

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 536

BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS: PRINCIPIOS Y PROBLEMAS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1974

© Organización Mundial de la Salud 1974

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Consideraciones generales	6
3. Factores biofarmacéuticos y de otro tipo que influyen en la concentración plasmática y en la excreción urinaria de los medicamentos.	8
3.1 Factores biofarmacéuticos que influyen en la biodisponibilidad	8
3.2 Otros factores que influyen en la concentración plasmática y en la excreción urinaria de los medicamentos	10
4. Métodos de ensayo.	11
4.1 Consideraciones generales.	11
4.2 Procedimientos preliminares.	11
4.3 Procedimiento experimental	12
5. Correlación entre los datos sobre la biodisponibilidad en el hombre y los procedentes de otras fuentes.	14
5.1 Eficacia terapéutica y efectos adversos	14
5.2 Modelos animales	15
5.3 Pruebas <i>in vitro</i>	15
6. Especificaciones aplicables a la biodisponibilidad.	15
6.1 Fórmulas de referencia para la determinación de la biodisponibilidad	16
6.2 Diferencias aceptables de biodisponibilidad entre diferentes fórmulas de un mismo producto	16
7. Orden de prioridad.	16
8. Necesidades de personal.	17
9. Investigaciones necesarias	18
10. Conclusiones y recomendaciones	18

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE PRINCIPIOS
Y PROBLEMAS DE BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

Ginebra, 25-30 de junio de 1973

*Miembros: **

- Dr. D. L. Azarnoff, Profesor de Medicina y Farmacología, Centro Médico de la Universidad de Kansas, Kansas, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. T. B. Binns, Director Médico de los Laboratorios CIBA, Horsham, Sussex, Reino Unido
- Dr. D. Cook, Director de los Laboratorios de Investigaciones sobre Medicamentos, Sección de Protección de la Salud, Departamento de Sanidad y Asistencia Social, Ottawa, Canadá
- Dr. L. Dettli, Profesor de Medicina, Hospital Cantonal, Universidad de Basilea, Suiza
- Dr. C. T. Dollery, Profesor de Farmacología Clínica, Real Escuela Médica de Postgraduados, Londres, Reino Unido (*Presidente*)
- Dr. G. Levy, Profesor Emérito de Materia Farmacéutica, Universidad Estatal de Nueva York, Buffalo, Nueva York, Estados Unidos de América
- Dr. I. Setnikar, Director de Investigaciones, Recordati s.a.s., Milán, Italia
- Dr. U. K. Sheth, Profesor de Farmacología y Farmacología Clínica, Seth G. S. Medical College, Bombay, India
- Dr. F. Sjöqvist, Profesor de Farmacología Clínica, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia
- Dr. L. Zathurecky, Jefe de la División de Biofarmacia, Instituto de Farmacología Experimental, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Checoslovaquia

Representantes de otras organizaciones :

Unión Internacional de Farmacología :

- Dr. H. Halbach, Profesor Honorario de Farmacología, Universidad de Munich, República Federal de Alemania

Secretaría :

- Dr. H. Friebel, Médico encargado del Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. E. de Maar, Centro de Investigaciones sobre Vigilancia Internacional de las Reacciones Adversas a los Medicamentos, OMS, Ginebra, Suiza
- Dr. B. W. Royall, Médico encargado del Servicio de Vigilancia Farmacológica, OMS, Ginebra, Suiza
- Sr. K. O. Wallen, Jefe del Servicio de Preparaciones Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza

* La Dra. A. I. Tentsova, Directora del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas (Moscú, URSS) no pudo asistir a la reunión.

BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS : PRINCIPIOS Y PROBLEMAS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

Del 25 al 29 de junio de 1973 se reunió en Ginebra un Grupo Científico de la OMS sobre Biodisponibilidad de los Medicamentos. En nombre del Director General de la Organización el Dr. V. Fattorusso, Director de la División de Sustancias Profilácticas y Terapéuticas, abrió la reunión y expuso los objetivos que se perseguían al convocarla en relación con el programa de la Organización para el mejoramiento de la calidad, la eficacia y la inocuidad de los medicamentos.

1. INTRODUCCION

La 17ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución en la que pedía al Director General « que, asistido por el Comité Consultivo de Investigaciones Médicas, [procediera] a formular principios y normas susceptibles de aceptación general para la evaluación de la inocuidad y de la eficacia de los medicamentos ». En cumplimiento de esta petición, la OMS convocó cinco grupos científicos que se encargaron respectivamente de establecer principios aplicables al estudio preclínico de la inocuidad de los medicamentos,¹ a la evaluación clínica de los medicamentos² y a la investigación experimental de la acción teratógena de los medicamentos,³ y de estudiar las acciones carcinogénica⁴ y mutagénica.⁵ El presente Grupo ha sido convocado para examinar la biodisponibilidad de los medicamentos, con el fin de revisar los progresos metodológicos efectuados en este campo y llegar a un acuerdo sobre los principios en que deben basarse la evaluación y el ensayo de los medicamentos desde el punto de vista de la disponibilidad biológica de sus ingredientes medicinales.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 341.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 403.

³ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 364.

⁴ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 426.

⁵ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1971, N° 482.

El Grupo examinó los factores biofarmacéuticos y farmacocinéticos que influyen en la concentración plasmática de los medicamentos y la excreción de éstos por la orina y estableció un orden de prioridad para el ensayo de la biodisponibilidad de los diversos tipos de medicamentos. A este respecto, se mencionaron algunos ejemplos de productos que requieren una atención prioritaria. Al tratar de los métodos de ensayo, el Grupo examinó con el debido detenimiento diversos tipos de planes experimentales. Aun reconociendo que cada medicamento requerirá un método determinado y que es «desaconsejable establecer y prescribir normas rígidas en las que se especifiquen con detalle los ensayos que habrá que practicar»,¹ el Grupo formuló los principios básicos en que deben basarse los ensayos de biodisponibilidad de los medicamentos. Después de examinar la correlación entre los datos sobre biodisponibilidad obtenidos en el hombre y los datos procedentes de otras fuentes, el Grupo llegó a la conclusión de que en este sector era todavía más necesario que en otros el esfuerzo coordinado de especialistas en diversas disciplinas.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

La respuesta de los pacientes a un medicamento puede ser muy variable. Esta variabilidad depende de factores tales como la dosis, la gravedad de la enfermedad y la rapidez con que se metaboliza y excreta el medicamento así como de otros factores farmacocinéticos. Sin embargo, una fuente importante y a menudo inadvertida de variación es la biodisponibilidad del fármaco en la forma medicamentosa usada,² es decir, la rapidez y la magnitud de su absorción.

Las características de la liberación del producto en la forma medicamentosa usada pueden influir sobre la rapidez y la magnitud del paso a la circulación general de los medicamentos administrados por vías distintas de la intravenosa. Toda variabilidad inadvertida de la absorción del medicamento puede tener graves consecuencias clínicas. Un medicamento que no se absorbe puede dejar al paciente sin medicación cuando ésta es más necesaria. Las diferencias de absorción de los ingredientes medicinales de los productos farmacéuticos³ procedentes de fuentes o lotes de producción diferentes o preparados en distintas formas medicamentosas

¹ Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague, 1964, *Simposium on the toxicology of drugs* (documento inédito). La Oficina Regional de la OMS para Europa (Copenhague, Dinamarca) dispone de un número limitado de ejemplares de este informe que facilitará, previa petición, a las personas que se interesen por la cuestión en razón de sus funciones oficiales o de sus actividades profesionales.

² *Forma medicamentosa* : forma en que se administra el medicamento al enfermo (por ejemplo, tableta, solución oral o inyección).

³ *Producto farmacéutico* : forma medicamentosa comercializada y puesta a la venta por un establecimiento productor.

también pueden dar lugar a que el paciente reciba una medicación excesiva o insuficiente. El resultado puede ser el fracaso terapéutico o la aparición de efectos adversos graves, especialmente si se trata de medicamentos con una correlación muy estrecha entre la intensidad del efecto y la concentración en el plasma ¹ y un índice terapéutico bajo.

La entrada de un medicamento en la circulación general tras la administración de un producto farmacéutico implica de ordinario dos procesos consecutivos: *a*) liberación del medicamento a partir de la forma medicamentosa y su disolución y *b*) paso del medicamento disuelto a través de las membranas biológicas y de los órganos (v.g., hígado) hasta la circulación general. Cuando los medicamentos se administran en forma sólida, el proceso de liberación del medicamento suele ser el factor que limita la rapidez de absorción. La liberación del medicamento contenido en una tableta implica un doble proceso de desintegración y disolución. En la velocidad con que se hace la disolución influyen ciertas características de la fórmula medicamentosa, ² entre las que figuran el tamaño y la forma de las partículas, la forma de los cristales, los aditivos empleados (colorantes, lubricantes, sustancias desintegradoras y agentes de suspensión) y las variables de fabricación (grado de compresión y humedad de las tabletas). La absorción puede ser incompleta si se reduce excesivamente la velocidad de liberación del medicamento contenido en la forma medicamentosa. Así ocurre particularmente en el caso de los medicamentos que se administran por vía oral o rectal, a causa del poco tiempo que permanecen en el tubo gastrointestinal. Cuando la absorción de un medicamento es incompleta suele ser también variable, pues su magnitud puede sufrir considerables oscilaciones en función de ciertos factores como la motilidad gastrointestinal o la rapidez de tránsito.

