



**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS**



**“BIOEQUIVALENCIA DE TRES FORMAS FARMACÉUTICAS  
COMERCIALES DE IVERMECTINA ORAL PARA EQUINOS”**

**Rosario Alicia Toro Campos**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario  
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA : DRA. DANIELA IRAGÜENCONTRERAS

FINANCIAMIENTO: IX CONCURSO FONDO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS  
VETERINARIAS 2008

**SANTIAGO, CHILE  
2010**



# UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS



## “BIOEQUIVALENCIA DE TRES FORMAS FARMACÉUTICAS COMERCIALES DE IVERMECTINA ORAL PARA EQUINOS”

**Rosario Alicia Toro Campos**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario  
Departamento de Ciencias Clínicas

NOTA FINAL: .....

		NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA	: DRA. DANIELA IRAGÜEN	.....	.....
PROFESOR CONSEJERO	: DRA. BESSIE URQUIETA	.....	.....
PROFESOR CONSEJERO	: DR. MARIO ACUÑA	.....	.....

SANTIAGO, CHILE  
2010

## MEMORIA DE TÍTULO

# 'BIOEQUIVALENCIA DE TRES FORMAS FARMACEUTICAS COMERCIALES DE IVERMECTINA ORAL PARA EQUINOS. "

Rosario Toro Campos\*

*\*Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, Santiago, Chile.*

## ABSTRACT

Ivermectin (IVM) is an antiparasitic agent used in equine medicine, being several formulations available in the national market. This study describes the kinetic disposition of three commercial pharmaceutical forms of IVM for oral use in equine and a comparison against the innovator and reference product Eqvalan® (Merial Saude Animal Ltda., Brasil) is included. Forty healthy equines were allocated in four experimental groups. Each group was treated with a single dose (200 µg/Kg b.w.) of one of the following IVM formulations: 1,87% IVM oral paste (group I; GI), 1% IVM oral gel (group II; GII), 1,4% IVM oral gel (group III; GIII) and the innovator formulation Eqvalan® (group IV; GIV) oral paste. Twenty blood samples were collected between one hour and forty days after treatment at increasing time intervals. Plasma went through a solid phase extraction and chromatographic analysis using fluorescence detection (HPLC-Fluor) for IVM quantification. Pharmacokinetic parameters such as maximum plasma concentration ( $C_{m\acute{a}x}$ ), area under the curve ( $AUC_{final}$ ) and extrapolated to infinity ( $AUC_{\infty}$ ), elimination half life ( $T_{1/2}$ ), clearance (CL), elimination constant ( $K_{el}$ ), volume of distribution (Vda), bioavailability (F) and the time to get the maximum plasmatic concentration ( $T_{m\acute{a}x}$ ) were calculated for each formulation and went through a statistics analysis (ANOVA) in order to compare each group with the innovator form. Significant differences ( $p < 0,05$ ) were found in the parameters of GI such as  $C_{max}$  (GI: 27,4±7,62; GIV: 58,64±24,55),  $AUC_{final}$  (GI: 70,85±32,68; GIV: 177,19±36,36),  $AUC_{\infty}$  (GI: 72,11±33,47; GIV: 181,44±36,34),  $T_{1/2}$  (GI: 3,03±0,96; GIV: 3,92±0,72), clearance (CL; GI: 3459±1969,35; GIV: 1143,69±234,5), Vda (GI: 16,07±12,26; GIV: 6,36±1,31) and F (GI: 36,05±16,74; GIV: 90,72±18,17). No significant differences ( $p > 0,05$ ) were found for  $K_{el}$  and  $T_{max}$ . Calculated parameters from GII and GIII showed no significant differences when compared with the innovator formulation (GIV). Results indicated that pharmaceutical forms used in GII and GIII were bioequivalent (BE) with the innovator formulation. Therefore, switchability can be applied only with these two formulations. IVM oral paste used in GI showed no BE with Eqvalan®. This study suggests the importance of future research in BE regarding veterinary medicines when different forms for the same active moiety are available.

**Key words:** Ivermectin, bioequivalence, bioavailability, therapeutic interchangeability, horses.

## RESUMEN

La Ivermectina (IVM) es un antiparasitario utilizado en medicina equina, existiendo a nivel nacional múltiples formulaciones disponibles en el mercado. Este estudio describe el comportamiento farmacocinético de tres formas farmacéuticas comerciales de IVM para uso oral en equinos y las compara con el fármaco innovador y de referencia Eqvalan® (Merial Saude Animal Ltda., Brasil). Se utilizaron 40 equinos clínicamente sanos asignados a cuatro grupos experimentales a los que se les administró una única dosis (200 µg/Kg p.v.) de una de las siguientes formas farmacéuticas: IVM 1,87% pasta oral (grupo I; GI), IVM 1% gel oral (grupo II; GII), IVM 1,4% gel oral (grupo III; GIII) y el fármaco innovador Eqvalan® (grupo IV; GIV). Posteriormente, se recolectaron 20 muestras de sangre a partir de 1 hora posterior al tratamiento en intervalos crecientes de tiempo hasta el día cuarenta. El plasma fue sometido a una extracción en fase sólida y analizado por cromatografía líquida de alto rendimiento con detección de fluorescencia (HPLC-Flúor) para la cuantificación de IVM. Se calculó los parámetros farmacocinéticos concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ), área bajo la curva final ( $AUC_{final}$ ) y extrapolada al infinito ( $AUC_{\infty}$ ), vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ), clearance (CL), constante de eliminación ( $K_{el}$ ), volumen de distribución aparente (Vda), biodisponibilidad (F) y tiempo de concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) para cada formulación y se compararon con la de referencia mediante análisis de varianza

(ANDEVA). Se encontró diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en los parámetros obtenidos para el GI en los parámetros  $C_{m\acute{a}x}$  (GI: 27,4±7,62; GIV: 58,64±24,55),  $AUC_{final}$  (GI: 70,85±32,68; GIV: 177,19±36,36),  $AUC_{\infty}$  (GI: 72,11±33,47; GIV: 181,44±36,34),  $T_{1/2}$  (GI: 3,03±0,96; GIV: 3,92±0,72), CL (GI: 3459±1969,35; GIV: 1143,69±234,5), Vda (GI: 16,07±12,26; GIV: 6,36±1,31) y F (GI: 36,05±16,74; GIV: 90,72±18,17). No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) para  $K_{el}$  y  $T_{m\acute{a}x}$ . Para GII y GIII no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sólo las formas farmacéuticas utilizadas en GII y GIII resultaron bioequivalentes (BE) con la fórmula innovadora, por lo que son intercambiables. La pasta oral utilizada en el GI no es BE con Eqvalan®. Este estudio sugiere la importancia de estudios futuros en BE de medicamentos de uso veterinario cuando se encuentran disponibles diferentes formulaciones comerciales de un mismo principio activo.

**Palabras clave:** Ivermectina, bioequivalencia, biodisponibilidad, intercambiabilidad terapéutica, equinos.

## INTRODUCCIÓN

### ***Bioequivalencia; fármacos innovadores y genéricos***

Un fármaco se encuentra compuesto tanto por un principio activo como por sus excipientes. El principio activo corresponde a la sustancia o mezcla de sustancias que generan un efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo adquieren dicha propiedad (Chile. Ministerio de Agricultura, 1995). Los excipientes corresponden a cualquier materia prima utilizada en la manufactura de los medicamentos como preservantes, antioxidantes, espesantes, tampones y sustancias para ajustar la tonicidad, los cuales pueden ser considerados como elementos inactivos dentro del fármaco que pueden afectar las propiedades farmacocinéticas del principio activo (Borgherini, 2003).

