

Bioequivalencia



Tema 24

Índice de contenidos

1. Concepto de bioequivalencia
2. Necesidad de los estudios de bioequivalencia
3. Definiciones
4. Metodología de los estudios de bioequivalencia:
 1. Protocolo
 2. Diseño
 3. Sujetos
 4. Condiciones de administración
 5. Obtención y manipulación de muestras biológicas
 6. Metodica analítica
 7. Comparación de parámetros

Concepto

Dos formulaciones se consideran bioequivalentes cuando tras su administración al organismo, la cantidad de fármaco que accede al lugar de acción (biofase) y la velocidad a la que accede es esencialmente la misma.

Definiciones

Equivalentes farmacéuticos. Medicamentos que contienen idénticas cantidades el mismo fármaco, es decir, la misma sal, éster, etc., en la misma forma de dosificación, pero no necesariamente con los mismos excipientes.

Alternativas farmacéuticas. Medicamentos que contienen la misma cantidad de la parte molecular activa, pero no necesariamente en la misma forma de dosificación o bajo la misma sal o éster.

Definiciones

Medicamento genérico: todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada con estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

Definiciones

Bioequivalentes. Dos medicamentos son bioequivalentes si, siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, su biodisponibilidad (en velocidad y en magnitud) tras su administración a la misma dosis molar del principio activo es análoga, hasta tal punto que pueda suponerse que su eficacia y seguridad serán esencialmente idénticas.

Metodología de los estudios de BE

- Bioequivalencia in vitro (**exención**)

- Estudios de bioequivalencia:

La comparación de perfiles de disolución *in vitro* es necesaria para la decisión de iniciar un estudio de BE

Exenciones de estudios de bioequivalencia

Situaciones en las que se podría aceptar la bioequivalencia con la realización de solamente estudios “in vitro”

Exenciones de estudios de bioequivalencia

- Formulaciones liberación inmediata
 - Equivalencia in vitro
 - Basadas en la clasificación biofarmacéutica
- Formulaciones de liberación modificada
 - Correlación in vitro- in vivo
- Otros
 - Gases inhalación: no necesaria bioequivalencia
- No aplicabilidad

Exenciones de estudios de bioequivalencia

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

Equivalencia in vitro

❑ Formulaciones orales de liberación inmediata con acción sistémica

- Formulaciones:
 - Soluciones orales acuosas: La misma concentración de sustancia activa

❑ Formulaciones parenterales

- Formulaciones:
 - Solución intravenosa: La misma concentración de sustancia activa.
 - Administración intramuscular o subcutánea: El mismo tipo de solución (acuosa u oleosa) y la misma concentración de sustancia activa.

Excipientes que afecten a la absorción, solubilidad y/o estabilidad, cualitativa y cuantitativamente similares.

Exenciones de estudios de bioequivalencia

Basadas en la clasificación biofarmacéutica

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
Clase 1	Alta	Alta
Clase 2	Baja	Alta
Clase 3	Alta	Baja
Clase 4	Baja	Baja

- Fármacos altamente solubles.
- Excipientes que afecten a la absorción, solubilidad y/o estabilidad, cualitativa y cuantitativamente similares.
- Conocida absorción en humanos, preferiblemente completa.

Exenciones de estudios de bioequivalencia

Basadas en la clasificación biofarmacéutica

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

❑ Formulaciones orales de liberación inmediata con acción sistémica

- Formulaciones:
 - Cápsulas
 - Comprimidos
 - Suspensiones orales
 - **No** aplicable a productos de **absorción bucal, sublingual, liberación modificada, formulaciones orodispersables** (salvo que se demuestre ausencia de absorción bucal)

Exenciones de estudios de bioequivalencia

Basadas en la clasificación biofarmacéutica

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

➤ **Clase I** (alta solubilidad y completa absorción)

✓ Disolución muy rápida (>85% en 15 min) o rápida (>85% en 30 min)

➤ **Clase III** (alta solubilidad y limitada absorción)

✓ Disolución muy rápida (>85% en 15 min)

Exenciones de estudios de bioequivalencia

Basadas en la clasificación biofarmacéutica

FDA

CLASE I:

1. Alta solubilidad
2. Alta permeabilidad
3. Rápida disolución



BIOEQUIVALENTES SI SE CUMPLE f_2

Exenciones de estudios de bioequivalencia

ALTA SOLUBILIDAD:

cuando la **dosis más alta** es **soluble en 250 mL** o menos de solución acuosa cuyo **pH esté entre 1 y 6,8** a 37°C.

Mínimo 3 pHs, preferiblemente 1,2; 4,5; y 6,8.

EMA: Además de los 3 medios el valor de pKa si dentro del rango

$$D/S = \text{dosis (mg)/solubilidad (mg/mL)}$$

Un valor de $D/S \leq 250$ mL indica alta solubilidad

ABSORCIÓN

Fracción de dosis absorbida en humanos:

EMA: > 85%

FDA > 90%

Exenciones de estudios de bioequivalencia

NO APLICABILIDAD

- Medicamentos de estrecho margen terapéutico
- Necesidad de otro tipo de estudios (equivalencia terapéutica y/o farmacodinámica); ej:
 - Productos de administración local y efecto local
 - Ausencia de técnica analítica adecuada
 - Efecto debido a múltiples metabolitos

Estudios de bioequivalencia.

Objetivo

OBJETIVO

Determinación de la biodisponibilidad relativa de una formulación problema respecto a una de referencia.



Ensayo clínico en fase I

The diagram consists of a rectangular box with a black border containing the text 'Ensayo clínico en fase I' in red. Below the box, two vertical lines extend downwards from the bottom corners, which then connect to the top corners of a downward-pointing arrow shape, indicating a flow or result.