La biodisponibilidad se determina en relación con una fórmula de referencia, que puede ser una inyección intravenosa (forma medicamentosa que, como es sabido, queda completamente disponible en la circulación general) u otra forma medicamentosa que se absorba bien, por ejemplo una solución destinada a la administración por vía oral. El lugar de donde deben tomarse las muestras para las determinaciones de biodisponibilidad depende del uso terapéutico del medicamento, aunque de ordinario es la circulación general (v.g., sangre venosa o arterial) o la orina. Hay, sin embargo, ciertos agentes cuya biodisponibilidad debe determinarse en otros sitios, por ejemplo las preparaciones tópicas y los productos destinados a actuar en la luz gastrointestinal.

¹ En el presente informe, el término « plasma » se aplica indistintamente a la sangre, el suero y el plasma.

² *Fórmula medicamentosa* : Composición de una forma medicamentosa, con inclusión de las características de las materias primas y de las operaciones necesarias para prepararla.

El objetivo principal de los estudios de biodisponibilidad es determinar cómo absorben un producto dado aquellos pacientes en los que es preciso administrarlo para prevenir o tratar una enfermedad. Estos estudios están destinados a establecer y mantener normas que, dentro de lo posible, garanticen que los productos y lotes de fabricación de un mismo medicamento que se suponen equivalentes tienen características de biodisponibilidad similares. Tanto por razones prácticas como por la insuficiencia de los conocimientos sobre los efectos de las enfermedades en la biodisponibilidad, la mayoría de los estudios se realizan actualmente en personas sanas. Un objetivo fundamental es establecer pruebas *in vitro* (por ejemplo, pruebas de la velocidad de disolución) y modelos animales que puedan servir para el control de la producción y de la estabilidad de los diversos productos, toda vez que es a todas luces imposible determinar la biodisponibilidad de cada lote de fabricación de un producto. En cualquier caso, los resultados de esos estudios *in vitro* y en el animal deberán ponerse en correlación con los resultados de los estudios realizados en el hombre y sólo se considerarán significativos cuando se demuestre adecuadamente que tal correlación existe.

En los estudios de biodisponibilidad realizados tanto en enfermos como en sujetos sanos hay que guiarse escrupulosamente por unas normas éticas acordes con la declaración de Helsinki. Conviene a este respecto contar con un comité institucional de revisión que confirme que el protocolo experimental se ajusta a las normas éticas establecidas para las investigaciones en seres humanos. También es necesario obtener el consentimiento de los sujetos utilizados en los estudios después de informarles debidamente de la naturaleza de éstos, y tomar todas las precauciones precisas para que no sufran molestias.

Como la biodisponibilidad se suele determinar sobre la base de la concentración del medicamento en el plasma o su excreción por la orina, en las secciones siguientes se estudiarán los factores que influyen sobre esas concentraciones.

3. FACTORES BIOFARMACEUTICOS Y DE OTRO TIPO QUE INFLUYEN EN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y EN LA EXCRECIÓN URINARIA DE LOS MEDICAMENTOS

3.1 Factores biofarmacéuticos que influyen en la biodisponibilidad

3.1.1 *Forma medicamentosa y vía de administración*

Entre los factores que influyen en la concentración plasmática de un medicamento figuran la dosis y la forma medicamentosa. Las soluciones inyectadas por vía intravenosa producen inmediatamente concentraciones

plasmáticas elevadas. Los medicamentos se inyectan también a menudo por vía intramuscular o subcutánea y, en circunstancias especiales, pueden administrarse por vía sublingual, en supositorios o por inhalación para obtener una acción general. Sin embargo, como la mayoría de los medicamentos se administran por vía oral, sea en forma sólida o líquida, las siguientes consideraciones se refieren a las formas medicamentosas orales a menos que se indique lo contrario.

3.1.2 *Fórmula medicamentosa y variables de fabricación*

Toda forma medicamentosa ha de satisfacer varios requisitos. En primer lugar, debe ser reproducible, estable y aceptable para el paciente. Además con miras a la distribución comercial ha de poseer ciertas características físicas adecuadas. En estos aspectos, la forma medicamentosa sólida destinada a la administración oral ha resultado muy satisfactoria, aunque no está exenta de problemas; éstos han ocasionado a veces errores terapéuticos debidos en unos casos al método de fabricación del producto y en otros a la naturaleza y la cantidad del excipiente usado.

Tamaño de las partículas. Una vez terminado el proceso de desintegración, el tiempo que tarda un medicamento en disolverse está determinado con frecuencia por el tamaño de las partículas. Cuando el medicamento es poco soluble puede ser conveniente reducir el tamaño de las partículas (micronización). Si la disolución no se hace al ritmo apropiado, las partículas del medicamento pueden ser transportadas más allá del punto de absorción óptima.

Polimorfismo. Muchas sustancias químicas pueden existir en diferentes formas polimorfas o estados cristalinos, que tienen a veces velocidades de disolución muy distintas. En el caso de las formas polimorfas, éstas pueden distinguirse de ordinario por las técnicas de difracción de rayos X.

