que desee obtener más información puede consultar bibliografía vinculada con la tecnología farmacéutica.

Conclusiones de los ensayos que se realizan a las formas farmacéuticas de administración sólida

Por ser los comprimidos y las cápsulas los más utilizados dentro de este tipo de formas farmacéuticas, el análisis de los ensayos a los que deben ser sometidos con el objeto de garantizar que se cumpla el fin primordial del medicamento, es decir que a partir de su calidad y eficacia logre el objetivo terapéutico para el cual fue prescripto, nos lleva a reflexionar sobre algunos aspectos que pueden plantearse en el laboratorio magistral, ya sea que se trate del laboratorio de una farmacia comunitaria u hospitalaria.

La importancia del ensayo de disgregación radica en la posibilidad de determinar que si ésta no es la adecuada, la disolución y la absorción del fármaco se verán limitadas y con ello la respuesta terapéutica no será la esperada.

Como se explicó antes, este ensayo representó el primer intento de predecir in vitro la biodisponibilidad de los principios activos contenidos en la formulación de cápsulas y comprimidos. Pero ante la evidencia de que más allá de contener el mismo principio activo, los comprimidos que son formulados de distintas formas, no siempre presentan idéntica actividad terapéutica, aunque cumplan con las pautas de disgregación requeridas, surgió la necesidad de realizar también los test de disolución.

Si bien el laboratorio magistral no siempre cuenta con los elementos necesarios para llevar a cabo estos ensayos, los Colegios de Farmacéuticos trabajan y elaboran normas que contribuyen a guiar la tarea del farmacéutico preparador e incluso proponen el envío de muestras para ser analizadas en sus laboratorios de Control de Calidad, con el objeto de mejorar permanentemente la calidad de los preparados.

Pero, por otro lado, cuando se trata de principios activos que presentan la característica de ser muy poco solubles, dichos ensayos no constituyen por sí solos una medida de la biodisponibilidad, que debe ser entonces estudiada in vivo. Situación ésta que sí escapa a las posibilidades de todo laboratorio magistral.

Factores que pueden afectar la Biodisponibilidad de un Producto Farmacéutico

Se consideran dos tipos de factores, los farmacéuticos y los relacionados con el procedimiento de manufactura.

- Factores farmacéuticos
- Principios activos que presentan problemas de solubilidad.
- Tamaño de partícula: cuánto más pequeña sea, más rápido se disuelve.
- Estructuras cristalinas: las formas amorfas generalmente se disuelven más rápido.
- Excipientes de la formulación: diluyentes, productos para ligar, humectantes.
- Origen de las materias primas.
- Procedimiento de Manufactura
- Métodos de granulación
- Fuerza de compresión
- Equipo de manufactura
- Sitio de manufactura
- Tamaño de la horneada/ lote

Aspectos Legales vinculados con la elaboración de Preparados Magistrales

- Ley 17.565 /67, de la Actividad Farmacéutica

Artículo 1º: "La preparación de recetas y despacho y venta al público de drogas, medicamentos y especialidades farmacéuticas en todo el territorio de la Nación, solamente podrá ser efectuada en las farmacias..."

Artículo 25º: "Ningún profesional farmacéutico podrá ser director técnico de más de una farmacia, estando obligado a la atención personal y efectiva del establecimiento y a vigilar la preparación y expendio de medicamentos..."

Artículo 29º: "El farmacéutico es personalmente responsable de la pureza y origen de los productos que despache o emplee en sus preparaciones..."

Artículo 30º: "El director técnico debe ajustarse en la preparación y expendio de los productos medicinales a los recetados por el médico y a lo establecido en la Farmacopea Nacional, salvo, en este último caso, indicación médica en otro sentido..."

- Reglamentación de la Ley 17.565. Decreto N° 7.123. Año 1968

Artículo 7º: “En los rótulos de botellas, frascos, paquetes, cajas, etc., con que se despachen al público fórmulas magistrales, deberá figurar el nombre, apellido y título del director técnico de la farmacia; debiéndose hacer el despacho a nombre de éste, con indicación del domicilio de la farmacia, número de orden que le correspondiere en el libro recetario, nombre del facultativo y transcripción completa de la fórmula prescripta.”

Artículo 9º: En lo referente al expendio de medicamentos, según lo establezca la legislación vigente o determine la autoridad sanitaria, sean de expendio legalmente restringido o de expendio bajo receta archivada, contempla el procedimiento que debe seguir el Director Técnico y/ o farmacéutico auxiliar con las fórmulas magistrales que despache.

Artículo 25º: “...el director técnico de la farmacia está obligado a:

- a) practicar los ensayos y comprobaciones destinados a determinar la pureza de las drogas, productos químicos y preparaciones oficiales que se utilicen en la farmacia bajo su dirección y a eliminar los que no reúnan esa condición.
- b) preparar fórmulas magistrales (...)

Artículo 30º: “En la preparación de recetas que prescriban productos de origen orgánico los directores técnicos de las farmacias deberán, a requerimiento de la Secretaría de Estado de Salud Pública, declarar el método de preparación que utilizan y serán responsables de la composición y actividad de los mismos.

Les está prohibido a los directores técnicos de las farmacias:

- a) despachar recetas magistrales que no estén en condiciones científicas y técnicas de preparar;
- b) tener en existencia fórmulas magistrales previamente confeccionadas;
- c) desarrollar en escala industrial la fabricación de especialidades medicinales y cosméticas.”