Dentro del mercado farmacéutico se pueden encontrar dos tipos de fármacos, llamados innovadores y genéricos. Según el "Committee for proprietary medicinal products" (CPMP) dependiente de la "European medicines agency" (EMA), el fármaco innovador o de referencia es un producto autorizado y comercializado sobre la base de un completo expediente de datos biológicos, químicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos (CPMP, 2001). Su desarrollo demora años con costos elevados que bordean los 800 millones de dólares (Bavestrello, 2003). Cuando son comercializados, obtienen una patente de duración variable que le otorga la exclusividad en el mercado farmacéutico. Luego de caducada la patente, las autoridades sanitarias quedan en libertad de permitir el registro de productos similares o copias del original y aprobar su comercialización (Saavedra y Quiñones, 2006). De esta

forma surgen los fármacos genéricos que tienen un mismo principio activo que el innovador, pero pueden contener excipientes diferentes (Bavestrello, 2003). La incorporación de los genéricos al mercado farmacéutico produce grandes ahorros ya que se pueden vender a un precio menor al del fármaco innovador, pues sus creadores no tienen que pagar los altos costos de los estudios previos exigidos para el registro (Borgherini, 2003). En el caso de los genéricos, sólo son exigidos antecedentes bibliográficos acerca de la droga original y resultados analíticos que avalen la calidad del producto y la similitud farmacocinética con el fármaco innovador o de referencia. Además, se exige que se inspeccionen las instalaciones del fabricante y se revise el etiquetado. Sin embargo, en países que se encuentran suscritos a los acuerdos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), referentes a la fabricación de genéricos para la intercambiabilidad, las autoridades exigirán además, pruebas de biodisponibilidad (BD) comparada para demostrar bioequivalencia (BE) con el innovador (Saavedra y Quiñones, 2006).

Según la "Food and Drug Administration" de los Estados Unidos de América (US-FDA), la BD se define como

la velocidad y magnitud en la cual el principio activo o la molécula activa es absorbida desde una formulación farmacéutica (FF) hacia su sitio de acción, donde se encuentra disponible. Se distingue una BD absoluta, en la cual una vía de dosificación es comparada con la administración endovenosa y la BD relativa en la cual se compara una vía de administración con la misma o con otra vía no endovenosa. Los estudios de BD proveen información farmacocinética relacionada con la distribución, eliminación y efecto de los nutrientes en la absorción de los fármacos, entre otras cosas (US-FDA, 2003) y puede medir la influencia que tienen diversos factores como la formulación y la condición fisiológica o patológica de los animales estudiados, en la magnitud y velocidad de absorción de la droga (Toutain y Koritz, 1997).

La BE se define como la ausencia de diferencias significativas en la velocidad y magnitud en que el principio activo de productos que son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, se encuentra disponible en el sitio de acción de la droga, una vez administrado en la misma dosis molar y en condiciones similares en un estudio apropiadamente diseñado (US-FDA,

2003), siendo los equivalentes farmacéuticos aquellas presentaciones que contienen igual principio activo, con igual dosis y misma formulación (Bavestrello, 2003) y las alternativas farmacéuticas, productos con el mismo principio activo, pero que contienen distintas formas químicas tales como sales o ésteres, o que pueden diferir del producto innovador en la forma de dosificación (Abdulrazaq *et al.*, 2008). Dos formulaciones con un mismo principio activo que demuestran ser bioequivalentes son consideradas, a su vez, terapéuticamente equivalentes y por lo tanto intercambiables, lo que constituye la base para la autorización de la comercialización de los productos genéricos (Bavestrello, 2003).

### ***Estudios de bioequivalencia***

Los estudios de BE son un requisito en ciertos países para autorizar la comercialización de los fármacos genéricos. Diversas agencias de aprobación de medicamentos como la US-FDA y la EMEA, emiten numerosas declaraciones y guías de orientación para la aprobación de la intercambiabilidad terapéutica por medio de estudios de BE para sus propios países (Saavedra y Quiñones, 2006). Dichas guías, tales

como la emitida por el "Committee for Veterinary Medicinal Products" (CVMP), dependiente de EMEA, dictan normas para la realización estandarizada de un estudio de BE, indicando, entre otras cosas, cual debiera ser el fármaco y la ruta de referencia, el tipo y número de animales que se deberían utilizar, los factores externos que se deben considerar, la matriz biológica desde donde se deberían tomar las muestras, el tiempo de muestreo, los parámetros farmacocinéticos a analizar y el estudio estadístico, entre otros (CVMP, 2001; US-FDA, 2003). En países de menor desarrollo farmacológico, estos instructivos no representan obligatoriedad, pero sí una guía para la realización de los estudios de BE (Saavedra y Quiñones, 2006).

### ***Criterios para determinar bioequivalencia***

Uno de los métodos recomendados para demostrar BE está basado en la determinación de la sustancia activa en la sangre y la concentración que ésta sigue en el tiempo. Así, según el CVMP, existirá BE entre dos formulaciones o rutas de administración si, bajo condiciones experimentales idénticas y apropiadas, la

BD de las sustancias activas sólo difieren dentro de límites aceptables, previamente definidos de acuerdo a los objetivos de la prueba (CVMP, 2001).

Los parámetros farmacocinéticos considerados para los estudios de BE son el área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) (Bavestrello, 2003). Sin embargo, en la literatura se da a conocer que estos parámetros no serían suficientes para determinar con exactitud la bioequivalencia entre distintos fármacos (Rescigno y Powers, 1998), por lo que se pueden determinar otros parámetros para la comparación farmacocinética, tales como la vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ), parámetro que toma importancia en salud pública cuando se estudian medicamentos en animales de producción, ya que al variar, los períodos de resguardo pudieran ser insuficientes y generar residuos en los productos de consumo humano. Tanto para el AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , la norma dice que para un intervalo de confianza de 90%, la relación entre los fármacos en estudio y de referencia debe estar contenida dentro de los límites establecidos entre un 80 a un 125% (CVMP, 2001).

### ***Consecuencias de inequivalencia de fármacos***

Existen numerosos estudios y publicaciones que demuestran la ausencia de BE entre productos genéricos y sus innovadores (de referencia). Esta situación podría llevar a graves consecuencias para los pacientes debido a la posibilidad de que las concentraciones plasmáticas alcanzadas superen el rango terapéutico, llevando así a una posible toxicidad del fármaco o bien, que sean insuficientes, llevando a una terapia ineficaz.

Rigato *et al.* (2010) compararon dos formulaciones del antiinflamatorio no esterooidal nimesulide en tabletas de 100 mg en humanos. Se concluyó que el fármaco en estudio presentaba una  $C_{m\acute{a}x}$  significativamente menor a la del producto de referencia. Considerándose no bioequivalente al innovador.

Del Tacca *et al.* (2009), determinaron que una FF para humanos de amoxicilina, disponible en el comercio, no era bioequivalente en comparación con el fármaco innovador, presentando una menor  $C_{m\acute{a}x}$ . Esto podría repercutir en la efectividad de la terapia y en la generación de resistencia bacteriana frente a este antibiótico.

Chenu *et al.* (2009), señalaron diferencias significativas en la  $C_{m\acute{a}x}$  entre el antidepresivo venlafaxine genérico y el innovador, siendo la  $C_{m\acute{a}x}$  del fármaco en estudio mucho mayor que la del fármaco de referencia.

La inequivalencia de fármacos "genéricos" en relación al innovador lleva a posibles riesgos de una magnitud variable en los pacientes, al momento de intercambiar medicamentos. De esta forma se encuentran desde la generación de resistencia a los antimicrobianos, hasta la ineficacia en medicamentos tan importantes para la salud humana como lo serían los antiarrítmicos, antiepilépticos y antidepresivos, entre otros, lo que generaría un gran impacto en la salud del paciente.