Agentes desintegradores. La cantidad y la naturaleza del desintegrante incorporado influye a menudo de una manera crítica en la desintegración de las tabletas. Se ha pensado que la biodisponibilidad de una forma medicamentosa puede disminuir si se retrasa la desintegración. La dureza de la tableta puede influir asimismo sobre la velocidad con que se hace la desintegración y la disolución subsiguiente.

Agentes lubricantes. El uso de lubricantes facilita a menudo la compresión de las tabletas o el rellenado de las cápsulas, pero hay que evitar que perturbe la velocidad de disolución del ingrediente activo.

Agentes tensoactivos. En algunas formas medicamentosas que se desintegran bien, la fase de disolución puede resultar inhibida por la escasa dispersibilidad de las partículas del medicamento o del excipiente. El uso de

agentes tensoactivos o de otras sustancias que alteran las propiedades electrostáticas pueden facilitar la separación. Lo mismo puede decirse de las emulsiones, suspensiones, etc.

Granulados. Las técnicas usadas para preparar los polvos farmacéuticos en forma de granulados pueden alterar las características de la liberación del producto activo a partir de la forma medicamentosa.

Envolturas. Las envolturas o cubiertas especiales con que se recubren las tabletas o las cápsulas pueden ser convenientes para algunos fines, pero con frecuencia se ha atribuido a su uso la deficiente liberación del medicamento o las variaciones de la biodisponibilidad.

3.2 Otros factores que influyen en la concentración plasmática y en la excreción urinaria de los medicamentos

Como antes se ha indicado, los estudios de biodisponibilidad se hacen en forma de experimentos comparativos en los que un medicamento se compara con una fórmula de referencia del mismo. La fórmula de referencia puede ser una solución intravenosa (en las determinaciones de la « biodisponibilidad absoluta ») o una preparación no intravenosa (en los estudios de la « biodisponibilidad relativa »). Como es lógico suponer que cualquier diferencia de biodisponibilidad entre los productos comparados se reflejará en la curva de concentración plasmática y/o en el tipo de excreción urinaria, las determinaciones de biodisponibilidad se basan de ordinario en la determinación de la concentración del medicamento en esos líquidos. Por desgracia, la comparación se complica por el hecho de que la curva de concentración plasmática y el tipo de excreción urinaria de los medicamentos están sujetos a la influencia de distintos factores de las propiedades biofarmacéuticas del propio producto. Importa pues eliminar esos efectos en la medida de lo posible.

El uso de técnicas cruzadas permite suprimir en gran parte la influencia de ciertos factores como el peso corporal, el sexo, los estados patológicos, las diferencias genéticas en el metabolismo de los medicamentos y la edad de los sujetos utilizados en los ensayos.

Por otra parte, los efectos de los factores que el investigador puede controlar directamente deben reducirse al mínimo mediante una normalización rigurosa de las condiciones experimentales. Existen muchos factores de este tipo ; así, por ejemplo, la ingestión de alimentos y la administración concomitante de otros medicamentos pueden influir sobre la absorción del medicamento en estudio. Lo mismo ocurre con los factores que influyen sobre la motilidad gastrointestinal como el « stress », la ansiedad y la ingestión de agua. En el caso de los medicamentos ácidos o básicos es importante el momento de la administración, pues la velocidad de la excreción por el riñón puede variar en el transcurso del día. Además, hay que considerar

la posible influencia del pH de la orina sobre la cinética de la eliminación de esos medicamentos. También pueden influir en la farmacocinética la actividad física y la postura corporal. La administración de medicamentos y otras sustancias (o la exposición a los mismos) poco antes o en el momento de la prueba puede provocar una inducción o una inhibición de enzimas metabolizadoras de medicamentos, fenómenos ambos que pueden influir en la biodisponibilidad y en la eliminación del medicamento en estudio.

4. METODOS DE ENSAYO

4.1 Consideraciones generales

Los estudios de biodisponibilidad se efectúan *a)* durante los trabajos de preparación de un nuevo producto farmacéutico, *b)* una vez preparado el producto, para el examen continuado de la calidad, y *c)* en las evaluaciones comparativas de preparaciones del mismo medicamento fabricadas por distintos establecimientos productores.

Los dos métodos básicos son :

1. La medición del periodo de concentración o de la velocidad de la excreción del medicamento en los líquidos orgánicos tras la administración de dosis únicas o repetidas, y

2. Las mediciones repetidas de las reacciones farmacocinéticas o bioquímicas al medicamento y a sus metabolitos activos.

Como el segundo método suele ser mucho más complejo, la mayoría de los trabajos se han hecho con el primero, partiendo del supuesto de que el comienzo, la intensidad y la duración de la respuesta al medicamento guarda una relación definible con la cronología de la concentración del medicamento o de sus metabolitos en los líquidos del organismo.