Voluntarios sanos

Metodología de los estudios de BE

1. Protocolo
2. Diseño
3. Sujetos
4. Condiciones de administración
5. Obtención y manipulación de muestras biológicas
6. Metodica analítica
7. Comparación de parámetros

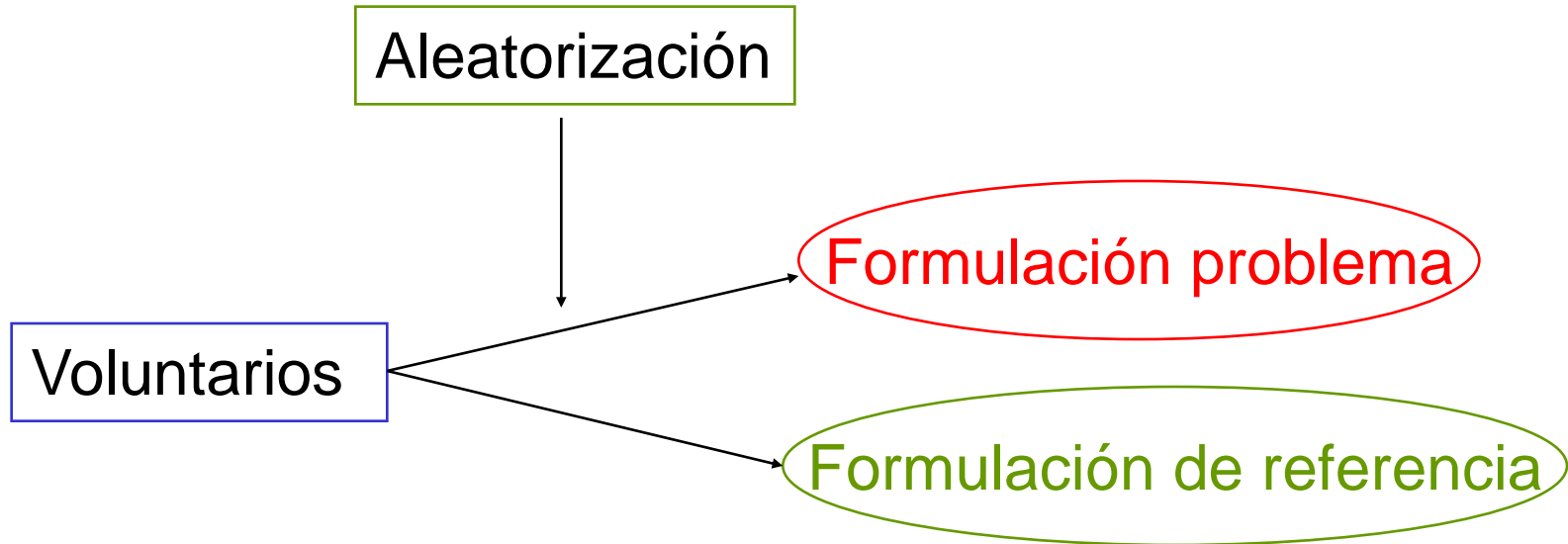
Metodología de los estudios de BE. Protocolo

1. Resumen
2. Índice
3. Información general
4. Justificación y objetivos
5. Tipo y diseño
6. Selección de sujetos
7. Descripción del tratamiento
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta
9. Acontecimientos adversos
10. Aspectos éticos
11. Consideraciones prácticas
12. Análisis estadístico
13. Bibliografía
14. Hoja de firmas

Metodología de los estudios de BE. Diseño

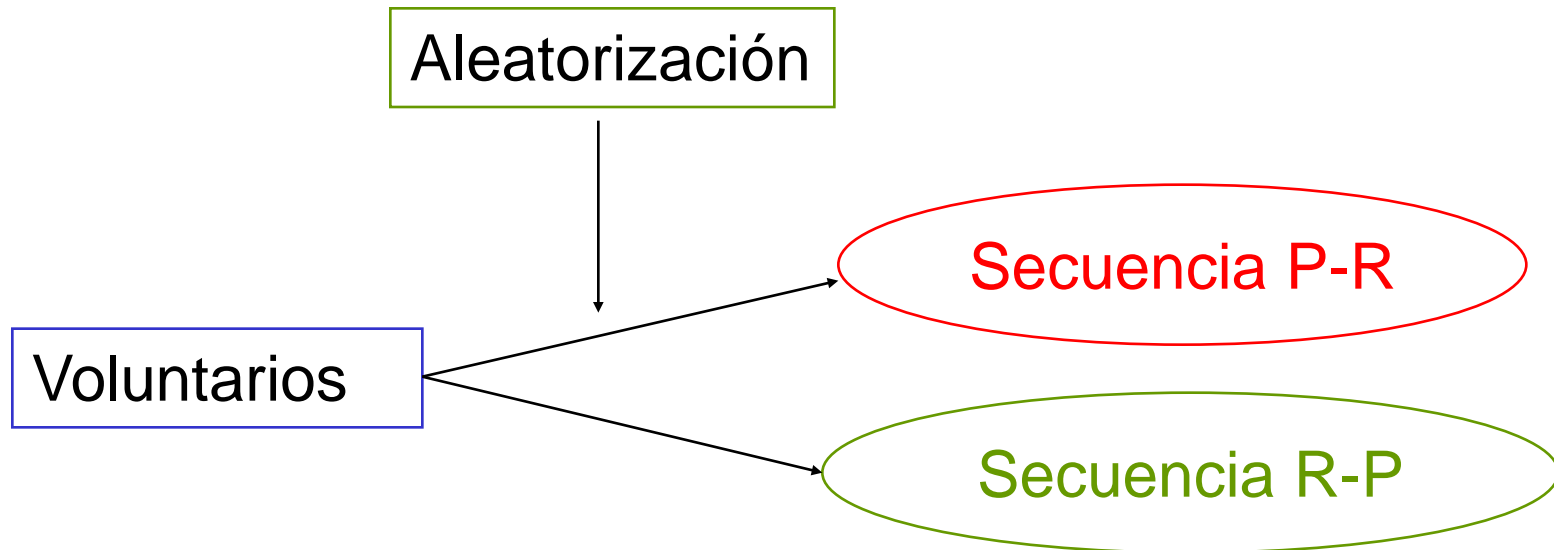
Diseño del estudio

Diseños paralelos



Metodología de los estudios de BE. Diseño

Diseños cruzados



Metodología de los estudios de BE. Diseño

Diseños cruzados

Ventajas:

1. Menor variabilidad = mayor precisión en la estimación
2. Menor tamaño muestral = menor consumo de recursos y mayor facilidad en el reclutamiento

Inconvenientes:

1. Posible efecto “arrastre”
2. Mayor efecto de abandono
3. Duración del ensayo

Metodología de los estudios de BE. Diseño

Diseños paralelos

1. Cuando la variabilidad interindividual es muy pequeña comparada con la variabilidad intraindividual
2. Cuando el fármaco es potencialmente tóxico o cuando posee una semivida de eliminación muy larga
3. Cuando el fármaco se destina a pacientes graves
4. Cuando el coste por aumentar el número de voluntarios es muy inferior al de añadir un periodo al tratamiento adicional