La ausencia de BE no sólo se puede apreciar en fármacos utilizados en medicina humana, sino que también en la medicina veterinaria. Lifschitz *et al.* (2004), compararon cuatro formas farmacéuticas comercializadas como genéricas de ivermectina (IVM) en terneros, donde se encontraron diferencias significativas en la velocidad ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y magnitud ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de absorción entre las formas farmacéuticas estudiadas. Lo mismo se puede observar

en el estudio de Chong *et al.* (2002) quienes compararon dos formulaciones de oxytetraciclina oral en conejos, concluyendo que la FF en estudio no era bioequivalente con respecto al innovador.

### ***Bioequivalencia en Chile***

En Chile en los últimos años, el tema de la BE farmacéutica se ha considerado para el registro de nuevos fármacos en el mercado de la medicina humana. De esta manera, el Ministerio de Salud (Chile) ha demostrado acciones secuenciales para lograr que la BE de los medicamentos sea una actividad obligatoria en el país. En el año 2005 publicó, mediante la Resolución Exenta 726/05, una lista con 52 principios activos contenidos en productos farmacéuticos que debían establecer equivalencia terapéutica mediante estudios comparativos *in vivo* o *in vitro* (Chile. Ministerio de Salud, 2005a). Los principios activos considerados dentro de esta lista son fármacos con alto impacto, ya que contempla medicamentos que al presentar pequeñas variaciones en su comportamiento farmacocinético pueden generar grandes diferencias en su acción terapéutica y seguridad, como es el caso de los antibióticos (gentamicina), antihistamínicos, antiepilépticos y



antiarrítmicos, entre otros. El mismo año, se publicó, mediante la Resolución Exenta 727/05 la norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile (Chile. Ministerio de Salud, 2005b). Posteriormente, en el año 2008 se publicaron nuevas resoluciones que establecían fechas de vigencia para la exigencia de estudios de BE, tales como la Resolución Exenta 3225, la que fijó como fecha límite el 2 de julio del 2008 para que productos que contengan como principio activo clorfenamina maleato y carbamazepina y que quieran renovar su registro, debían presentar los protocolos de estudios de BE respectivos (Chile. Ministerio de Salud, 2008). El 2009 se publicó la Resolución Exenta 728 la que establecía fecha de vigencia para la exigencia de estudios de BE a productos farmacéuticos monodroga que contienen ciclosporina, diclofenaco (sódico y potásico), cloxacilina (sódica) y zidovudina, estableciéndose el 2 de abril de 2009 la fecha de inicio de exigencia de estudios de BE para los medicamentos que opten al registro y que contengan los principios activos recién mencionados (Chile. Ministerio de Salud, 2009).

Por el contrario, en la medicina veterinaria no existen tales normas ni exigencias con respecto a la BE de fármacos de uso exclusivamente animal, lo cual, sumado con la alta disponibilidad de fármacos con un mismo principio activo, genera un gran problema a la hora de la elección del fármaco ideal para instaurar una terapia adecuada en un paciente. A modo de ejemplo, existen 38 FF de IVM (como principio activo único o asociado) parenteral para bovinos, 13 de fenbendazol para bovinos, 16 de enrofloxacin oral para caninos, 11 de amoxicilina sola o asociada con ácido clavulánico para caninos, entre muchos otros ejemplos (Chile. Servicio Agrícola y Ganadero, 2010). En el caso de la IVM oral para uso en equinos, el SAG informa de 12 FF comerciales, dentro de las cuales está el fármaco innovador Eqvalan<sup>®</sup> (Merial Saude Animal Ltda., Brasil).

### ***Ivermectina***

La IVM es un derivado semisintético de la familia de las avermectinas (AVM) y corresponde a la mezcla de dos AVM químicamente modificadas, conteniendo a lo menos un 80% de 22-23 dihydroavermectina B<sub>1a</sub> y cerca de un 20% de 22-23

dihydroavermectina B<sub>1b</sub> (Lifschitz *et al.*, 1999). Forma parte de la familia de las lactonas macrocíclicas y proviene del *Streptomyces avermitilis* (Richard-Lenoble *et al.*, 2003). La IVM posee actividad antiparasitaria contra endo y ectoparásitos, resultando ser el primer fármaco etiquetado como endectocida. Fue comercializada para la medicina animal en 1981 y se convirtió rápidamente en la droga antiparasitaria de elección (Omura, 2007).

La IVM es ampliamente activa contra un gran espectro de especies nematodos (incluyendo en su mayoría tanto estados larvarios como adultos) y también contra especies artrópodos que infectan a muchos animales domésticos, actuando a dosis muy bajas (se expresan en µg/kg de peso corporal), por lo que cuenta con un amplio margen de seguridad (González *et al.*, 2009). Sin embargo, no es efectiva contra gusanos planos, protozoos, bacterias ni hongos. Puede ser fácilmente administrada por vía oral, tópica y parenteral y además posee una forma única de acción, lo que significa que no hayan problemas de resistencia cruzada con otros productos antiparasitarios existentes (Omura, 2007). IVM actúa alterando la transferencia de iones cloro a través de

los canales dependientes de glutamato en la membrana celular del parásito y además puede ser un agonista del neurotransmisor inhibidor Ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Richard-Lenoble *et al.*, 2003). La IVM bloquea la neurotransmisión, interfiriendo en la sinapsis neuromuscular y produciendo una parálisis tanto en los músculos faríngeos como en los somáticos del parásito, llevándolo a la muerte. En vertebrados estimula la liberación de GABA en las neuronas, pero como ésta se encuentra normalmente en el cerebro, el cual está protegido por la barrera hematoencefálica, la droga es excepcionalmente segura para los mamíferos (Omura, 2007).

En cuanto a sus propiedades físico-químicas, la IVM es una molécula altamente lipofílica por lo que se disuelve en la mayoría de los solventes orgánicos y es relativamente insoluble en agua. Esta capacidad genera que la droga se distribuya ampliamente en el organismo del animal y sea eliminada lentamente de los distintos compartimientos del cuerpo (Lifschitz *et al.*, 1999). Así, la IVM tiene un amplio volumen de distribución (Vd) en todas las especies, distribuyéndose principalmente en el tejido adiposo, el cual actúa como reservorio de la droga y

además favorece la permanencia del fármaco por un largo período de tiempo en el animal (González *et al.*, 2009). Sin embargo, su farmacocinética va a diferir según la ruta de administración utilizada, la formulación y la especie animal a la que va dirigido el fármaco (Lifschitz *et al.*, 1999). Se puede observar por ejemplo, que la mayor BD que alcanza el fármaco es a través de la ruta subcutánea, seguida luego por la oral, a pesar que la primera se absorbe más lentamente. La biotransformación de la droga es mínima, siendo gran parte de ella eliminada casi inalterable por las heces, independiente de la ruta de administración. También se puede observar algo de eliminación a través de la orina (<2%) y en algunas especies a través de la glándula mamaria (González *et al.*, 2009).