El protocolo detallado de los estudios de biodisponibilidad depende de las características físicas y biológicas de cada medicamento. Para estudiar adecuadamente la biodisponibilidad de una forma medicamentosa suele ser necesario precisar las características farmacocinéticas del medicamento. Aunque no existe ningún conjunto de reglas o normas que pueda aplicarse rigurosamente a cada medicamento, los estudios cruzados aminoran de ordinario la varianza y reducen, en consecuencia, el número de sujetos necesarios.

4.2 Procedimientos preliminares

4.2.1 *Obtención de muestras del producto*

Es necesario considerar cuidadosamente y especificar el método utilizado para obtener la muestra del producto que se va a estudiar e inscribir

en un registro los números del lote, la fecha de fabricación y las condiciones de almacenamiento.

Antes de iniciar un estudio de biodisponibilidad, hay que examinar una parte de la muestra para comprobar que el producto satisface las especificaciones apropiadas de la farmacopea u otras normas de calidad. Otra parte de la muestra debe reservarse para los estudios *in vitro*, si éstos son necesarios.

Los estudios comparativos deben hacerse sin modificar la forma medicamentosa existente en el mercado.

4.2.2 Selección de las personas para el ensayo

Los estudios de biodisponibilidad pueden hacerse en personas sanas o en pacientes que necesitan el medicamento. En la selección de los adultos sanos hay que tener en cuenta factores tales como la edad, el sexo y el peso. Deben excluirse los individuos con antecedentes de trastornos gastrointestinales, hepáticos, renales, cardíacos, tiroideos o de otros órganos. Antes de aceptar a un voluntario para el estudio, hay que someterlo a un examen físico adecuado acompañado de pruebas de laboratorio. El tipo y el número de pruebas requeridas dependen del medicamento en estudio y deben elegirse en función de su capacidad para indicar si el voluntario tiene cualquiera de las lesiones orgánicas antes mencionadas. Cabe utilizar sujetos sometidos a otra medicación, siempre que las dosis no se modifiquen durante todo el periodo del estudio y que se tengan en cuenta sus posibles efectos en los resultados obtenidos. Por último, debe reducirse al mínimo el uso de agentes que, como el alcohol, influyan sobre el metabolismo de los medicamentos o la fisiología gastrointestinal.

Los enfermos propuestos para el estudio deben ser objeto de la misma evaluación general; ahora bien, los criterios de aceptación han de ser a veces menos rígidos, ya que el proceso patológico puede alterar los resultados de las pruebas de laboratorio y la quimioterapia concomitante puede ser esencial para el bienestar del paciente. Cuando existan factores que compliquen la situación, se hará todo lo posible para mantenerlos constantes durante todo el estudio.

4.3 Procedimiento experimental

4.3.1 Métodos generales

La biodisponibilidad puede evaluarse midiendo el área total situada por debajo de la curva cronológica de concentración plasmática o determinando la excreción total del medicamento y/o de sus metabolitos en la orina. La magnitud de la biodisponibilidad debe determinarse por comparación con una fórmula de referencia, por ejemplo, una preparación

inyectable intravenosa, una solución oral u otra forma medicamentosa oral bien especificada y que se absorba bien. Desde el punto de vista científico la última forma es menos conveniente y debe usarse de preferencia cuando es imposible preparar una solución (v. g., cuando el medicamento es insoluble, o la solución es inestable). Los datos obtenidos tras la inyección o infusión intravenosa son los que proporcionan los resultados menos equívocos debido a que toda la dosis llega a la circulación general. La comparación con una fórmula administrada por vía intravenosa suele ser el único medio de determinar la biodisponibilidad absoluta ; ahora bien, cuando se estudian medicamentos en los que no se ha evaluado por completo la inocuidad de esta vía de administración conviene extremar las precauciones. Por otra parte, la medición de la biodisponibilidad absoluta no es siempre la prueba más conveniente ; en circunstancias especiales (por ejemplo, en los estudios de productos tópicos), puede ser preferible determinar la biodisponibilidad en el lugar de la acción efectiva del medicamento que en la circulación general.

4.3.2 *Dosis única o dosis repetidas*

Las pautas de dosis única o de dosis repetidas tienen ventajas e inconvenientes para los estudios de biodisponibilidad.

La dosis única implica menos exposición al medicamento para los sujetos sanos, pero requiere mediciones durante tres o más periodos de vida media del medicamento. Este método puede resultar inadecuado cuando el medicamento tiene propiedades farmacocinéticas complejas (por ejemplo, si pasa a la circulación enterohepática).

En el caso de las pautas repetidas la toma de muestras de sangre puede terminarse dentro de un intervalo de la dosificación y, en consecuencia, se requieren menos extracciones ; en cambio, hay que administrar cada producto durante unos cinco periodos de vida media antes de proceder al muestreo. Los métodos analíticos no necesitan ser tan específicos como en las pautas de una sola dosis y no es tan importante conocer en detalle las características farmacocinéticas del medicamento. Una ventaja importante de los estudios con dosis repetidas es que pueden hacerse en pacientes que reciben regularmente el medicamento como parte de su régimen terapéutico.