Metodología de los estudios de BE. Diseño

Diseños cruzados

Estándar 2x2

	PERIODO	
	I	II
SECUENCIA 1	R	T
SECUENCIA 2	T	R

Metodología de los estudios de BE. Diseño

Diseño de Balaam 4x2

	PERIODO	
	I	II
SECUENCIA 1	P	P
SECUENCIA 2	R	R
SECUENCIA 3	P	R
SECUENCIA 4	R	P

Metodología de los estudios de BE. Diseño

PERIODO EXTRA (2x3)

	PERIODO		
	I	II	III
SECUENCIA 1	R	P	P
SECUENCIA 2	P	R	R

Metodología de los estudios de BE. Diseño

Diseño 4x4

	PERIODO			
	I	II	III	IV
SECUENCIA 1	P	P	R	R
SECUENCIA 2	R	R	P	P
SECUENCIA 3	P	R	R	P
SECUENCIA 4	R	P	P	R

Metodología de los estudios de BE. Diseño

Selección del diseño del estudio

1. El número de formulaciones a comparar
2. Las características del fármaco y sus propiedades farmacocinéticas
3. La disponibilidad de voluntarios
4. La variabilidad inter e intraindividual
5. La duración del estudio o el número de periodos permitidos
6. El coste que representa añadir individuos, respecto al que representa añadir periodos
7. El porcentaje de abandonos

Metodología de los estudios de BE. Selección de sujetos

Sujetos participantes en el estudio

Normas éticas de información y voluntariedad
Muestra homogénea



Metodología de los estudios de BE. Aspectos éticos

Comité de Ética de la Investigación

“Salvaguardar los derechos y el bienestar de los seres humanos que son sujetos de investigación, haciendo respetar los principios éticos establecidos”

Problemas éticos  problemas científicos

Metodología de los estudios de BE. Aspectos éticos

Comité de Ética de la Investigación

- Declaración de Helsinki
- Aprobación del Comité de Ética de la Investigación
- Aprobación de la Agencia Española o Europea del Medicamento

Metodología de los estudios de BE. Aspectos éticos

Comité de Ética de la Investigación

- ❑ Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- ❑ LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- ❑ Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos
- ❑ Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (BOE núm. 38, de 13 de febrero)
- ❑ Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano
- ❑ Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005 por la que se establecen los principios y directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos

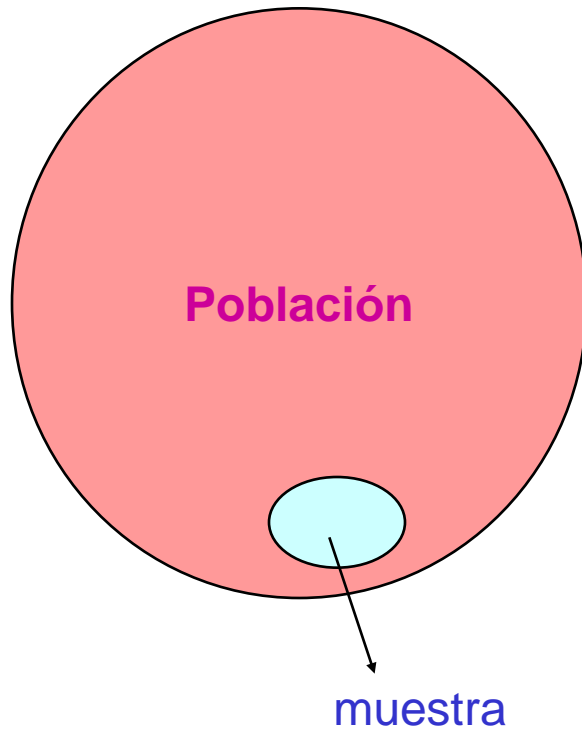
Metodología de los estudios de BE. Selección de sujetos

Número de individuos

- **Diferencia** mínima que se pretende detectar entre las formulaciones
- Nivel de **significación estadística** (α)
- De la **potencia del ensayo** ($1-\beta$); es decir, de la probabilidad de detectar la diferencia si es que la hay
- De la **varianza residual**. Una aproximación del valor de la varianza se puede conocer a partir de estudios preliminares o de ensayos realizados previamente con la formulación de referencia.

Metodología de los estudios de BE. Selección de sujetos

Número de individuos



Muestra (estadística)

		Población	
		Sí	No
Sí	✓	α	
No	β	✓	

Significación estadística: α
Potencia: $1 - \beta$

Metodología de los estudios de BE. Selección de sujetos

Número de individuos

Para α : 0.05 y β : 20%

$$N \geq 15,68 \frac{(CV)^2}{D^2} \longrightarrow N \geq 15,68 \frac{(CV)^2}{0.20^2}$$

$$N \geq 392(CV)^2$$

CV (%)	N
15	≥ 9 (12)
20	≥ 16
25	≥ 24
30	≥ 35
35	≥ 48
40	≥ 63

Metodología de los estudios de BE. Tratamiento

Administración de los tratamientos

- De acuerdo con la secuencia y periodo
- Condiciones de ayuno
- A la misma hora del día
- Idéntica ingesta de líquidos (mínimo 150 mL)
- Influencia de alimentos: comida estándar controlando el tiempo entre la administración del tratamiento y la comida
- Cinética urinaria: volumen extra de líquido

Metodología de los estudios de BE. Tratamiento

Dosis múltiple:

Dosis única vs dosis múltiple

- Cuando la sensibilidad de la **técnica analítica** no es suficiente para garantizar el seguimiento de los niveles obtenidos tras dosis única
- Cuando la **variabilidad intraindividual** de los niveles plasmáticos o de las constantes de disposición es elevada
- Cuando el comportamiento farmacocinético del principio activo es **dosis o tiempo-dependiente**
- Cuando se trata de formulaciones de **liberación controlada**. En este caso, los estudios tras la administración de dosis repetidas se considerarán complementarios de los realizados tras la administración de dosis única.