Artículo 38: “... las drogas de uso farmacéutico deben ajustarse en cuanto a su calidad a las normas de la Farmacopea Argentina. Cuando se trate de una droga no codificada en ésta, deberá ajustarse a la Farmacopea de origen y, si se tratara de una nueva droga deberá estar previamente autorizado su peso y comercialización por la Secretaría de Estado de Salud Pública.”

- Ley 16463 de Medicamentos -Decreto Reglamentario 9763/64

Artículo 10º: “El Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública redactará, publicará y revisará periódicamente el Formulario Terapéutico Nacional, el que contendrá la recopilación de fórmulas magistrales de uso frecuente y de acción farmacológica y utilidad terapéutica reconocidas.”

Nota: Este artículo nunca se aplicó.

- Decreto N° 1691/06 de la provincia de Buenos Aires

El Gobierno Provincial, a través de su Departamento de Salud prohibió en el ámbito de la Provincia de Buenos Aires la fabricación, manipulación, comercialización, prescripción y uso de medicamentos industrializados o preparados magistrales conteniendo sustancias ansiolíticas y anorexígenas, asociadas con sustancias simpaticolíticas o parasimpaticolíticas, como así también con sustancias diuréticas, hormonas, extractos hormonales, y laxantes.

- Resolución N° 1382/83, del Ministerio de Cultura y Educación de la Nación, de las Incumbencias Profesionales correspondientes al título de Farmacéutico:

“A los efectos de la actividad profesional del farmacéutico, su capacitación lo habilitará para...5) sintetizar drogas, preparar y dispensar medicamentos destinados a la curación, alivio, prevención o diagnóstico de las enfermedades de los seres vivos.”

- Disposición ANMAT N° 2310 / 02

Por la que se aprueba el documento “Control de las Concentraciones de Estupefacientes, Sustancias Psicotrópicas, en Formulaciones Magistrales y Especialidades Farmacéuticas”. Resolución GMC N° 57/00

- Disposición ANMAT N° 2311/ 02

Por la que se aprueba el documento “Reglamento Técnico sobre las Asociaciones de Drogas que contienen Anorexígenos en Medicamentos y Preparaciones Magistrales”. Resolución GMC N° 39/99

- Actuación de los Colegios de Farmacéuticos en relación con los Preparados Magistrales

Programa de Buenas Prácticas de Preparación en Farmacia (BPPF) del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires:

Documento que contempla las normativas específicas para el trabajo en el laboratorio de preparaciones de las farmacias comunitarias y hospitalarias.

Tratado de Buenas Prácticas de Elaboración en Preparados Magistrales y Oficinales (BPEM), del Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal:

Documento elaborado con el objetivo de “fijar pautas concretas para garantizar la calidad de la Receta Magistral y asegurar la correcta preparación del Medicamento Magistral u Oficinal, mediante el cumplimiento estricto de Buenas Prácticas de elaboración en Farmacia magistral y Oficinal” (COFyBCF, Sección Farmacéuticos, Comisión BPEM).

Nota: Ambos programas, que cuentan con Comisiones de Trabajo específicas, no tienen aún carácter oficial.

- Subcomité IRAM-COFyBCF sobre Buenas Prácticas Farmacéuticas

“El comité IRAM-COFyBCF tiene como visión generar normas de aplicación voluntaria en el ámbito de la farmacia comunitaria y hospitalaria que aseguren la calidad de los servicios y prestaciones farmacéuticas. La norma permite ordenar, organizar, documentar y hacer eficiente y efectivo el trabajo en una farmacia...

... Actualmente el Comité está estudiando la Norma 9800-3 sobre Buenas Prácticas de Elaboración de Preparados.” (COFyBCF, Sección Farmacéuticos, Comisión BPEM).

Situación actual de las Fórmulas Magistrales en nuestro país

En la actualidad, en las oficinas de farmacia, pueden elaborarse fórmulas magistrales a partir de una receta médica, con las limitaciones que las normativas vigentes imponen, empleando materias primas adquiridas en droguerías que garanticen la pureza y calidad de las mismas, con sus respectivos Certificados de Origen y Protocolos de Análisis.

El estudio de dichas normativas muestra que la última revisión efectuada en relación con las preparaciones magistrales, se limitó a las formulaciones conteniendo sustancias ansiolíticas, anorexígenas, sus asociaciones entre sí o con otras sustancias medicamentosas, y el control de las concentraciones de estupefacientes y psicotrópicos.

Pero, en respuesta a los importantes avances en materia de medicamentos, y los ensayos a los que son sometidos para garantizar su actividad terapéutica, su eficacia y seguridad, como así también los recursos existentes para contribuir a disminuir o evitar los efectos adversos, debe admitirse la importancia de considerar las limitaciones a las que una preparación magistral puede enfrentarse cuando los principios activos que deben emplearse en su elaboración, pertenezcan al grupo de aquellas sustancias que se ha definido desde hace ya algunos años, como de Riesgo Sanitario Significativo o Alto, ya sea por sus propiedades fisicoquímicas desfavorables, que determinan dificultades en la fase de preformulación y van a influir en los parámetros biofarmacéuticos; porque presentan ventana terapéutica estrecha, y por lo tanto margen de seguridad estrecho, o porque son indicados para condiciones graves que requieren respuesta terapéutica definida.