Como ya se ha comentado, la IVM se utiliza principalmente para el control de parásitos nematodos y artrópodos que puedan afectar a cualquier especie animal. En el caso de los equinos, la aparición de la IVM generó un gran impacto en el control de los parásitos presentes en esta especie ya que es eficaz contra un amplio espectro de nematodos, incluidos aquéllos que presentan etapas de larvas migratorias

en los tejidos, tales como el *Parascaris equorum*, *Strongylus spp.* y microfilarias de *Onchocerca cervicalis* (Pérez *et al.*, 2003). También es altamente efectivo contra artrópodos como *Gasterophilus spp.* y *Sarcoptes scabiei* (González *et al.*, 2009). Inicialmente la IVM para uso en equinos fue introducida al mercado mundial como una solución de administración intramuscular (IM), sin embargo, la aparición de lesiones sépticas en el sitio de inyección y la presentación de miositis clostridiales generaron su retiro (Pérez *et al.*, 2003). Actualmente se utiliza la vía de administración oral para el tratamiento antiparasitario, la cual presenta una absorción mucho más rápida comparada con la vía subcutánea pero una menor BD. Aún así, ésta sigue siendo la vía preferida debido a que la subcutánea presenta los mismos problemas anteriormente nombrados de la vía IM (González *et al.*, 2009). La dosis de administración utilizada en esta especie es de 200 µg/Kg de peso corporal (Barragry, 1987).

El uso de este antihelmíntico en la especie equina, manteniendo óptimos intervalos de tiempo entre cada tratamiento, considerando los diversos factores de riesgo y el tiempo de

actividad efectiva del antiparasitario, puede mantener una infectividad parasitaria de los pastizales dentro de límites tolerables que no afectan al rendimiento ni el bienestar del animal. Tampoco causa un sobre uso del producto, lo que generaría resistencia a este antiparasitario (Pérez *et al.*, 2003). Sin embargo, el tiempo de actividad del antiparasitario dependerá fundamentalmente de la farmacocinética del medicamento utilizado, que estará influenciada tanto por la vía de administración, la formulación del producto y por el vehículo utilizado en la formulación (Lifschitz *et al.*, 1999).

Existe una amplia gama de FF de IVM oral para equinos en el mercado farmacéutico de uso veterinario, es por esto que se presenta este estudio diseñado con el fin de comparar tres FF de IVM para uso oral en equinos, de las 12 que existen en el mercado nacional (Chile. Servicio Agrícola y Ganadero, 2010), con respecto al fármaco innovador Eqvalan<sup>®</sup>, permitiendo de esta manera conocer si existe o no BE en cada una de ellas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Para la realización de este estudio se solicitó la aprobación al Comité de

Bioética y el Comité de Bioseguridad de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile.

### ***Animales***

Se utilizaron equinos adultos, Fina Sangre Inglés, clínicamente sanos, los que fueron facilitados por el Ejército de Chile.

Fueron incluidos equinos sin alteraciones en los hemogramas y perfiles bioquímicos y que no hubieran recibido tratamiento con ninguna lactona macrocíclica por lo menos durante los 60 días previos al estudio. El estudio se llevó a cabo entre los meses de abril y agosto del año 2009 en las instalaciones de la Escuela Militar. Durante el periodo experimental, los equinos fueron mantenidos en caballerizas individuales, con libre acceso al agua y con una alimentación que consistía en heno de alfalfa y avena, suministrada tres veces al día. El día anterior a la administración de los tratamientos, los animales fueron sometidos a ayuno de 12 horas. Posteriormente, a las tres horas de la administración del fármaco, los animales fueron alimentados, continuando con el manejo rutinario por parte del Ejército.

### ***Diseño experimental***

Se diseñó un estudio en paralelo utilizando 40 equinos, los que fueron asignados a cuatro grupos experimentales: Grupo I IVM 1,87% pasta oral; Grupo II IVM 1% gel oral; Grupo III IVM 1,4% gel oral; Grupo IV IVM 1,87% pasta oral (Eqvalan®). Durante todo el experimento, los animales fueron monitoreados constantemente por un médico especialista en medicina de equinos ante cualquier alteración que pudieran presentar durante el periodo experimental.

### ***Administración y obtención de muestras***

Todos los ejemplares recibieron una dosis única de 200 µg/Kg de peso corporal (dosis terapéutica recomendada) por vía oral, a partir de las 09:00 horas, antes de la administración de su primera ración alimenticia del día.

Se recolectaron muestras de sangre con sistemas de tubos heparinizados al vacío, desde la vena yugular antes del tratamiento y luego de éste a los tiempos 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 horas y 2, 3, 4, 6, 8, 12 y desde el día 15 hasta el 40 cada 5 días post

tratamiento. Luego de cada muestreo se centrifugaron las muestras a 1200 g durante 20 minutos con el fin de obtener el plasma, el que fue almacenado a temperaturas de -80°C hasta el posterior análisis cromatográfico en el Laboratorio de Farmacología Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias (FAVET).

### ***Validación del método analítico para la detección de IVM en el plasma***

Se utilizó un método de cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a detección de fluorescencia (HPLC-Flúor), validado de acuerdo a la norma de la US-FDA (1996). Los parámetros definidos para ello fueron: tiempo de retención de IVM, especificidad, linealidad, precisión, recuperación, límite de detección y límite de cuantificación.

Cada parámetro fue calculado de la siguiente manera:

- a) Tiempo de retención: Se determinó analizando muestras blanco fortificadas con 0,5 ng/ml de IVM.
- b) Especificidad: Se comparó el tiempo de retención de IVM analizado como solución de droga

pura en 5 muestras de plasma fortificado con 0,5 ng/ml de IVM y 20 de plasma blanco.

- c) Linealidad: Se determinó analizando seis curvas con solución estándar de plasma fortificado con IVM a concentraciones de 0,5; 1; 5; 10 y 20 ng/ml. Se realizó un análisis de regresión lineal a cada curva, aceptando un comportamiento lineal cuando el coeficiente de correlación ( $r$ ), entre las áreas cromatográficas y las concentraciones, fuera mayor o igual a 0,9.
- d) Precisión: Se obtuvo analizando diez muestras de plasma equino fortificado con 0,5 ng/ml de IVM. Para las concentraciones obtenidas se calculó el promedio, desviación estándar (DS) y coeficiente de variación, aceptándose como máximo un 25% de variación.
- e) Recuperación: Se calculó analizando tres curvas de plasma equino fortificado con concentraciones de IVM de 0,5; 1 y 5 ng/ml. Se determinó el porcentaje de recuperación

comparando la concentración obtenida en cada una de las muestras de plasma con la realmente añadida, aceptándose un rango de 50 a 120%.

- f) Límite de detección (LD) y Límite de cuantificación (LC): Ambos se determinaron analizando plasma equino fortificado con IVM analizado por HPLC-Flúor. Para el cálculo de LD, se analizaron cuatro curvas con muestras de plasma equino fortificadas con 0,5; 1; 5 y 10 ng/ml. Se calculó el promedio de los interceptos-y de cada curva, sumando a éste 2,33 veces la DS de los interceptos-y. Con este cálculo se obtuvo el valor en área del LD, el que luego se llevó a concentración en ng/ml.

El LC se determinó analizando diez muestras de plasma equino fortificado con IVM a una concentración de 0,5 ng/ml. Se calculó la DS de las respuestas cromatográficas multiplicada por 1,64 veces y luego se le sumó el LD. Con este cálculo se obtuvo el valor en área del LC, el que luego se llevó a concentración en ng/ml.

## ***Extracción y derivatización de la droga***

La extracción de IVM se realizó a través del método desarrollado por Gokbulut *et al.* (2006) para la detección de IVM en plasma de caninos. Previamente, se comprobó que no existieran diferencias cromatográficas entre el plasma de ambas especies analizando los cromatogramas de plasma libre de IVM (blanco) y fortificados.

A 1 ml de plasma fortificado se le agregó 1 ml de acetonitrilo (Merck®) y 5 ml de cloroformo (Merck®). La muestra se agitó durante 15 minutos en un agitador mecánico (Heidolph®, Multi Reax) para luego ser centrifugadas a 2000g por 15 minutos (centrífuga Eppendorf®). La fase orgánica (inferior) se transfirió a un tubo de vidrio y fue evaporada a 45°C bajo flujo de nitrógeno. El residuo fue derivatizado con una solución de metilimidazol : anhídridoacético : dimetilformamida (2:6:9) (Merck®) e incubado por una hora en horno (Memmert®) a 95°C. Luego se agregó cloroformo (Merck®) para la extracción de la fase sólida (Sílica 500 mg, Sep-Pak® Vac, Waters®) y se evaporó nuevamente. Finalmente se reconstituyó con 300 µl de metanol

(Merck®). Todos los reactivos para la extracción fueron grado HPLC.