Metodología de los estudios de BE. Tiempos de muestreo

Fase de muestreo

- Número de muestras
- Localización:
 - T_{\max} , C_{\max} : no primer punto
 - 3-4 muestras en la fase de eliminación
- Duración: $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty} > 0,80$

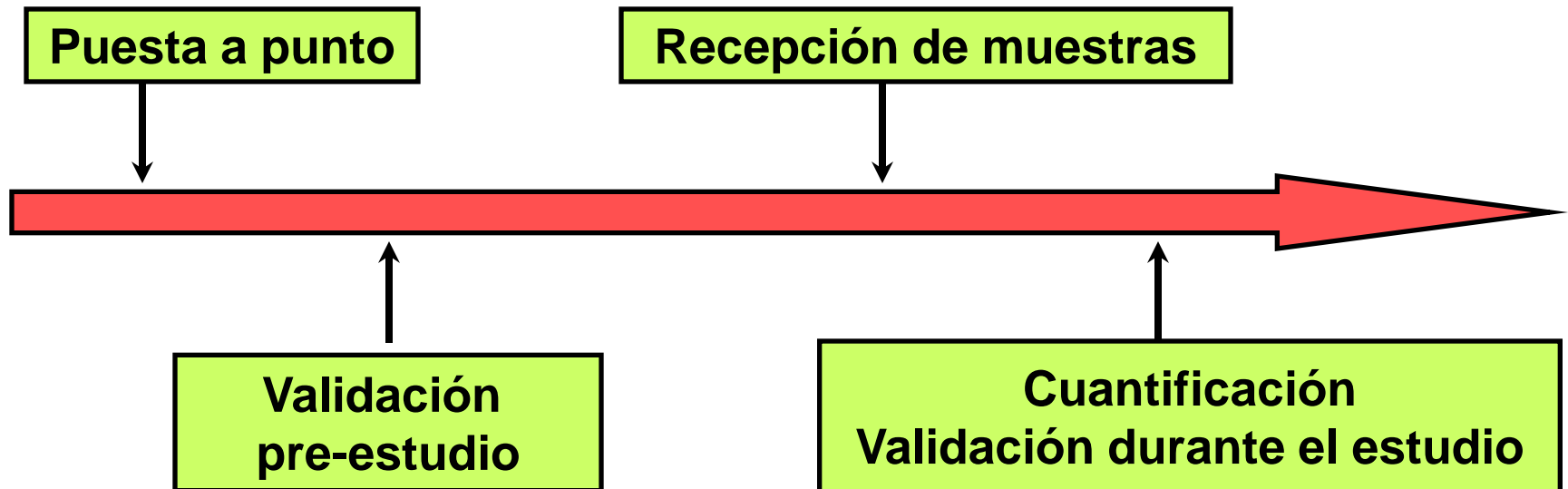
Si la semivida de eliminación es grande, muestrear hasta 72 h, aunque no se cumpla $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty} > 0,80$

Fase de lavado

- Duración: $> 5 t_{1/2}$

Metodología de los estudios de BE. Método analítico

- ★ Puesta a punto
- ★ Validación de la técnica analítica
- ★ Recepción de muestras
- ★ Cuantificación de muestras



Metodología de los estudios de BE. Método analítico

Metódica analítica

1. Descripción de la técnica analítica
2. Validación:
 - a) Selectividad
 - b) Efecto matriz
 - c) Carry over (arrastre)
 - d) Linealidad
 - e) Precisión
 - f) Exactitud
 - g) Límite de cuantificación
 - h) Estabilidad
3. Análisis
 - a) Validación durante el estudio
 - b) Reanálisis 20 % voluntarios

Metodología de los estudios de BE. Comparación de parámetros

Estudio en dosis únicas

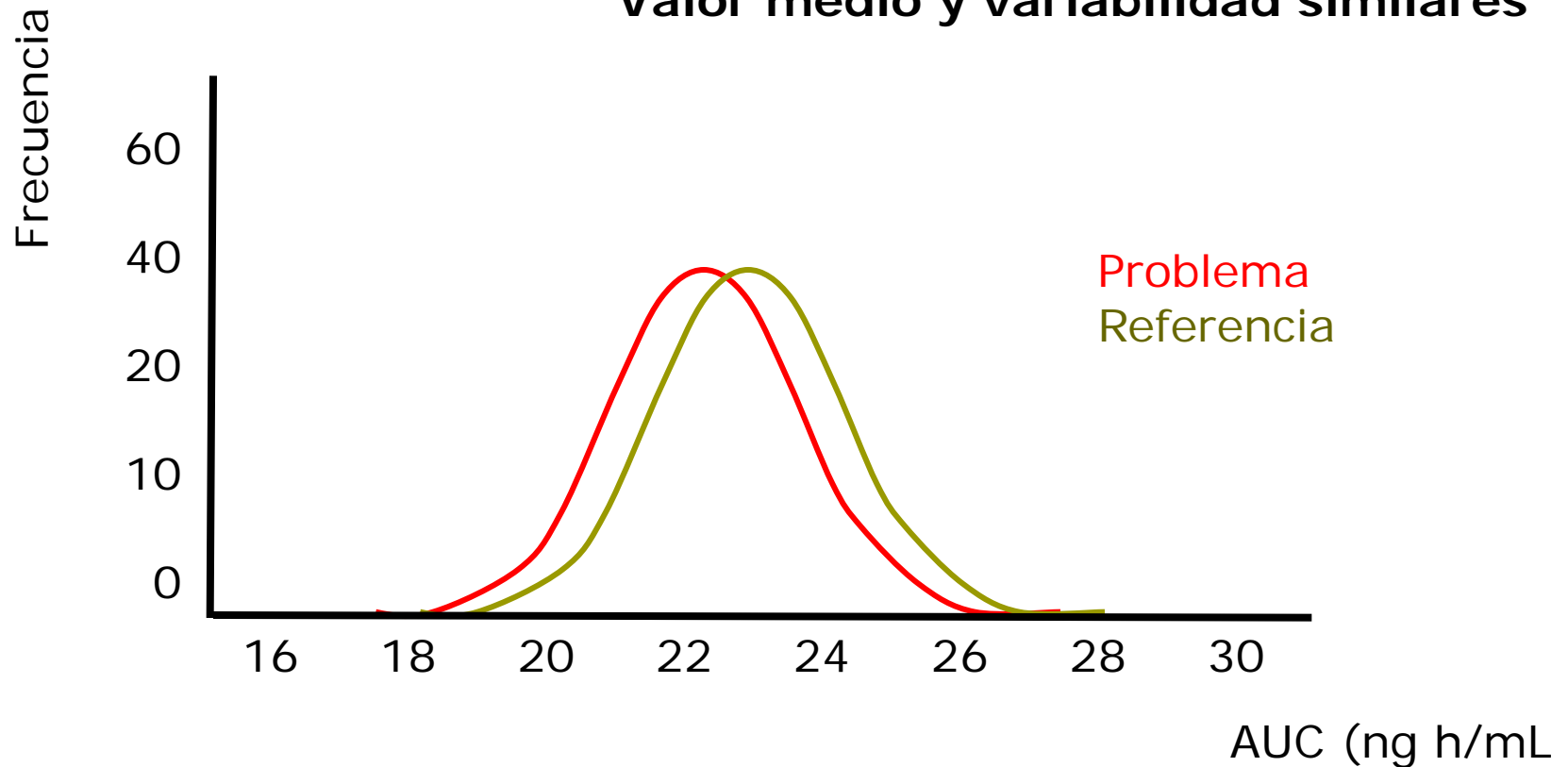
- $AUC_{0-\infty}$
- AUC_{0-72h}
- C_{max}
- T_{max}
- $C_{max}/AUC_{0-\infty}$