Al hablar de los controles a comprimidos y cápsulas, se hizo especial alusión a la biodisponibilidad y a las situaciones que requieren su demostración in vivo. Y se describieron también qué factores, ya sean farmacéuticos o vinculados con la manufactura del preparado, pueden intervenir en su alteración.

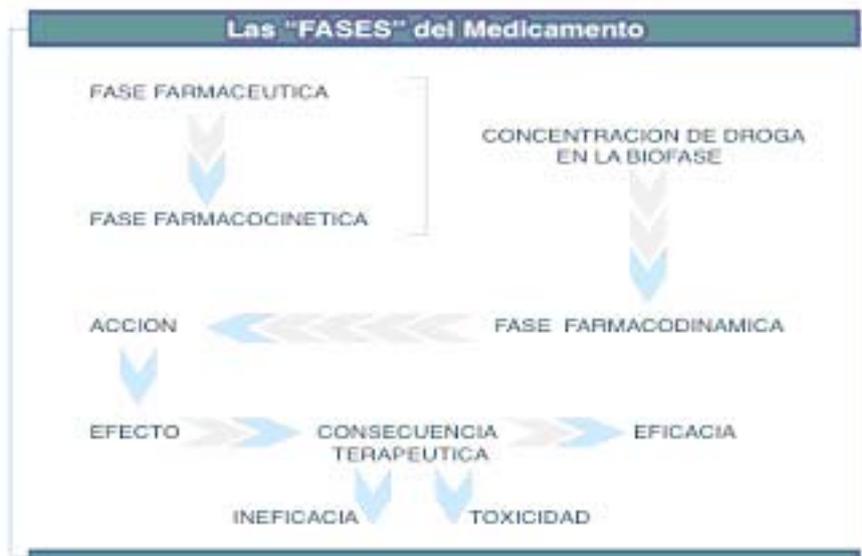
De ahí la importancia de reconocer desde nuestra actividad profesional, la necesidad de resolver el vacío legal en relación con las preparaciones magistrales de comprimidos y cápsulas que pudieran contener las sustancias antes mencionadas, solicitando para ello a las autoridades correspondientes, el análisis de esta situación para regular y establecer los criterios a los que deban ajustarse todos los involucrados en la provisión de tales drogas, su prescripción y posterior elaboración.

El capítulo siguiente está dedicado al estudio de la Biodisponibilidad y al de un concepto relativamente nuevo que se origina a partir de él: la Bioequivalencia. También a la descripción de las drogas de características peculiares, de Riesgo Sanitario Alto o Significativo, que se mencionaron más arriba.

Capítulo II. Biodisponibilidad y Bioequivalencia

Conceptos Básicos. Definiciones

Para establecer los conceptos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y su aplicación práctica, es necesario describir en primer término las fases del medicamento:



La fase farmacéutica incluye todos los procesos involucrados en la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica.

Así, para formas de dosificación sólida se suceden los siguientes pasos:



La fase farmacocinética comienza con la absorción del principio activo, liberado desde la forma farmacéutica, su distribución, biotransformación y posterior eliminación.

Ambas etapas son determinantes de la concentración de la droga en la biofase, que conduce a la fase farmacodinámica, en la que aparece un cambio funcional (Acción), que se puede objetivar (Efecto), y que implicará una "consecuencia terapéutica" traducida en la Eficacia, Ineficacia o Toxicidad del medicamento administrado.

- **Biodisponibilidad:**

Es la velocidad y cantidad con que un principio activo, liberado desde la forma farmacéutica, alcanza la biofase (sitio de acción).

Debido a que no se puede medir la concentración de droga en el sitio de acción, y como existe, en general, una relación directa entre la concentración sanguínea y la concentración en el sitio de acción, la biodisponibilidad se evalúa a partir de datos de concentración en sangre.

Para la OMS, "la biodisponibilidad es la cantidad y velocidad con las que el principio activo, liberado desde una forma farmacéutica, alcanza la circulación mayor o sistémica, determinadas mediante la curva concentración (cc) en función del tiempo (t)". Se enuncian de este modo criterios farmacocinéticos.

- **Bioequivalencia:**

Es la comparación entre las biodisponibilidades de una especialidad medicinal o producto test y una especialidad medicinal de comparación o producto de referencia.

Para ser bioequivalente con el producto de referencia, el medicamento en estudio debe demostrar que sus parámetros farmacocinéticos (AUC, C_{\max} , T_{\max}), se encuentran dentro del intervalo de confianza 90% (80% - 125%) de los parámetros del producto tomado como referencia.