## ***Condiciones cromatográficas***

El equipo cromatográfico utilizado estaba constituido por una bomba isocrática (515, Waters®, USA), un "autosampler" (717, Waters®, Miliford) y un detector de fluorescencia operado a longitud de extracción de 365 nm y de emisión de 475 nm (2475, Waters®, USA). Los datos fueron integrados por el programa computacional CSW32 Chromatography Station Properties, Versión 1.4.11.77. Para la separación cromatográfica se utilizó una columna analítica C-18 Symmetry (Waters®) de 250 mm x 4.6 mm x 5 µm. La fase móvil correspondió a una solución de metanol:agua (93:7 v/v) a un flujo de 1,4 ml/min.

## ***Cuantificación de IVM en plasma equino***

Para elaborar las curvas de calibración con las que se cuantificaron las muestras experimentales se utilizó plasma equino blanco, el que se obtuvo de animales que no recibieron tratamiento con este antiparasitario o con cualquier lactona macrocíclica por al menos dos meses previos a la obtención

de la muestra. Se utilizó un estándar de IVM de 96% de pureza (Sigma®) con el que se preparó una solución madre de 1 mg/ml de concentración. A partir de ésta, se prepararon soluciones de IVM en metanol a diluciones necesarias para obtener plasma fortificado con concentraciones de 0,5; 1; 5; 10; 20; 40; 80; 100 ng/ml.

La cuantificación de IVM en las muestras de plasma equino se realizó mediante curvas de calibración aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración: } (a - y) / b$$

Donde **a** corresponde al área cromatográfica de la muestra; **y** corresponde al intercepto en el eje y de la curva de calibración; **b** corresponde a la pendiente de la misma curva.

### ***Parámetros farmacocinéticos***

Con las concentraciones de IVM en plasma se construyeron las curvas de tiempo v/s concentración, con el fin de describir el comportamiento farmacocinético de cada formulación. Luego se calcularon los parámetros farmacocinéticos de las FF. Los parámetros farmacocinéticos determinados en este estudio fueron los siguientes:

- a) Concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ : ng/ml) y tiempo en alcanzar la concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ : días), los cuales se determinan por observación directa de la curva tiempo/concentración para cada animal.
- b) Área bajo la curva final ( $AUC_{\text{final}}$ ). Se calcula por medio de una regla trapezoidal lineal.
- c) Área bajo la curva extrapolada al infinito ( $AUC_{\infty}$ ). Se calcula por medio de la fórmula:  $(AUC_{\text{final}} + C_{\text{final}}) / \lambda z$  y donde  $C_{\text{final}}$  es la última concentración cuantificable observada.
- d) Biodisponibilidad (F). Se determina analizando el AUC en relación a la dosis administrada.
- e) Constante de eliminación ( $K_{\text{el}} = \lambda z$ ). Se estima por una regresión lineal de la concentración transformada a logaritmo en base 10, versus tiempo:  $\lambda z$ : pendiente  $X - 2,303$ .
- f) Vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ). Se calcula por medio de la siguiente fórmula:  $\text{Ln}2 / \lambda z$  ( $\text{Ln}2 = 0,693$ ).
- g) Clearance (CL). Se calcula mediante la fórmula:  $CL = \text{Dosis} / AUC_{\infty}$ .
- h) Volumen de distribución aparente ( $V_{\text{da}}$ ). Se estima por medio de la fórmula:  $V_{\text{da}} = (CL / \lambda z) / 1000$ .



## **Análisis estadístico**

Una vez obtenidos los parámetros farmacocinéticos anteriormente nombrados, se sometió a los grupos I, II y III a una comparación estadística con respecto al grupo IV, por medio de un análisis de varianza (ANDEVA), utilizando el programa computacional Infostat versión 2004.

**Tabla 1.** Parámetros de validación del método por HPLC-FLUOR, usado para detectar IVM en plasma equino

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>
Tiempo de retención (min)	23,67 ± 0,112
Límite de detección (ng/mL)	0,46
Límite de cuantificación (ng/mL)	0,47
Recuperación (%)	50-107%
Precisión CV* (%)	16%
Linealidad (r)	
0,5-20 ng/mL	0,990-0,998

\*Coeficiente de variación

## **RESULTADOS**

El método cromatográfico con detección de fluorescencia (HPLC-Flúor) fue validado para la detección de IVM en plasma equino según las recomendaciones de la US-FDA (1996).

Cabe recalcar que cada parámetro estudiado se encontró dentro de las especificaciones exigidas por la normativa utilizada.

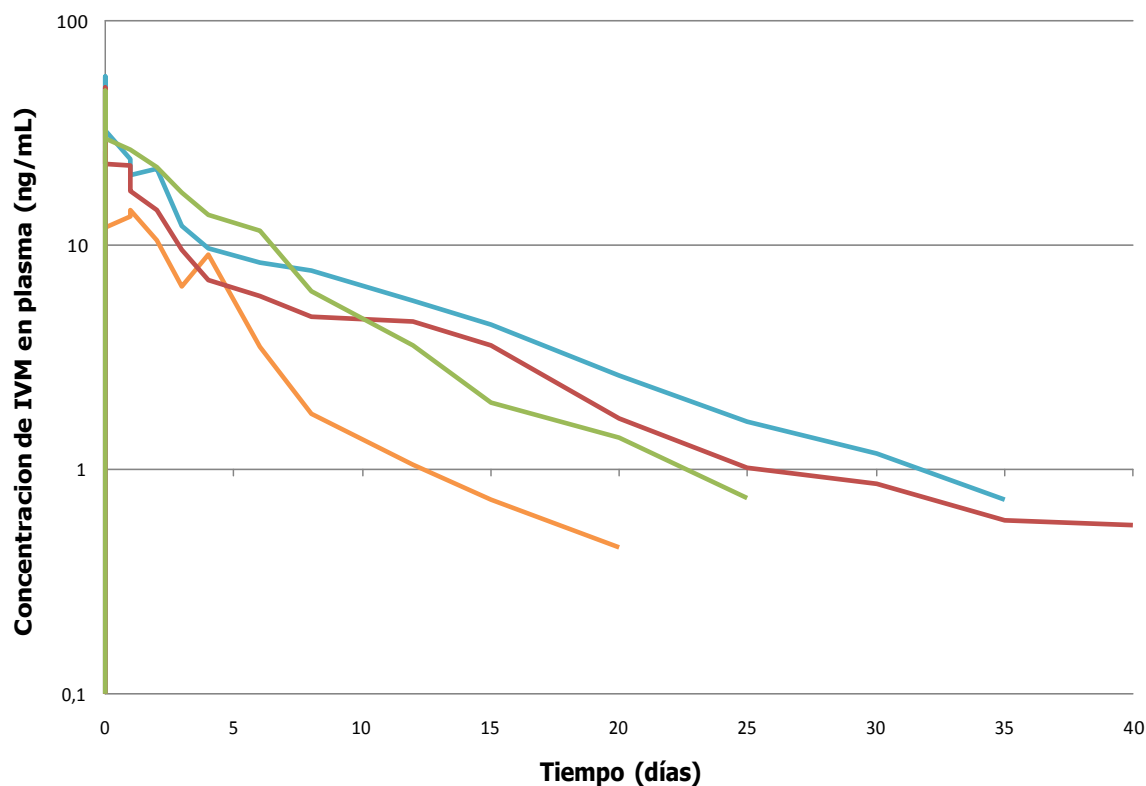
Ya que los valores obtenidos para LD y LC resultaron ser similares, se decidió trabajar con un LC de 0,5 ng/ml, por lo que muestras menores a ese valor no fueron cuantificadas.