Dosis múltiples

- AUC_z
- $C_{max,ss}$

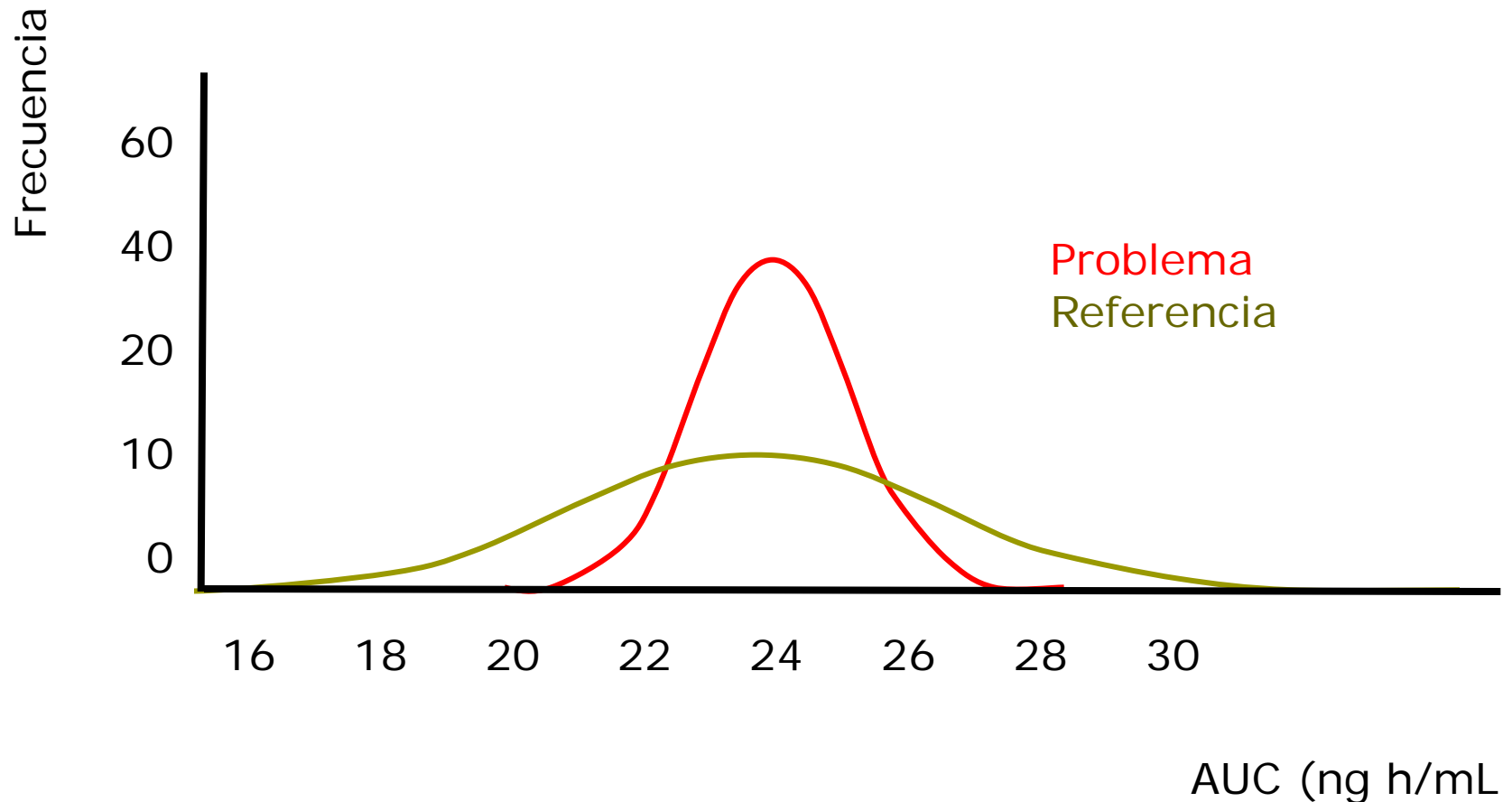
Metodología de los estudios de BE. Tratamiento estadístico

Valor medio y variabilidad similares



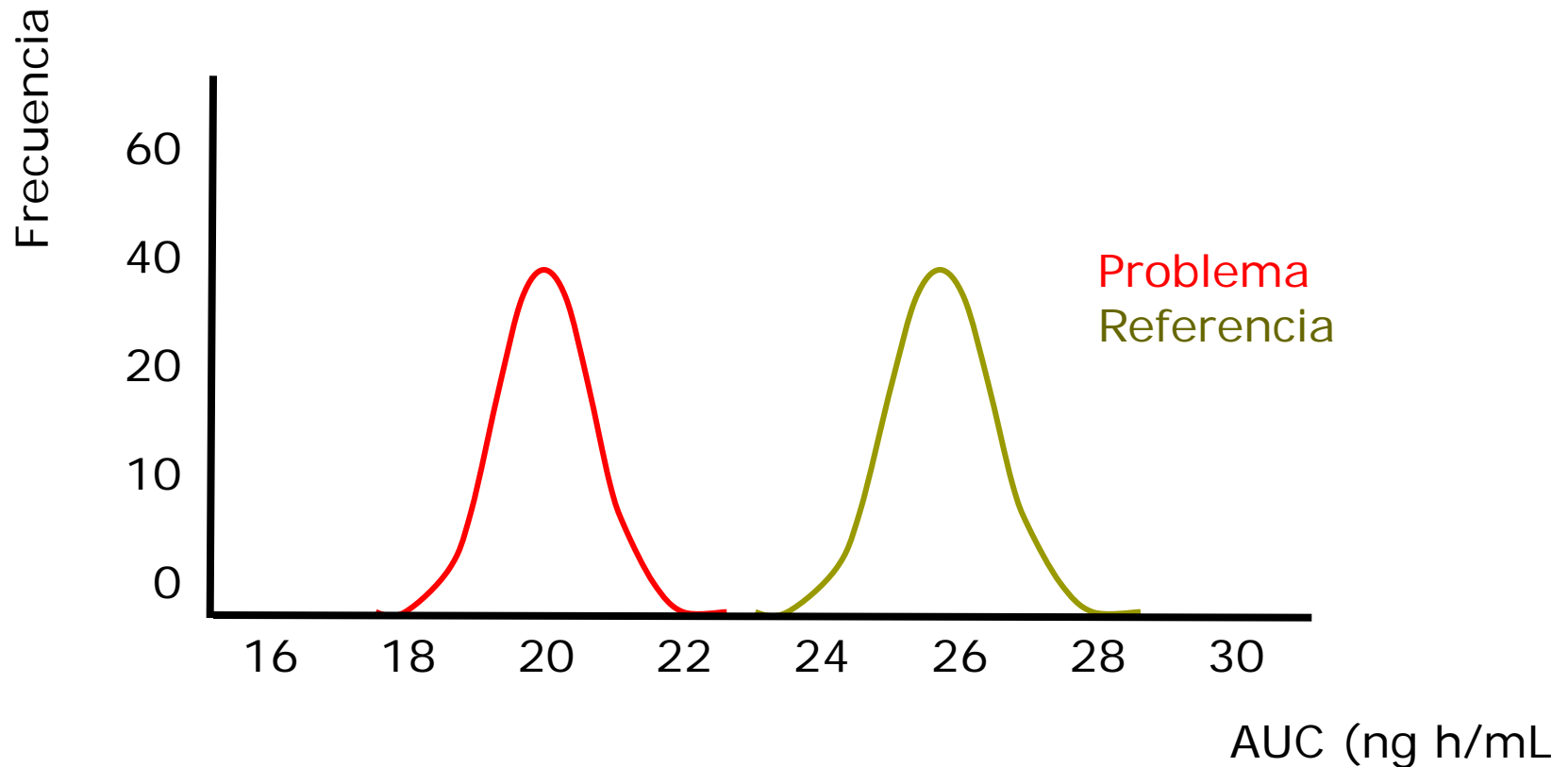
Tratamiento estadístico de los estudios de BE