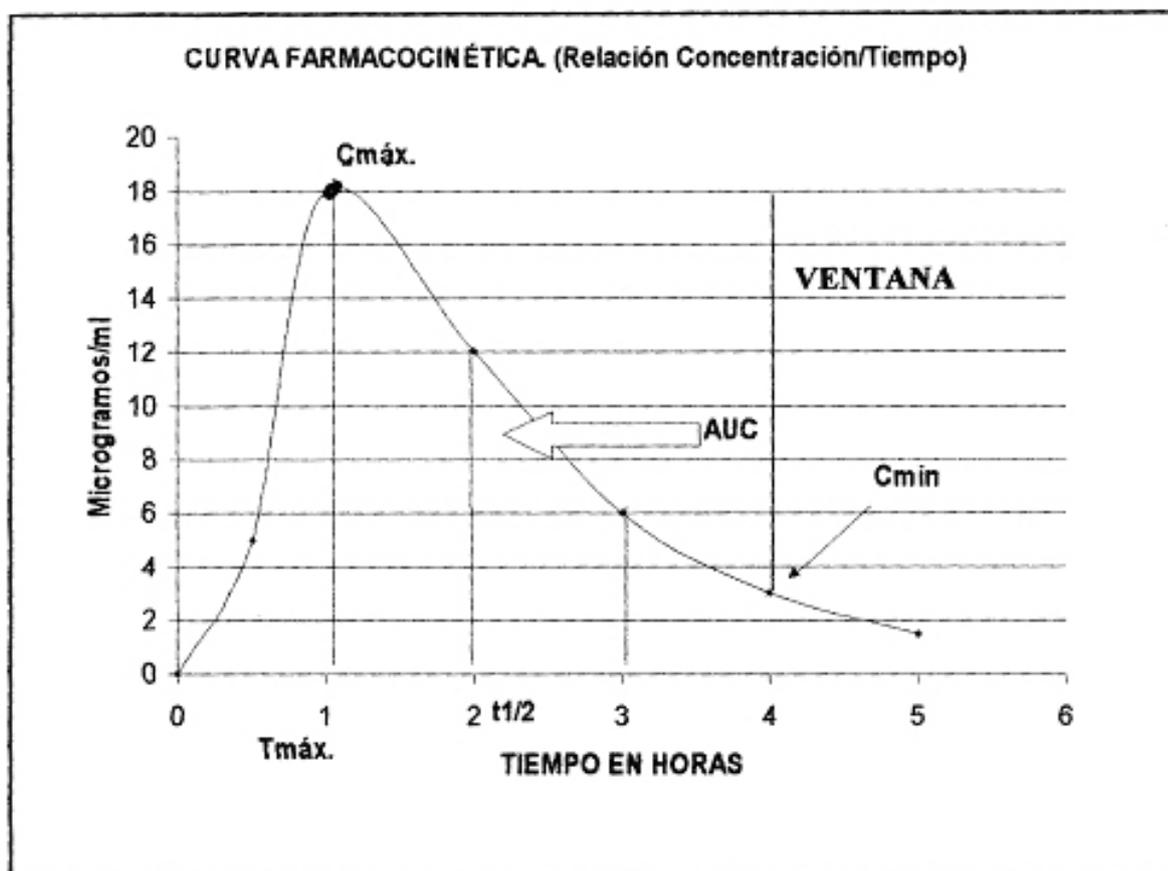
Dado que se trata de principios activos de eficacia y seguridad demostradas, y que similares concentraciones plasmáticas determinarán similares concentraciones en la biofase, se asume que si son bioequivalentes sus perfiles de eficacia y seguridad serán similares.

Para la OMS, "dos especialidades medicinales son bioequivalentes cuando siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, sus biodisponibilidades después de la administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos".

Aspectos Farmacocinéticos

• Curva farmacocinética

Para establecer la bioequivalencia entre dos productos se emplea el gráfico que relaciona los parámetros farmacocinéticos concentración (cc) en función del tiempo (t).



Donde:

C_{\max} = Concentración Plasmática Máxima

Es un indicador de velocidad (Equilibrio entre velocidad de entrada y de salida = exposición puntual a la droga)

AUC = Área bajo la curva

Es un indicador de cantidad.

Ventana Terapéutica, definida por la relación entre:

$C_{c \text{ máx no tóxica}}$

$C_{c \text{ mín efectiva}}$

T_{\max} = Tiempo necesario para alcanzar C_{\max}

Es el tiempo empleado para alcanzar el pico máximo de concentración.

Por lo tanto,

$$\text{Bioequivalencia} = \frac{\text{AUC test}}{\text{AUC referencia}} \hat{t}' \quad \text{Cantidad}$$

$$\text{y} \quad = \frac{\text{Cmáx test}}{\text{Cmáx referencia}} \hat{t}' \quad \text{Velocidad}$$

Conceptos relacionados. Definiciones

- **Equivalente farmacéutico:**

Para la OMS (1996), “dos especialidades medicinales son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

Sin embargo, esta condición no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración u otras, pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos.”

- **Equivalente terapéutico:**

Para la OMS (1996), “dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos, luego de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinámicos; clínicos o in-vitro)”.

- **Alternativa farmacéutica:**

Es aquel producto que dentro del concepto de producto similar contiene el mismo principio activo, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo, o el que se presenta en diferente forma farmacéutica o concentración por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología.(EMEA, 12/1998)

- **Producto de referencia:**

Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Es en relación con éste que el nuevo producto pretende ser “intercambiable” en la práctica clínica.

Normalmente el producto de referencia será el producto innovador para el cual la eficacia, inocuidad, seguridad y calidad han sido demostradas.

Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia, o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso (ANMAT, Disposición N° 3185/99).

- **Producto farmacéutico innovador:**

En general, es aquel que recibe primero la autorización para la comercialización como fármaco patentado, sobre la base de la documentación relativa a la eficacia, inocuidad y calidad.

- **Producto farmacéutico intercambiable:**

Es aquel que se considera terapéuticamente equivalente al producto de referencia

- **Producto genérico:**

Es un producto farmacéutico, generalmente intercambiable con el producto innovador, que por lo común se fabrica sin licencia del laboratorio innovador y se comercializa tras haber vencido la patente u otros derechos de exclusividad.