Los resultados de la validación se pueden observar en la tabla 1.

No se observaron reacciones adversas en los animales experimentales durante el estudio.

La IVM fue detectada en todos los grupos a partir de los 60 minutos posteriores al tratamiento hasta el día 20, 25, 35 y 40 para los grupos I, IV, II y III respectivamente. El comportamiento farmacocinético para cada formulación se puede observar en la figura 1.

La formulación administrada en el grupo I presentó diferencias significativas para los parámetros vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ), área bajo la curva final ( $AUC_{final}$ ), área bajo la curva extrapolada al infinito ( $AUC_{\infty}$ ), clearance (CL), volumen de distribución aparente ( $V_{da}$ ), biodisponibilidad (F) y concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ). Sin embargo, no hubo



**Figura 1.** Comportamiento farmacocinético de IVM en plasma de equinos tratados con distintas FF comerciales de IVM oral en dosis de 200 µg/kg. — Grupo I — Grupo II — Grupo III — Grupo IV (Referencia)

diferencias significativas entre todos los parámetros farmacocinéticos estudiados de los grupos II y III, en relación al fármaco de referencia.

Los mayores valores observados para la  $C_{máx}$  considerando las cuatro formulaciones, fueron obtenidos por el grupo II a las  $3,84 \pm 1,2$  horas posteriores al tratamiento, contrastando con el fármaco del grupo IV, el que alcanzó una  $C_{máx}$  a las  $8,4 \pm 9,84$  horas. El grupo que presentó una eliminación más lenta fue también el grupo II. Los detalles de los parámetros farmacocinéticos estudiados

para cada grupo, así como los resultados del ANDEVA se pueden observar en la tabla 2.

Finalmente, se evaluaron los parámetros farmacocinéticos recomendados por la US-FDA para la determinación de BE ( $C_{máx}$ ,  $AUC_{final}$  y  $AUC_{\infty}$ ) y se determinaron los intervalos de confianza con un 90% para definir BE. Los valores de estos intervalos, así como la razón entre las formulaciones estudiadas y el fármaco innovador se presentan en la tabla 3.

**Tabla 2.** Parámetros farmacocinéticos (media±D.S.) de IVM en el plasma de equinos tratados con distintas FF de IVM en dosis de 200 µg/Kg administrada por vía oral.

<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>Grupo I (IVM 1,87% pasta oral)</b>	<b>Grupo II (IVM 1% gel oral)</b>	<b>Grupo III (IVM 1,4% gel oral)</b>	<b>Grupo IV (Referencia)</b>
Kel	0,26±0,12	0,18±0,1	0,21±0,14	0,18±0,05
T ½ (días)	3,03±0,96 * (p=0,0295)	4,52±1,34	4,28±1,96	3,92±0,72
AUC final (ng día/mL)	70,85±32,68 * (p<0,0001)	198,7±83,66	150,14±61,92	177,19±36,36
AUC ∞ (ng día/mL)	72,11±33,47 * (p<0,0001)	209,69±94,21	157,64±67,69	181,44±36,34
Clearance (mL/Kg/día)	3459±1969,35 * (p=0,0017)	1173,03±579,38	1510,74±658,01	1143,69±234,5
Vda (L/Kg)	16,07±12,26 * (p=0,0227)	7,27±4,26	8,17±3,27	6,36±1,31
F (%)	36,05±16,74 * (p<0,0001)	104,85±47,11	78,82±33,85	90,72±18,17
Cmáx (ng/mL)	27,4±7,62 * (p=0,0012)	59,74±14,71	53,62±16,56	58,64±24,55
Tmáx (días)	0,11±0,06	0,16±0,05	0,12±0,04	0,35±0,41

\* Se consideran diferencias significativas cuando  $p < 0,05$  luego de la comparación de Grupo I, Grupo II y Grupo III con Grupo IV (referencia).

Para la FF administrada en el grupo I, se puede observar que los resultados para AUC<sub>final</sub>, AUC<sub>∞</sub> y Cmáx se encuentran fuera del rango aceptado por las distintas normativas internacionales que es de un 80% a 125%, por lo que no debe ser considerado bioequivalente con respecto al fármaco innovador o de referencia, Eqvalan<sup>®</sup>. Como los otros dos fármacos en estudio (grupo II y III) se encontraron dentro del rango, se concluye que éstos deben ser considerados bioequivalentes y, por lo tanto, se infiere que presentan una

misma eficacia terapéutica y seguridad a la del fármaco innovador.

## DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue comparar los parámetros farmacocinéticos de tres FF comerciales de IVM oral para equinos con respecto al fármaco innovador, dando como resultado diferencias significativas sólo para una de las formulaciones estudiadas.

**Tabla 3.** Criterios de decisión para definir BE. Se presentan las razones entre las formulaciones estudiadas en relación a la FF innovadora y sus respectivos intervalos de confianza para  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{final}$  y  $AUC_{\infty}$ .

Fármaco	Razón FP/FR	IC 90%
<b>Grupo I</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	0,81	0,77 – 0,85
$AUC_{final}$	0,82	0,76 – 0,87
$AUC_{\infty}$	0,82	0,76 – 0,87
<b>Grupo II</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	1,00	0,97 – 1,04
$AUC_{final}$	1,02	0,97 – 1,06
$AUC_{\infty}$	1,03	0,97 – 1,07
<b>Grupo III</b>		
$C_{m\acute{a}x}$	0,98	0,93 – 1,02
$AUC_{final}$	0,97	0,92 – 1,01
$AUC_{\infty}$	0,97	0,95 – 1,02

FP y FR representan el valor promedio de los parámetros farmacocinéticos de la FF de prueba y de referencia respectivamente.

La IVM es un antiparasitario de amplio uso en medicina equina y debido a esto, su farmacocinética ha sido ampliamente estudiada. Dentro de estos estudios se encuentra la publicación de Pérez *et al.* (1999) quienes realizaron una comparación farmacocinética de dos fármacos pertenecientes a la familia de las lactonas macrocíclicas, Moxidectina (MXN) e IVM, que fueron administradas por vía oral, tal como en el estudio actual y en el que se encuentran ciertas similitudes. En el estudio anteriormente

citado, la concentración máxima alcanzada fue de  $44,4 \pm 23,1$  ng/ml, levemente inferior a la encontrada en el estudio actual (tabla 2), la que fue obtenida a las  $8,4 \pm 9,8$  horas luego de la administración, lo que se asemeja al estudio de Pérez *et al.* (1999) que obtuvo estas concentraciones a las  $9,2 \pm 5,5$  horas ( $0,384 \pm 0,23$  días). En ambos estudios la molécula de IVM fue detectada en el plasma durante la primera hora posterior al tratamiento, específicamente a los 30 y 60 minutos en el caso del estudio de Pérez *et al.* (1999) y el actual, respectivamente. Sin embargo ambos tiempos no pueden ser comparables pues en el estudio actual, no hubo mediciones previas a la primera hora posterior al tratamiento. Por otro lado la molécula de IVM se detectó hasta los días 30, en el caso del estudio citado y 25 en el caso del estudio actual. Por último, las AUC difieren en cierta medida entre ambos estudios, encontrándose un  $AUC_{final}$  de  $132,7 \pm 47,3$  ng día/ml para el estudio de Pérez *et al.* (1999). Esto podría explicarse debido a que el número de individuos presentes en el estudio citado fue menor al considerado en el estudio actual, pues dicho estudio sólo buscaba una comparación farmacocinética entre la IVM y la MXD, a

diferencia del actual en que se busca determinar BE lo que requiere un número mayor de individuos por grupo. Este factor podría haber influido en una mayor variabilidad de la AUC calculada para cada individuo y por lo tanto en la probable diferencia observada entre el estudio citado y el actual.