Valor medio similar y variabilidad diferente



Tratamiento estadístico de los estudios de BE

Valor medio diferente y variabilidad similar



Tratamiento estadístico de los estudios de BE

- ❖ Análisis de la varianza para medidas repetidas (ANOVA)
- ❖ Transformación logarítmica
- ❖ Intervalos de confianza

Tratamiento estadístico de los estudios de BE

ANALISIS DE LA VARIANZA (ANOVA)

1. Los individuos que forman parte del estudio deberán asignarse aleatoriamente a las secuencias de administración
2. Las varianzas asociadas a los tratamiento, así como las asociadas a los grupos (secuencias), deberán ser iguales o como mínimo comparables
3. Los efectos principales del modelo estadístico: individuos, secuencias, periodos y tratamientos deben ser aditivos (no debe haber interacción entre estos efectos)
4. Los datos del estudio de bioequivalencia deben seguir una distribución normal

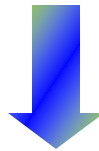
Si estas premisas no se cumplen:
Log-transformación

Análisis de la varianza para medidas repetidas (ANOVA)

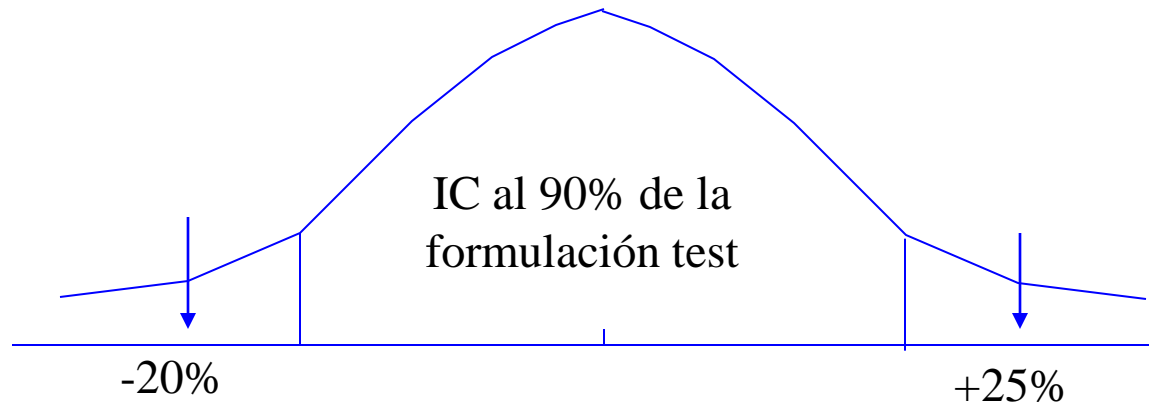
- ✓ No como regla de decisión de bioequivalencia.
- ✓ Analiza fuentes de variabilidad (sujetos, formulaciones, secuencias, periodos y variabilidad residual):
 - ❑ **Secuencia** (grupo u orden)
 - ❑ **Periodo** (o fase)
 - ❑ **Sujetos**
 - ❑ **Tratamiento** (o formulación)
 - ❑ **Variabilidad residual** (error aleatorio más los no identificables como la variabilidad del método analítico, la propia del PA, etc.)