Debido a que el término producto genérico tiene significados diferentes en distintas jurisdicciones, muchas veces prefiere emplearse el término “producto farmacéutico de fuentes múltiples” (múltiples productores).

- **Producto farmacéutico de fuentes múltiples:**

Son productos farmacéuticamente equivalentes que pueden ser o no equivalentes desde el punto de vista terapéutico. Cuando lo son se consideran intercambiables.

- **Producto similar:**

Según la normativa vigente, se entiende como tal al producto que contiene la(s) misma(s) sustancia(s) terapéuticamente activa como base de su formulación, la misma concentración, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país o países de los Anexos correspondientes, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil o envase primario (Disposición ANMAT N° 5755/96).

- **Nombre genérico:**

Denominación de un principio activo o droga farmacéutica, o, cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional o, en su defecto, la Denominación Común Internacional (DCI) de un principio activo recomendada por la OMS.

Breve referencia a la Legislación Nacional vigente sobre Medicamentos*

- **Ley 16463 y su Decreto Reglamentario 9763 / 64**

Abarca todos los productos de uso y aplicación en medicina humana y las personas que intervengan en su importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial.

- **Decreto 150 / 92**

Aplicable al registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos.

En su artículo tercero, que trata sobre las solicitudes de inscripción al Registro de Especialidades Medicinales o Farmacéuticas autorizadas, determina que dentro de la información técnica requerida deben presentarse, entre otros, datos sobre la biodisponibilidad del producto.

- **Resolución conjunta ME y OSP N° 988 y MS y AS N° 748**

El artículo cuarto hace referencia a la publicación de un Listado Terapéutico por Clasificación Farmacológica e índice alfabético de Nombres Genéricos con sus correspondientes marcas comerciales, e indicando cuando corresponda las advertencias sobre las respectivas bioequivalencias.

- **Decreto 1490 / 92**

Sobre la creación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

- **Resolución MS y AS 297 / 96**

Encomienda a la ANMAT la reactivación del funcionamiento de la Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina, para revisar y actualizar su texto.

- **Ley 25649- Especialidades Medicinales**

Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico.

Promulgada parcialmente en el mes de septiembre del año 2002. En relación con esta ley la autora del presente trabajo considera necesario destacar que en la práctica diaria suelen confundirse los términos de la misma con la dispensación de medicamentos genéricos.

Dada la situación de nuestro país en relación con la ley de patentes de medicamentos no es correcta la utilización del término medicamento genérico. Debe emplearse en cambio el de medicamento similar o copia.

(*) Aclaración

Las normas legales citadas, según su orden cronológico, son sólo las necesarias para dar el marco jurídico al presente trabajo. No representan de ningún modo la totalidad de los textos legales vigentes sobre la materia, en nuestro país.

Criterios Científicos que se aplican a los Estudios de Bioequivalencia

- **Antecedentes internacionales:**

Durante la Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica (CIORF), celebrada en Canadá en el año 1991, y luego en La Haya (Países Bajos) en 1994, se dio apoyo a la propuesta de que la OMS debería formular normas y requisitos mundiales para la evaluación reglamentaria, la autorización de la reglamentación y el control de la calidad de productos farmacéuticos de fuentes múltiples intercambiables.

Sobre esta base la OMS convocó a posteriores reuniones consultivas, que dieron como resultado la formulación de directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable de los productos citados, para lo cual se propondrá el establecimiento de materiales de referencia internacionales como comparadores para las pruebas de bioequivalencia.

- **Antecedentes regionales:**

A principios del año 1997, se realizó en Venezuela una reunión para analizar la implementación de los estudios de Bioequivalencia (BE) y los requerimientos para la Región de las Américas. En ella los expertos recomendaron la necesidad de que los países implementen gradualmente dichos estudios para garantizar la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos.

Hacia fines del mismo año, durante la I Conferencia Panamericana sobre la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, se identificó, dentro de las prioridades a la BE, su implementación, y se determinó la creación de un Grupo de Trabajo (GT), para desarrollar un conjunto de criterios para los ensayos de BE-BD (bioequivalencia-biodisponibilidad) de medicamentos multifuentes.

Dos años después, la II Conferencia Panamericana estableció la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF y sus reglamentaciones para la Red y sus grupos de trabajo. Así surge la Declaración de la Misión del GT / BE de la Red PARF:

“Contribuir al desarrollo de criterios de Bioequivalencia armonizados para la intercambiabilidad de productos farmacéuticos multifuentes (genéricos), dentro de un contexto internacional y nacional, proponiendo el establecimiento de materiales de referencia como comparadores para los ensayos de BE”.

- **Objetivos:**

Debido a que la Bioequivalencia es el elemento standard que se emplea para vincular los medicamentos multifuentes con sus innovadores asociados, y demostrar que ambos son terapéuticamente equivalentes e intercambiables, el Ensayo de Bioequivalencia in vivo / in vitro (según corresponda), se establece como comparador entre ambos productos. De ahí la importancia de establecer los criterios científicos para su realización.

Las recomendaciones hechas por el GT se basan en pautas provenientes de la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration o FDA), de las de Canadá Salud (Health Canadá), documentos de la OMS relacionados, de la ICH (International Conference Harmonization), entre otros.