Existe otro estudio en que se compara la disposición plasmática, biodisponibilidad y eficacia entre una formulación de IVM oral y una formulación de administración "pour-on" para equinos, llevado a cabo por Gokbulut *et al.* (2010). En este último, las concentraciones máximas alcanzadas fueron de  $61,28 \pm 10,73$  ng/mL, muy similares al estudio actual. Lo mismo ocurre con el AUC, que demuestra un valor de  $164,96 \pm 30,07$  ng día/ml, lo cual contrasta con el AUC obtenido por el estudio antes mencionado de Pérez *et al.* (1999). Esto lo explica Gokbulut *et al.* (2010) en su publicación, argumentando que el uso de una raza de equinos de mayor tamaño y peso en relación a los utilizados por Pérez *et al.* (1999) pudiera haber influenciado estas diferencias, lo que también sería factible para el caso del estudio actual, sin embargo en ambos casos, las dosis administradas fueron calculadas según el peso corporal de

cada animal, pudiendo atribuirse posiblemente a la condición corporal de los animales utilizados y su conformación corporal.

Las diferencias significativas encontradas en este estudio entre una de las FF estudiadas y el innovador, aparece como un hecho frecuente en la literatura internacional y no se relacionan únicamente con IVM ni con la especie equina. A modo de ejemplo se pueden nombrar estudios donde se detecta inequivalencia de FF de enrofloxacino en aves (Sumano *et al.*, 2001), inequivalencia de FF de oxytetraciclina en conejos (Chong *et al.*, 2001), inequivalencia de FF de IVM en bovinos (Lifschitz *et al.*, 2004), inequivalencia de FF del antidepresivo venlafaxine en humanos (Chenu *et al.*, 2009), inequivalencia de FF de amoxicilina en humanos (Del Tacca *et al.*, 2009) e inequivalencia de FF de nimesulide en humanos (Rigato *et al.*, 2010). Esto último refleja que la inequivalencia de FF no es un problema limitado únicamente en el país.

Una probable causa de inequivalencia entre la FF administrada al grupo I con respecto a la administrada al grupo IV la constituye la posible

diferencia de excipientes, los que constituyen el vehículo en el cual el endectocida es formulado y que juegan un rol fundamental al momento de la absorción del fármaco, como en su BD (Lifschitz *et al.*, 1999). Dentro del estudio, los fármacos considerados presentaron distintas formas de presentación (pasta oral o gel oral), lo que podría implicar que sus excipientes diferían en gran medida. Sin embargo, el fármaco que resultó ser inequivalente, tenía la misma presentación del fármaco de referencia, por lo que la diferencia de presentación no podría considerarse como un factor fundamental para la inequivalencia de FF.

Un fármaco al ser inequivalente con respecto al innovador, implica que su absorción en magnitud y velocidad presenta diferencias significativas con respecto a éste, lo que podría generar concentraciones plasmáticas insuficientes y por lo tanto no presentaría los mismos niveles de eficacia que el fármaco innovador.

La inequivalencia también implica que el fármaco en estudio pueda presentar diferencias en cuanto a su seguridad con respecto al innovador, debido a la posibilidad de presentar

niveles plasmáticos superiores al rango terapéutico porque su absorción en magnitud y velocidad supera la del fármaco de referencia. Esto generaría una mayor presentación de efectos adversos en los pacientes, tal como lo sucedió en el estudio realizado por Chenu *et al.* (2009).

El hecho de que dos fármacos sean considerados bioequivalentes no implica que la eficacia entre ambos fármacos sea la misma y que, por lo tanto, sean terapéuticamente equivalentes. Tal como lo expone Borgherini (2003), existen distintos fármacos de tipo psicoactivos cuya BE ha sido demostrada y, sin embargo, no generan los mismos efectos deseados en el paciente. Esta inequivalencia terapéutica probablemente se debe a que los estudios de BE en general, suelen realizarse en un número reducido de individuos con características similares y sanos.

Al considerar los distintos estudios encontrados en la literatura internacional que evidencia la ausencia de BE en fármacos considerados supuestamente genéricos, es interesante evaluar la intercambiabilidad de medicamentos y los efectos que ello produce. El uso de

medicamentos genéricos disminuye los costos, tanto para los pacientes como para la industria farmacéutica (Haas *et al.*, 2005), pero existe la probabilidad que estos mismos medicamentos no logren generar la eficacia esperada, incluso en fármacos a los cuales se les ha comprobado BE con respecto al fármaco innovador (Borgherini, 2003).

Por otro lado, es importante considerar que la demostración de BE entre una FF y el innovador no implica BE entre este mismo fármaco genérico y otro similar, tal como lo expone Abdulrazaq *et al.* (2008) y Midha *et al.* (1998). Por lo que la intercambiabilidad en estos casos no debería ser considerada.

Si bien en Chile los temas con respecto a la BE en medicina humana recién se están considerando, son sólo algunos principios activos a los que se les está exigiendo pruebas de equivalencia terapéutica, reflejando que queda mucho por hacer. En el ámbito de la medicina veterinaria, el tema aún no se considera, por lo que la presentación de numerosas fórmulas farmacéuticas para distintos principios activos y que pudieran ser inequivalentes, pudiera ser muy amplia en el mercado, lo que implica que la

decisión del médico veterinario al elegir el fármaco ideal para el paciente no sea bien fundamentada, debido a la falta de estudios que indiquen la equivalencia terapéutica de los distintos fármacos que se tienen a disposición. De este modo quizás la mejor decisión sería indicar como fármaco el innovador o, en caso contrario, tomar la decisión en base a la experiencia clínica que posea cada médico veterinario. Esta decisión no sólo influiría sobre la salud del animal tratado, sino que también sobre la salud ambiental, debido a la infectividad de los pastizales, y a la economía del cliente, pues una mala elección de un fármaco implica mayores costos.

## **CONCLUSIONES**

El presente estudio demuestra la inequivalencia farmacéutica entre una FF que se encuentra actualmente en el mercado de la medicina veterinaria, lo que demuestra la necesidad de una mayor cantidad de estudios que busquen determinar BE y en un mayor número de especies. Principalmente porque, según lo revisado en la literatura nacional, éste es uno de los primeros estudios realizados en el país, en medicina veterinaria.

Tomando en cuenta los resultados del estudio y la actualidad que se vive en la industria farmacéutica veterinaria en Chile, se puede concluir que el médico veterinario deberá considerar entonces su criterio y experiencia clínica al momento de recetar fármacos sin tener una base científica bien fundamentada, por lo menos hasta que se generen normativas que obliguen a demostrar BE entre las distintas FF disponibles, tal como sucede actualmente en el ámbito de la medicina humana.

El desarrollo de la BE en Chile se encuentra recién en desarrollo, pero el conocimiento de que en medicina humana las normativas ya se están considerando, hace suponer que pronto en medicina veterinaria existirá un cambio que llevará al médico veterinario a tener acceso a una gama de productos farmacéuticos bien documentados y de calidad, que le permitirán realizar la mejor elección de tratamiento para sus pacientes.