4.3.3 *Mediciones farmacocinéticas*

En los estudios con una sola dosis es especialmente necesario utilizar métodos analíticos específicos y sensibles, toda vez que hay que vigilar la concentración del medicamento en el plasma por lo menos durante tres periodos de vida media. Aunque son preferibles los métodos químicos específicos, la concentración de algunos medicamentos (v. g., antibióticos) puede determinarse satisfactoriamente mediante ensayos biológicos inespecí-

ficos pero sensibles. Si no se dispone de un método analítico adecuado, puede evaluarse la biodisponibilidad mediante determinaciones farmacocinéticas. Así se ha hecho, por ejemplo, en el caso de los derivados de la atropina. Para los estudios de biodisponibilidad se han utilizado también medicamentos marcados con isótopos radiactivos, pero éstos tienen el inconveniente de exponer al sujeto a la irradiación. Otra desventaja es que las características fisicoquímicas y la fórmula del medicamento marcado pueden diferir de las del medicamento sin marcar. Si se usan marcadores radiactivos, hay que comprobar mediante detallados estudios de disolución *in vitro* que la forma medicamentosa marcada tiene las mismas características de liberación que el producto comercial. Conviene advertir que la medición de la radiactividad total excretada en la orina no siempre proporciona una evaluación precisa de la biodisponibilidad, especialmente cuando el medicamento sufre una considerable transformación metabólica o cuando pasa primero por el intestino y el hígado.

La medición del área situada por debajo de la curva cronológica de concentración plasmática puede hacerse por métodos de integración numérica adecuados, por ejemplo la regla trapezoidal. Hay que obtener un número de muestras suficiente para poder cuantificar adecuadamente el área mencionada. Tras la administración de dosis repetidas, las mediciones del área sólo son necesarias durante un intervalo de la dosificación y deben hacerse después de haberse estabilizado la situación.

Conviene usar las mismas dosis de la fórmula de referencia y del producto en ensayo, especialmente si los medicamentos tienen características farmacocinéticas no lineales apreciables.

5. CORRELACION ENTRE LOS DATOS SOBRE LA BIODISPONIBILIDAD EN EL HOMBRE Y LOS PROCEDENTES DE OTRAS FUENTES

Sería muy útil poder establecer una buena correlación entre la biodisponibilidad de un producto en el hombre y la biodisponibilidad en el animal o la determinada *in vitro* por diversos métodos como las pruebas de desintegración o disolución.

5.1 Eficacia terapéutica y efectos adversos

A veces se han observado diferencias en la biodisponibilidad de un producto farmacéutico motivadas por cambios de la eficacia terapéutica o por reacciones adversas en el hombre. En general, sin embargo, esas observaciones esporádicas no parecen ser suficientemente sensibles para descubrir variaciones clínicamente significativas de la biodisponibilidad.

5.2 Modelos animales

Se están haciendo investigaciones sobre las pruebas de biodisponibilidad en el animal intacto y en animales con cavidades evertidas y bolsas intestinales, pero todavía no se ha establecido el valor predictivo de esos modelos para calcular la biodisponibilidad en el hombre.

5.3 Pruebas *in vitro*

Las pruebas *in vitro* más corrientes son la de desintegración y la de disolución. La primera tiene por fin medir la fase inicial de la liberación del medicamento especificando el tiempo máximo necesario para la desintegración de la forma medicamentosa en partículas de un tamaño determinado, mientras que la segunda mide la cantidad de medicamento disuelto en función del tiempo. Ambas pruebas adolecen de limitaciones como medio de predecir la biodisponibilidad pero pueden ser muy útiles para la inspección de la calidad de los productos cuya biodisponibilidad ha sido ya evaluada, así como para los trabajos de investigación y desarrollo en el sector farmacéutico.

Cuando los estudios en el hombre revelan diferencias considerables de biodisponibilidad biológica en los productos farmacéuticos, éstos deben estudiarse cuidadosamente tanto por métodos *in vitro* como en modelos animales. El perfeccionamiento de estas pruebas puede aminorar la necesidad de recurrir a los seres humanos.

6. ESPECIFICACIONES APLICABLES A LA BIODISPONIBILIDAD

Las necesidades y los criterios de los organismos de inspección de medicamentos serán determinantes de la forma en que cada uno de ellos especifique sus propias normas de biodisponibilidad. Las especificaciones aplicables a cada medicamento dependen de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de éste, así como de su empleo terapéutico. Desde el punto de vista del establecimiento de límites, en las especificaciones se deben tener en cuenta :

1. la inclinación de la curva dosis-respuesta ;
2. la parte de la curva en la que se utiliza terapéuticamente el medicamento ;
3. el hecho de que los efectos de las diferencias de biodisponibilidad se intensificarán si el medicamento tiene características farmacocinéticas no lineales, y
4. las variaciones del método de prueba entre distintos sujetos y en un mismo sujeto.