El objetivo final de esos ensayos es permitir la comercialización de los productos multifuentes, asegurando que cumplan con las mismas normas de calidad, eficacia y seguridad que los innovadores han demostrado, en beneficio de la salud de las personas.

- **Métodos de ensayo para evaluar la equivalencia**

Existen diferentes procedimientos para evaluar la equivalencia, cuya aplicación depende de muchos factores, tales como las características de la sustancia medicamentosa activa y el producto farmacéutico, la producción o no de concentraciones significativas en un líquido biológico como la sangre, su Clasificación Biofarmacéutica, la disponibilidad de recursos para llevar a cabo los estudios, etc.

Ellos son:

- 1.- Los estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia), en los que la sustancia medicamentosa activa o sus metabolitos se mide en un líquido biológico accesible.
- 2.- Los estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.
- 3.- Los estudios clínicos comparativos
- 4.- Las pruebas de disolución in vitro en combinación con el Sistema de

Clasificación Biofarmacéutica.

En el presente trabajo nos centraremos en el análisis de los productos farmacéuticos, fármacos orales para los que es importante la documentación de equivalencia in vivo, y los criterios que se aplican para su determinación.

- **Documentación de la Equivalencia in vivo: Factores a considerar**

Ciertos fármacos y formas de dosificación requieren documentación de estudios de equivalencia in vivo, ya sea por medio de estudios de Bioequivalencia, estudios clínicos farmacodinámicos comparativos, o estudios clínicos comparativos.

Los factores y medicamentos / fármacos orales que requieren documentación de equivalencia in vivo son:

- Los productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica cuando se aplican uno o más de los criterios siguientes:

Indicado para condiciones graves que requieren respuesta terapéutica definitiva.

- Ventana terapéutica / margen de seguridad estrecho, una curva dosis-respuesta empinada.
- Farmacocinética complicada por una absorción variable o incompleta.
- Propiedades fisicoquímicas desfavorables, como baja solubilidad, inestabilidad, permeabilidad deficiente, etc.
- Pruebas documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionados con el fármaco o con fármacos de estructura química o formulaciones similares.
- Cuando exista una alta proporción de excipientes a principios activos.

Aclaración: dado que la finalidad del presente estudio es analizar sólo las formas farmacéuticas administradas por vía oral, no se hace referencia a otras formas que también deben ser sometidas a ensayo.

- **Formas farmacéuticas que NO requieren estudios de Bioequivalencia**

A partir de las directrices de la OMS formuladas en el año 1996, internacionalmente se acepta que existen formas farmacéuticas que por sus características no requieren estudios de equivalencia, ellas son:

- Soluciones para uso oral
- Soluciones acuosas que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal)
- Gases medicinales
- Polvos o granulados para ser reconstituídos como solución.
- Soluciones óticas u oftálmicas.
- Formas farmacéuticas de aplicación tópica, dérmica o mucosa sin efecto terapéutico sistémico.
- Formas farmacéuticas inhalables o aerosoles nasales en soluciones acuosas.
- Formas farmacéuticas de administración oral cuyos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica.

Por otro lado, según las características de solubilidad y permeabilidad (absorción), pueden existir excepciones. La FDA establece en base a esas características el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, que también es aceptado internacionalmente.

- **Clasificación Biofarmacéutica**

Clase 1: solubilidad alta, permeabilidad alta

Clase 2: solubilidad baja, permeabilidad alta

Clase 3: solubilidad alta, permeabilidad baja

Clase 4: solubilidad baja, permeabilidad baja

Para eximir a las formulaciones de medicamentos multifuentes de pruebas clínicas de bioequivalencia, se requiere que el fármaco se clasifique dentro de la Clase 1 si el producto es de liberación inmediata y rápida disolución (disolución mayor del 85% en 30 minutos o menos). En estos casos es suficiente hacer un perfil de disolución contra el medicamento de referencia y obtener un factor de similitud (f_2) entre las dos curvas.

Situación actual en Argentina

En nuestro país, es la ANMAT la agencia fiscalizadora de la actividad ligada a la aprobación, registro y autorización de venta de especialidades medicinales cuya elaboración, importación y comercialización en el país se desarrolla bajo los preceptos generales establecidos por la Ley 16463. Su objetivo primario es garantizar que en la elaboración e importación de especialidades medicinales la eficacia, seguridad y calidad de éstos esté plenamente certificada de acuerdo a los estándares internacionales, a través de su registro ante la autoridad sanitaria nacional.

Y para mantener el nivel de fiscalización en los mismos parámetros internacionales, se exigen estudios de equivalencia, para aquellos principios activos que en países de alta vigilancia sanitaria son sometidos a tales estudios, por ser considerados como sustancias de "Riesgo Sanitario Ponderable", por su condición terapéutica y condiciones de seguridad en el uso.

Con tal propósito, como lo establece la ANMAT en su Disposición 3185 / 99, se aprueban las condiciones técnicas para la realización de los estudios de equivalencia, para los medicamentos de Riesgo Sanitario Significativo, con su correspondiente Cronograma.

Por otro lado debe destacarse el concepto de "Gradualidad", para comenzar a trabajar sobre la hipótesis de "Riesgo Sanitario".