Intervalos de confianza

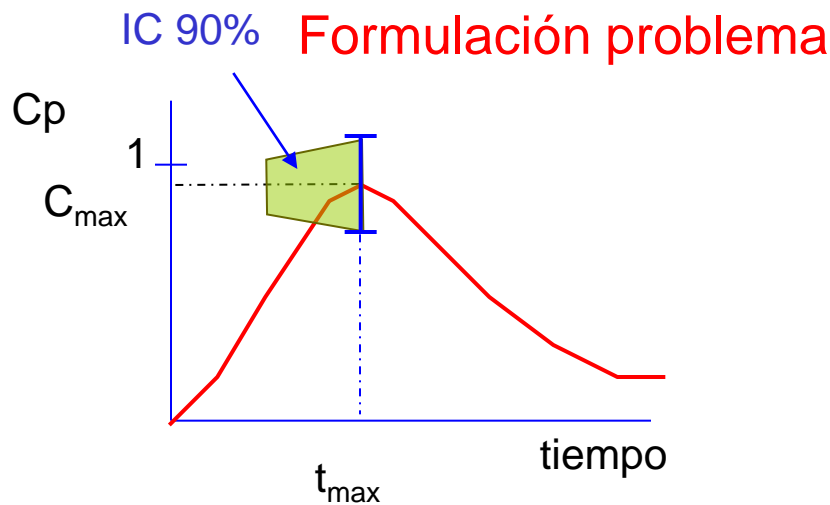
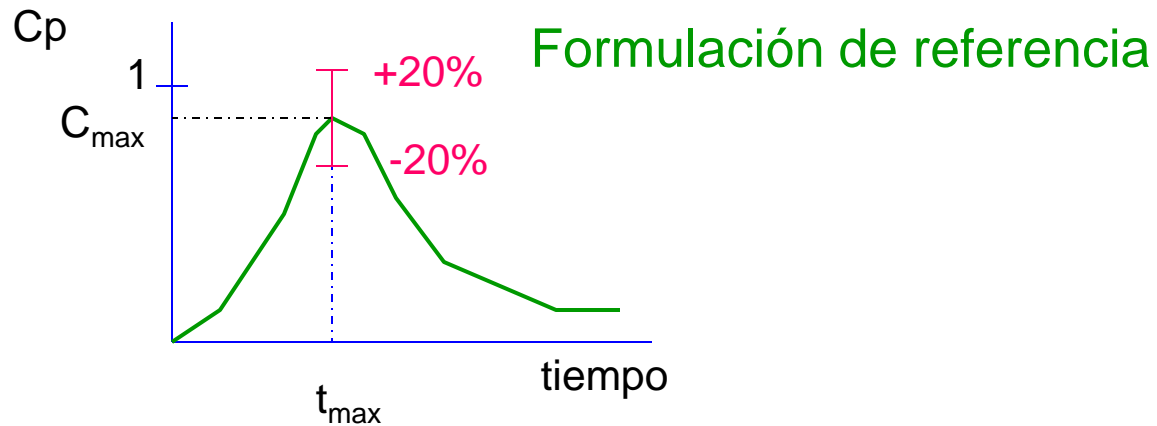
Los intervalos de confianza al 90% de la relación test/referencia debe estar entre 0.80 y 1.25 (los parámetros transformados en lg)



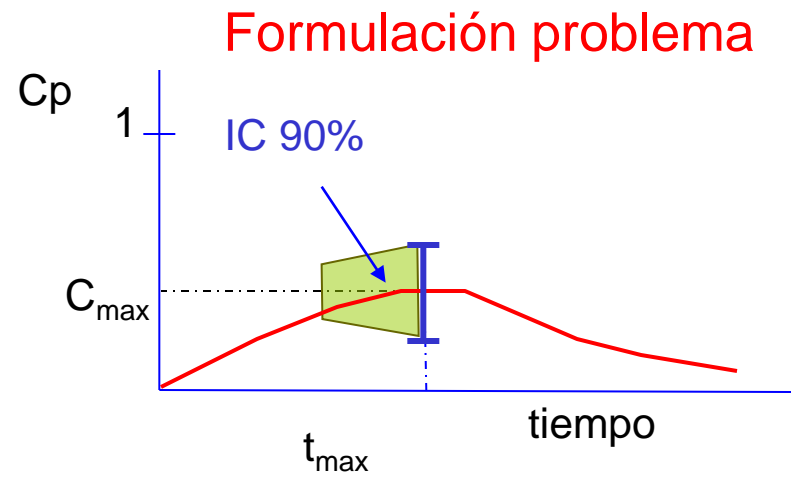
Dos formulaciones se consideran bioequivalentes si la velocidad y extensión de la absorción difieren en $-20\%/+25\%$



Tratamiento estadístico de los estudios de BE: métodos basados en el intervalo de confianza

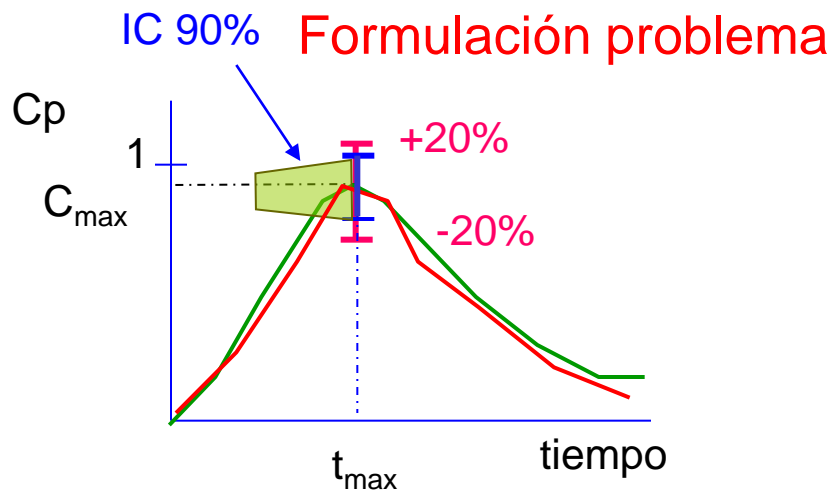
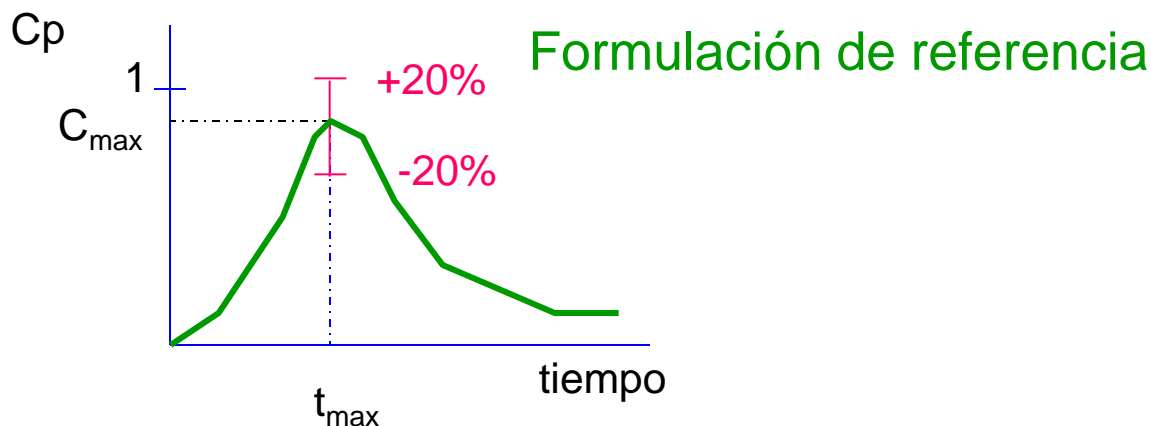


Bioequivalente?