En los medicamentos administrados durante largo tiempo, la fracción absorbida suele ser más importante que la cronología de la absorción. No obstante, la evolución en el tiempo de la concentración del medicamento es a veces suficientemente importante para que sea preciso definirla en las especificaciones (v.g., en el caso de los medicamentos hipnóticos). Asimismo debe prestarse especial atención a las fórmulas de acción retardada.

6.1 Fórmulas de referencia para la determinación de la biodisponibilidad

En principio, la biodisponibilidad sólo puede definirse en relación con una fórmula de referencia. Para determinar la biodisponibilidad absoluta se suele comparar una forma medicamentosa administrada por vía oral con una fórmula de referencia inyectada por vía intravenosa. Pero es más frecuente, y tal vez más útil, determinar la biodisponibilidad relativa. Las fórmulas de referencia primarias para estas evaluaciones deben ser soluciones orales u otras formas medicamentosas orales bien definidas y que se absorban bien, mientras que como referencia secundaria puede usarse un producto existente en el comercio. Este último puede ser conveniente para comparar varias fórmulas de medicamentos similares, pero puede dar resultados engañosos por no ser posible asegurar la reproducibilidad de una referencia secundaria.

6.2 Diferencias aceptables de biodisponibilidad entre diferentes fórmulas de un mismo producto

Como las diferencias de biodisponibilidad entre las preparaciones de un mismo medicamento pueden ser tan grandes que originen variaciones importantes de la eficacia clínica y de los efectos adversos, es necesario definir los límites de la biodisponibilidad aceptable. Lo ideal sería que los medicamentos se absorbieran por completo; sin embargo, existen posiblemente factores fisicoquímicos y fisiológicos incontrolables que pueden impedir que la disponibilidad del producto sea completa. En el caso de cualquier producto, la especificación de los límites aceptables de biodisponibilidad y de probabilidad determina el número de personas necesarias para el estudio. Cuando se promulguen especificaciones deben tenerse en cuenta los cuatro puntos enumerados en la página precedente, para lo cual cada medicamento habrá de considerarse por separado y en función de su uso clínico.

7. ORDEN DE PRIORIDAD

Habida cuenta del elevado número de productos farmacéuticos cuya biodisponibilidad no ha sido todavía evaluada y de la penuria de investigadores competentes y de medios adecuados, se impone establecer un sistema

de prioridades para determinar el orden por el que deben ensayarse los diversos tipos de productos. Este orden de prioridad debe basarse en consideraciones tanto clínicas como fisicoquímicas.

Los tipos de medicamentos en los que es más urgente determinar la biodisponibilidad son los usados para tratar o prevenir enfermedades graves, especialmente aquellos que presentan una estrecha relación dosis/respuesta y/o un bajo índice terapéutico y los que son relativamente poco solubles en el agua. Ciertamente es que también algunos medicamentos relativamente hidrosolubles pueden plantear importantes problemas de biodisponibilidad. A este respecto merecen especial atención los tipos mencionados de medicamentos producidos por diversos fabricantes, así como las formas medicamentosas con cubierta o envoltura y las de acción prolongada.

Las precedentes consideraciones, así como la experiencia acumulada, hacen pensar que entre los productos farmacéuticos que requieren una atención prioritaria figuran las formas medicamentosas sólidas para administración oral de los siguientes productos: esteroides, antiepilépticos, glucósidos cardíacos, agentes hipoglucemiantes orales, anticoagulantes cumarínicos, ciertos medicamentos antiinflamatorios y varios agentes antiinfecciosos de acción general.

8. NECESIDADES DE PERSONAL

Los estudios de biodisponibilidad requieren la acción coordinada de un equipo multidisciplinario.

El protocolo de trabajo debe ser obra de un grupo que comprenda un especialista en farmacodinamia, un médico y un estadígrafo. Los métodos de determinación del medicamento y/o de sus metabolitos se establecerán en consulta con un especialista en análisis químico. La ejecución del estudio requerirá además personal administrativo y enfermeras que desempeñarán sus funciones bajo supervisión médica.

Entre los diversos tipos de personal profesional necesarios para los estudios de biodisponibilidad, hay una penuria — y por tanto una necesidad especialmente acusada — de especialistas en farmacocinética, de químicos analíticos capaces de establecer nuevos métodos de análisis y de farmacólogos clínicos especializados en la determinación cuantitativa de efectos farmacológicos y terapéuticos.

Teniendo en cuenta la gran importancia que tiene para los farmacéuticos el conocimiento de los problemas de biodisponibilidad, convendría que se incluyeran enseñanzas de biofarmacia en los programas de estudio de todas las escuelas de farmacia.