Este concepto surge del Documento de OMS-OPS, elaborado durante la reunión celebrada en el año 1999: Consultation of experts on Bioequivalence of Pharmaceutical Products, Caracas, Venezuela, enero de 1999, en la que se recomienda que "cuando los países carecen de los medios para aplicar plenamente el estándar de bioequivalencia, lo hagan gradualmente."

Teniendo en cuenta entonces el mencionado concepto de "Gradualidad", se comenzó a trabajar con las drogas de mayor riesgo sanitario.

Categorías de Riesgo Sanitario

- **Riesgo Sanitario Alto:**

es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad, amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (OMS) cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. (3 Puntos)

- **Riesgo Sanitario Intermedio:**

es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. (2 Puntos)

- **Riesgo Sanitario Bajo:**

es la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. (1 Punto)

- **Procedimiento operativo para la inclusión de drogas al programa de bioequivalencia**

Para establecer una selección racional de drogas que gradualmente se irían incorporando al programa, se tuvieron en cuenta dos ejes conceptuales:

1.- El Riesgo Sanitario

2.- Drogas a las que se les exigen estudios de bioequivalencia en países de Alta Vigilancia Sanitaria (OMS, Serie de Informes Técnicos N° 863, año 1996). Los países seleccionados son Alemania, Estados Unidos y Canadá.

- A partir de dichos ejes conceptuales, se elaboró el siguiente Modelo Matemático Ponderado: (Riesgo x 3) + (Exigencia en países x1)

Ejemplo:

Fenitoína sódica: Riesgo Sanitario: Alto (3 puntos)

Exigencia: en 3 países

$$\begin{array}{rcl} (\text{Riesgo } 3 \times 3) + (\text{Exigencia en } 3 \text{ países} \times 1) = & & \\ 9 & + & 3 & = & 12 \text{ puntos} \end{array}$$

De este modo se confeccionó la lista de drogas para las que ANMAT exige actualmente ensayos de bioequivalencia:

- Lista de drogas para las que se exigen estudios de Bioequivalencia
 - FENITOINA • DIGOXINA
 - CARBAMAZEPINA • TEOFILINA
 - OXCARBAZEPINA
 - CICLOSPORINA
 - CARBONATO de LITIO
 - TOLBUTAMIDA
 - ETOSUXIMIDA
 - VERAPAMILO
 - QUINIDINA

- LEVODOPA+ IDDC
- VALPROATO
- WARFARINA • ANTIRRETROVIRALES
- ISOTRETINOINA • PIRIDOSTIGMINA

Nota: Por Disposiciones N° 2807 / 02 Y 4290 / 02, ANMAT estableció también la selección de los productos que se toman como comparadores, para cada droga.

Conclusiones

En la actualidad, la formulación magistral representa una verdadera alternativa terapéutica, caracterizada por la posibilidad de ajustarse a la necesidad de cada paciente, transformándose así en una preparación individualizada.

Su elaboración está contemplada en Farmacopeas y Tratados Nacionales e Internacionales. En nuestro país existen guías para su correcta elaboración, que aún no se han oficializado. Ellas contemplan los diversos aspectos que conducen a garantizar la calidad del preparado y reconocen la diferencia con los métodos que se aplican a nivel industrial.

Cuando se administra por vía oral, en comprimidos o cápsulas, existen distintos ensayos que permiten evaluar sus características posológicas, mecánicas y biofarmacéuticas.

Pero además, deben analizarse otros conceptos que incidirán directamente en el éxito del tratamiento para el que se ha prescrito el medicamento magistral, que surgen a partir de la normativa de Bioequivalencia.

Las drogas para las que actualmente ANMAT exige ensayos de Bioequivalencia, se indican para las siguientes patologías

- FENITOINA: Gran mal epiléptico. Epilepsia psicomotora. Estado de mal epiléptico. Arritmias cardíacas.
- CARBAMAZEPINA: Epilepsia. Manía y profilaxis de la enfermedad maníaco-depresiva. Síndrome de abstinencia alcohólica. Neuropatía diabética dolorosa. Diabetes insípida central. Neuralgia del trigémino.
- OXCARBAZEPINA: Epilepsia, crisis parciales con o sin generalización secundaria; crisis tonicoclónicas generalizadas.
- CARBONATO de LITIO: Tratamiento y profilaxis de la fase maníaca. Estados ciclotímicos depresivos.
- ETOSUXIMIDA: Pequeño mal epiléptico.
- QUINIDINA: Antiarrítmico sostenido
- VALPROATO: Anticonvulsivante. Antiepiléptico
- WARFARINA: Anticoagulante
- ISOTRETINOINA: Retinoide con acción antiseborreica específica para el tratamiento del acné grave. Precauciones y advertencias: "controlar función hepática. Las mujeres en edad de procrear no deben embarazarse adoptando un método anticonceptivo eficaz un mes antes de comenzar el tratamiento y hasta un mes después de finalizado el mismo".
- DIGOXINA: Digitalización en casos de insuficiencia cardíaca congestiva. Contraindicaciones: toxicidad causada por los glucósidos cardíacos.
- TEOFILINA: Antiasmático
- CICLOSPORINA: Inmunosupresor
- TOLBUTAMIDA: Antidiabético
- VERAPAMILLO: Insuficiencia coronaria aguda y crónica. Cardiopatía isquémica.
- LEVODOPA+ IDDC: Antiparkinsoniano
- ANTIRRETROVIRALES: Tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana.
- PIRIDOSTIGMINA: Miastenia gravis. Atonía intestinal. Taquicardia paroxística y sinusal. Amenorrea secundaria.