## Agradecimientos

*A todas las personas que me ayudaron durante todo el proceso de desarrollo de este estudio. Al Ejército de Chile que facilitó a sus ejemplares; al Doctor Mario Acuña, a los soldados conscriptos y ayudantes alumnos quienes colaboraron en la toma de muestras; al personal del laboratorio de farmacología de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de*

*Chile, quienes colaboraron en el análisis y procesamiento de las muestras; a la Doctora Bessi Urquieta por sus correcciones, a mi profesora guía por toda su ayuda, cariño y paciencia; a mis amigos y amigas de la universidad con quienes compartí todos estos años de estudio y esfuerzo para lograr llegar a este momento; a mi familia quien estuvo siempre conmigo de manera incondicional y a Ari por todo su apoyo, cariño y confianza.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**ABDULRAZAQ, A.; SAKRA, B., IYAD, E.; SALEH, A.** 2008. Brand and generic medications: Are they interchangeable?. Ann. Saudi. Med. 28: 33-41.

**BARRAGRY, T.** 1987. A review of the pharmacology and clinical uses of ivermectin. Can. Vet. J. 28: 512-517.

**BAVESTRELLO, L.** 2003. Bioequivalencia: ¿Debemos exigirla?. Rev. Chil. Infect. 20: 538-540.

**BORGHERINI, G.** 2003. The Bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin. Ther. Vol. 25, No 6: 1578-1595.

**CHENU, F.; BATTEN, M.; ZERNIG, G.; LADSTAETTER, E.; HERBERT, C.; BLIER, P.** 2009. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of Citalopram and Venlafaxine: A crossover study. J. Clin. Psychiatry. 70: 958-966.

**CHILE. MINISTERIO DE AGRICULTURA.** 1995. Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso exclusivamente Veterinario. 19 p.

**CHILE. MINISTERIO DE SALUD.** 2005a. Resolución Exenta N° 726/05. Listas de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios *in vivo* o *in vitro*. 29 Noviembre 2005. 5 p.

**CHILE. MINISTERIO DE SALUD.** 2005b. Resolución Exenta 727/05. Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile. 29 Noviembre 2005. 53 p.



- CHILE. MINISTERIO DE SALUD.** 2008. Resolución Exenta 3225. Establece fecha de vigencia para la exigencia de estudios de bioequivalencia de productos farmacéuticos monodroga que contienen Clorfenamina maleato y Carbamazepina. 19 mayo 2008. 2 p.
- CHILE. MINISTERIO DE SALUD.** 2009. Resolución Exenta N° 728. Establece la fecha de vigencia para la exigencia de estudios de bioequivalencia a productos farmacéuticos monodroga que contienen Ciclosporina, Diclofenaco (sódico y potásico), Cloxacilina (sódica) y Zidovudina. 9 febrero 2009. 3 p.
- CHILE. SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO DE CHILE (SAG).** 2010. Sistema en línea de búsqueda de medicamentos veterinarios autorizados por el SAG. [en línea]. <[http://laima.sag.cl/appSag/public/medicamentos/medicamentos\\_B.jsp](http://laima.sag.cl/appSag/public/medicamentos/medicamentos_B.jsp). [consulta: 23-03-2010 ]
- CHONG, W.; KIM, Y.; HAN, S.; RYU, P.** 2002. Lack of bioequivalence of two Oxytetracycline formulations in the rabbit. *J. Vet. Sci.* 3: 25-30.
- CPMP. COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS.** 2001. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 18p.
- CVMP. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.** 2001. Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products. EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL.11 p.
- DEL TACCA, M.; PASQUALETTI, G.; DI PAOLO, A.; VIRDIS, A.; MASSIMETTI, G.; GORI, G.; VERSARI, D.; TADDEI, S.; BLANDIZZI, C.** 2009. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 68: 34-42.
- GOKBULUT, A.; KARADEMIR, U.; BOYACIOGLU, M.; MCKELLAR, Q.** 2006. Comparative plasma disposition of Ivermectin and Doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. *Vet. Parasitol.* 135: 347-354.
- GOKBULUT, C.; CIRAK, V.; SENLIK, B.; AKSIT, D.; DURMAZ, M.; MCKELLAR Q.** 2010. Comparative plasma disposition, bioavailability and efficacy of ivermectina following oral and pour-on administrations in horses. *Vet. Parasitol.* 170: 120-126.
- GONZÁLEZ, A.; SAHAGÚN, A.; DIEZ, M.; FERNÁNDEZ, N.; SIERRA, M.; GARCÍA, J.** 2009. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *Vet. J.* 179: 25-37.
- HAAS, J.; PHILLIPS, A.; GERSTENBERGER, E.; SEGER, A.** 2005. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: Medical expenditure panel survey, 1997-2000. *Ann. Intern. Med.* 142: 891-897.
- INFOSTAT** (2004). InfoStat Versión 2004. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
- LIFSCHITZ, A.; PIS, A.; ALVAREZ, L.; VIRKEL, G.; SANCHEZ, S.; SALLOVITZ, S.; KUJANEK, R.; LANUSS, C.** 1999. Bioequivalence of Ivermectin formulations in pigs and cattle. *J. Vet. Pharmacol. and Therap.* 22: 27-34.
- LIFSCHITZ, A.; SALLOVITZ, J.; IMPERIALE, F.; PIS, A.; JAUREGUI, J.; LANUSSE, C.** 2004. Pharmacokinetic evaluation of four ivermectina generic formulations in calves. *Vet. Parasitol.* 119: 247-257.
- MIDHA, K.; RAWSON, M.; HUBBARD, J.** 1998. Bioequivalence: Switchability and scaling. *Eur. J. Pharm. Sci.* 6: 87-91.
- OMURA, S.** 2007. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob. Ag.* 31: 91-98.
- PEREZ, R.; CABEZAS, I.; GARCIA, M.; RUBILAR, I.; SUTRA, J.; GALTIER, P.; ALVINERIE, M.** 1999. Comparison of the pharmacokinetics of Moxidectin (Equest®) and Ivermectin (Eqvalan®) in horses. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 22: 174-180.

**PÉREZ, R.; GODOY, C.; PALMA, C.; CABEZAS, I.; MUÑOZ, L.; RUBILAR, L.; ARBOIX, M.; ALVINERIE, M.** 2003. Plasma Profiles of Ivermectin in Horses following Oral or Intramuscular Administration. *J. Vet. Med. A.* 50: 297-302.

**RESCIGNO, A; POWERS, J.** 1998. AUC and C<sub>máx</sub> are not sufficient to prove bioequivalence. *Pharmacol. Res.* 37: 93-95.

**RIGATO, H.; BORGES, B.; SVERDLOFF, C.; MORENO, R.; ORPINELI, E.; CARTES, N.** 2010. Bioavailability of two oral suspension and two oral tablet formulations of Nimesulide 100 mg in healthy Brazilian adult subjects. *I. J. Clin. Pharm. Ther.* Vol. 48. No 3: 233-242.

**RICHARD-LENOBLE, D.; CHANDENIER, J.; GAXOTTE, P.** 2003. Ivermectin and filariasis. *Fundam. Clin. Pharm.* 17: 199-203.

**SAAVEDRA, I.; QUIÑONES, L.** 2006. Intercambiabilidad de medicamentos de origen biológico (biofármacos): Consideraciones acerca de la aprobación de formulaciones biosimilares (biogénicos) en Chile. *Rev. Med. Chile.* 134: 1583-1588.

**SUMANO, L.; GUTIERREZ, O.; ZAMORA, M.** 2001. Bioequivalence of four preparations of Enrofloxacin in poultry. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 24: 309-313.

**TOUTAIN, P-L.; KORITZ, G.** 1997. Veterinary drug bioequivalence determination. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 20: 79-90.

**US-FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 1996. Guidance for industry. Q2 Validation of Analytical Procedures: Methodology. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 10p.

**US-FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 2003. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 23 p.