9. INVESTIGACIONES NECESARIAS

El Grupo estima que es necesario intensificar las investigaciones sobre la biodisponibilidad de los medicamentos y, en especial, sobre las siguientes materias :

1. Teoría y práctica de la farmacocinética y relaciones entre la concentración y el efecto.
2. Problemas básicos de las ciencias biofarmacéuticas.
3. Métodos perfeccionados para el análisis de medicamentos en los líquidos biológicos ; interesa en especial establecer métodos que sean sensibles, específicos y adecuados.
4. Comparación entre los estudios de biodisponibilidad en el hombre y otros métodos de prueba *in vivo* e *in vitro*, con el fin de reducir la necesidad de investigaciones en el hombre.
5. Establecimiento de fórmulas de referencia para la determinación de la biodisponibilidad, teniendo particularmente en cuenta los problemas que plantean los medicamentos con una hidrosolubilidad muy baja.
6. Biodisponibilidad de formas medicamentosas de acción retardada.
7. Problemas planteados por las combinaciones fijas de medicamentos y por medicamentos que a menudo se prescriben juntos.

También se necesita más información 1) sobre la reproducibilidad de los resultados en experimentos repetidos *a*) en un mismo laboratorio y en laboratorios distintos, *b*) en grupos étnicos diferentes, y *c*) en sujetos sanos y en enfermos ; y 2) sobre los efectos de ciertos factores fisiológicos que pueden influir en los resultados, por ejemplo, como, *a*) la edad, el sexo, el peso corporal, la administración simultánea de otros medicamentos, *b*) la ingestión de alimentos y líquidos, *c*) el reposo y la deambulación y *d*) la hora del día.

10. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La rapidez y la magnitud con que un medicamento entra en la circulación (es decir, su biodisponibilidad) cuando se administra por una vía distinta de la intravenosa pueden estar afectadas en una medida considerable por las características de la forma medicamentosa utilizada y por las diferencias fisiológicas entre unos pacientes y otros. A su vez, las variaciones de la biodisponibilidad pueden tener importantes repercusiones en la acción terapéutica y en los efectos adversos del medicamento.

En la actualidad no existe ningún método satisfactorio para predecir cuál será la biodisponibilidad en el hombre a partir de determinaciones

in vitro o de estudios en el animal. La biodisponibilidad de una forma medicamentosa se determina midiendo la rapidez y la magnitud de la absorción del medicamento en la sangre (plasma) o de su excreción en la orina, en comparación con la absorción o la excreción de una fórmula de referencia del mismo medicamento (v.g., solución intravenosa, solución oral o forma medicamentosa oral sólida).

Los estudios de biodisponibilidad biológica pueden hacerse en sujetos normales o en pacientes tratados con el medicamento en estudio y deben proyectarse con el mayor rigor en función de las consideraciones éticas, médicas, biofarmacéuticas, analíticas y estadísticas que sea preciso tener en cuenta.

En estos estudios hay que dar prioridad a las preparaciones que contienen medicamentos usados para el tratamiento o la prevención de enfermedades graves, particularmente aquellos que presentan una estrecha curva dosis/respuesta, un índice terapéutico bajo y una solubilidad relativamente pequeña en el agua. Entre los productos que requieren una atención prioritaria figuran los esteroides, los antiepilépticos, los glucósidos cardiacos, los agentes hipoglucemiantes, los anticoagulantes cumarínicos y ciertos medicamentos antiinflamatorios.

Se necesita más personal calificado y un mayor volumen de investigaciones en el campo de la farmacocinética y la biofarmacia a fin de mejorar nuestros conocimientos sobre los factores que determinan la biodisponibilidad y de establecer pruebas *in vitro* y en el animal que puedan usarse para predecir o regular la biodisponibilidad de los medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

- Brodie, B. B. y Heller, W. M., ed. (1972), *Bioavailability of drugs : Proceedings of the conference, Washington, D.C., November 1971*, Basilea, Karger (separata de *Pharmacology*, **8**, N^{os} 1-3, 1972)
- Dost, F. H. (1968) *Grundlagen der Pharmakohinetik*, 2^a ed., Stuttgart, Georg Thieme
- Gibaldi M. (1971) *Introduction to biopharmaceutics*, Filadelfia, Lea Febiger.
Guidelines for biopharmaceutical studies in man, Washington, D. C. American, Pharmaceutical Association & Academy of Pharmaceutical Sciences, 1972
- Levy, G. (1973) Correlation between drug concentration and drug response in man : pharmacokinetic considerations. En: *Proceedings of the Fifth International Congress of Pharmacology*, vol. 2, Basilea, Karger
- Levy, G. y Gibaldi, M. (1972) Pharmacokinetics of drug action, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **12**, 85
- Rescigno A. y Segre, G. (1966) *Drug and tracer kinetics*, Waltham, Mass., Blaisdell
- Swarbrick J. (1970) *Current concepts in the pharmaceutical sciences*, Filadelfia, Lea & Febiger
- Wagner, J. G. (1971) *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics*, Hamilton, 111., Hamilton Press (*Drug Intelligence Publications*)
-