Estos principios activos no presentan a la fecha, en nuestro país, normativas vinculadas con la alternativa de ser empleados en formulaciones magistrales.

La autoridad regulatoria podrá informarse sobre la disponibilidad de algunos de ellos en la droguerías proveedoras de drogas a farmacias hospitalarias y comunitarias que elaboren preparaciones magistrales, evaluar profundamente la problemática planteada, que hasta ahora sólo se ha tenido en cuenta en función de la intercambiabilidad de especialidades medicinales y determinar si existen condiciones que garanticen la seguridad de estos medicamentos cuando se los prepara magistralmente, a partir de los temas expuestos en el presente trabajo.

De ese modo podrá resolverse el vacío legal que afecta a los farmacéuticos preparadores, formados por la universidad para, entre otras actividades que son de su incumbencia, elaborar fórmulas magistrales, pero garantizando su eficacia y seguridad, amparándose en los dictámenes de nuestra legislación, cuyo aporte será muy valioso para prestigiar nuestra profesión.

Aclaración de abreviaturas empleadas en el texto

A.N.M.A.T. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica
BE-BD Biodisponibilidad -Bioequivalencia
BPEM Buenas Prácticas de Elaboración Magistral
BPPF Buenas Prácticas de Preparación en Farmacia
CIORF Conferencia Internacional de Organismos de Reglamentación Farmacéutica
COFyBCF Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal
DCI Denominación Común Internacional
EMA European Medicines Agency
FA Farmacopea Argentina
FDA Food and Drug Administration
FNA Farmacopea Nacional Argentina
GMC Grupo Mercado Común
GT/BE Grupo de Trabajo/ Bioequivalencia
ICH Internacional Conference Harmonization
IRAM Instituto Argentino de Racionalización de Materiales
ME y OSP Ministerio de Economía y Obras y Servicios Públicos
MS y AS Ministerio de Salud y Acción Social
OMS Organización Mundial de la Salud
OPS Organización Panamericana de la Salud
USP United States Pharmacopeia

Bibliografía consultada

• Sitios de Internet

www.anmat.gov.ar
www.cofybcf.org.ar
www.colfarma.org.ar
www.isphc.com
http://anmat.gov.ar/Normativa/Normativa/bioequivalencia_biodisponibilidad.htm
<http://anmat.gov.ar/Normativa/Normativa/medicamentos/.htm>
http://anmat.gov.ar/Normativa/Normativa/Medicamentos/Resolucion_40-2001.htm
<http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/bedocumentocientificoborradorespanol.pdf>

• Normas Nacionales

- Ley N° 16.463. Decreto Reglamentario N° 9.763/64. Ministerio de Salud y Acción Social
- Ley N° 17.565. Decreto Reglamentario N° 7.123. Ministerio de Salud
- Disposición ANMAT N° 3185/99
- Disposición ANMAT N° 2311/02 y 2316/02
- Disposición ANMAT N° 2807/02
- Disposición ANMAT N° 3598/02
- Resolución 229/2000. Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria
- Resolución 60/2003. Ministerio de Salud

• Normas Internacionales

- Guidelines for Bulk Compounding of Products in Hospitals, Canadian Society of Hospital Pharmacists, Ottawa, Ontario, 1992
- Model Standards of Practice for Canadian Pharmacist, NAPRA, Ottawa, Ontario, 1998
- Buenas Prácticas de Preparación Magistral (1075) / Información General. USP 29. 2006

- Preparación Magistral-Preparaciones No Estériles (795). Pruebas Físicas. USP 29. 2006
- Report on Bioavailability of Oral Dosage Formulations of Drugs Used for Systemic Effects. Health Canada, December 1992.
- Formulario Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo. España, 2005.
- Artículos / Libros / Otros
- Bignone, I; Bolaños, R. La ANMAT y la Bioequivalencia. Boletín para profesionales. ANMAT Vol.XI (n° 3): 33-48. Noviembre 2003.
- Eco, Umberto. Cómo se hace una tesis. Ed.Gedisa, México, 2004.
- Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. OMS, Serie de Informes Técnicos- 863, 34º informe.1996.
- Farmacopea Nacional Argentina, VI Edición. 1978.
- Farmacopea Argentina, VII Edición, Vol I. 2002/2003.
- Farmacopea Internacional, Tercera Edición, Vol 4. OMS. 2000.
- Iannantuono, RF; Tessler, J. Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Rev. Arg. De Farmacología Clínica 1994; 1,5:226-243.
- Información de Medicamentos, USP DI, Tomo I. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1989.
- Luis, Carmen D. y cols. Elaboración de Preparados Farmacéuticos y Parafarmacéuticos. Ed. McGraw Hill, Madrid, 2005.
- Programa de Buenas Prácticas de Preparación en Farmacia. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Marzo 2003
- Propósitos de la Asociación Civil de Farmacéuticos Formulistas Argentinos-FORMULAR.
- The Merck Index, Eleventh Edition. Rahway, New Jersey, 1989
- Tratado de Buenas Prácticas de Elaboración en Preparados Magistrales y Oficinales. Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal. Octubre 2001
- Vila Jato, José Luis. Tecnología Farmacéutica. Ed. Síntesis, Madrid, 1997.