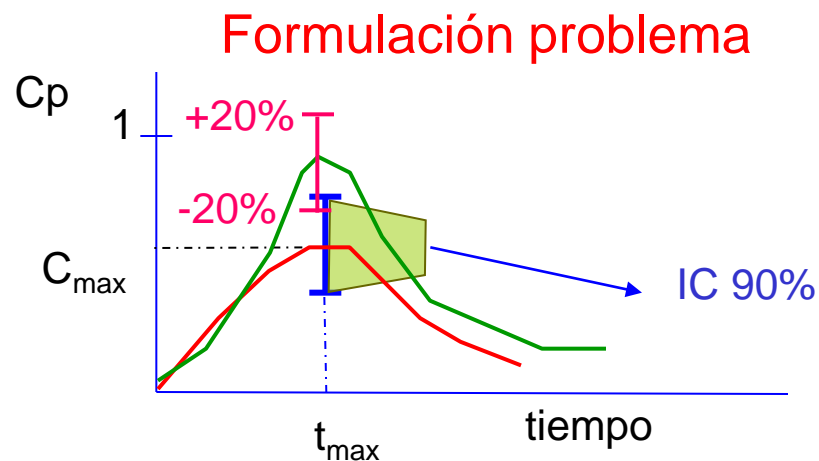


Bioequivalente?

Tratamiento estadístico de los estudios de BE: métodos basados en el intervalo de confianza



Bioequivalencia



NO Bioequivalencia

Tratamiento estadístico de los estudios de BE: métodos basados en el intervalo de confianza

Intervalo de confianza determinado con datos sin transformar

$$IC = \frac{\overline{AUC}_P \pm t_{(\alpha,v)} \sqrt{\frac{2V_r}{n}}}{\overline{AUC}_R}$$

\overline{AUC}_P valor medio obtenido con la formulación problema

\overline{AUC}_R valor medio obtenido con la formulación problema

$t_{(\alpha,v)}$ valor tabulado (fijo para un tamaño de muestra)

V_r : varianza residual (variabilidad del ensayo)

n : número de individuos

Criterio de aceptación $80 < IC < 120$

Intervalo de confianza determinado con datos transformados

$$IC = e^{(\ln \overline{AUC}_P - \ln \overline{AUC}_R)} \cdot e^{\left(\pm t_{(\alpha,v)} \sqrt{\frac{2v_r}{n}} \right)}$$

Criterio de aceptación $80 < IC < 125$

Ejemplo:

BE de dos formulaciones de norfloxacino

TABLA 1. NIVELES PLASMÁTICOS DE NORFLOXACINO (ng/mL) TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA FORMULACIÓN TEST.

Voluntario	Tiempo (h)													
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4	6	7	8	10	12	24
1	0	357,59	1466,80	1678,29	1148,38	831,26	675,93	485,18	317,94	272,59	226,56	163,33	119,14	36,44
2	0	222,03	891,02	826,18	615,21	516,49	423,56	351,77	241,64	198,23	193,95	129,46	116,53	30,62
3	0	210,35	938,08	1082,13	730,58	658,49	653,01	409,49	291,96	285,08	219,49	151,86	111,20	35,93
4	0	155,00	508,28	808,84	781,63	879,89	695,04	477,02	275,42	251,25	196,91	134,04	90,28	25,83
5	0	712,52	2437,14	2155,60	1584,47	1273,13	1073,34	873,58	607,48	512,54	468,05	322,11	264,13	49,44
6	0	133,47	1050,90	1257,53	1078,43	948,26	820,12	655,02	408,63	321,35	242,74	151,50	99,29	<LQ ¹
7	0	116,15	995,84	749,43	629,55	865,26	1076,10	738,07	419,20	335,23	266,18	196,12	132,80	26,54
8	0	532,64	992,18	1389,10	1159,22	898,83	806,48	558,61	393,04	336,33	264,01	176,60	130,26	29,52
9	0	56,12	464,14	886,25	1284,86	949,12	850,31	626,01	413,32	327,89	278,86	203,50	152,88	28,34
10	0	713,44	719,92	519,90	401,19	289,74	255,16	193,85	143,43	116,10	105,18	82,72	64,11	<LQ ¹
11	0	74,53	393,85	722,58	573,73	434,23	399,00	315,00	222,53	179,99	135,64	103,01	75,31	<LQ ¹
12	0	410,01	924,35	735,32	505,06	393,52	322,75	239,93	160,34	132,02	124,19	74,50	66,57	<LQ ¹
13	0	140,72	423,24	339,15	326,70	325,37	307,93	235,15	139,95	113,33	92,36	67,14	48,28	<LQ ¹
14	0	1156,57	1514,39	1198,91	971,04	770,33	638,69	488,38	351,05	261,70	236,92	178,08	126,06	29,52
15	0	45,27	341,44	1460,55	1561,39	1299,07	1039,41	777,63	535,01	428,83	373,71	306,73	208,18	52,05
16	0	133,60	1359,09	2281,20	1949,24	1480,64	1262,52	879,59	526,95	431,55	346,57	254,84	203,07	39,32
17	0	641,77	823,12	635,33	544,61	586,10	430,48	297,00	174,10	146,48	126,92	84,96	71,21	<LQ ¹
18	0	52,47	331,54	656,40	823,48	1307,69	1300,02	652,79	358,84	299,22	266,90	152,91	141,19	33,86
19	0	1006,76	1322,89	1005,39	675,42	552,39	498,83	300,14	181,78	190,70	142,96	98,63	88,82	<LQ ¹
20	0	445,88	1087,75	1124,36	933,88	900,11	677,12	445,76	261,76	224,68	186,35	142,98	116,66	32,31
21	0	<LQ ¹	155,97	534,83	1176,41	1096,07	957,70	538,65	280,27	226,69	218,10	55,71	96,59	<LQ ¹
22	0	389,02	702,19	1005,39	908,18	761,62	633,47	487,73	283,55	227,68	205,93	138,68	97,85	<LQ ¹
23	0	803,94	625,74	520,52	427,03	352,43	303,17	236,94	172,59	121,84	109,44	128,19	79,27	<LQ ¹
24	0	831,53	1389,74	1165,18	1181,64	1255,39	906,50	640,52	408,14	317,29	287,53	199,34	134,48	<LQ ¹
Media	0	406,15	910,82	1030,77	915,47	817,73	708,61	495,99	315,37	260,77	221,48	154,04	118,09	34,59
D.E.	0	333,94	507,95	492,87	412,58	345,90	307,24	203,79	130,07	105,55	91,22	69,25	50,21	8,20

¹: Inferior al límite de cuantificación.

Ejemplo:

BE de dos formulaciones de norfloxacin

¡TABLA 2. NIVELES PLASMÁTICOS DE NORFLOXACINO (ng/mL) TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA FORMULACIÓN DE REFERENCIA.

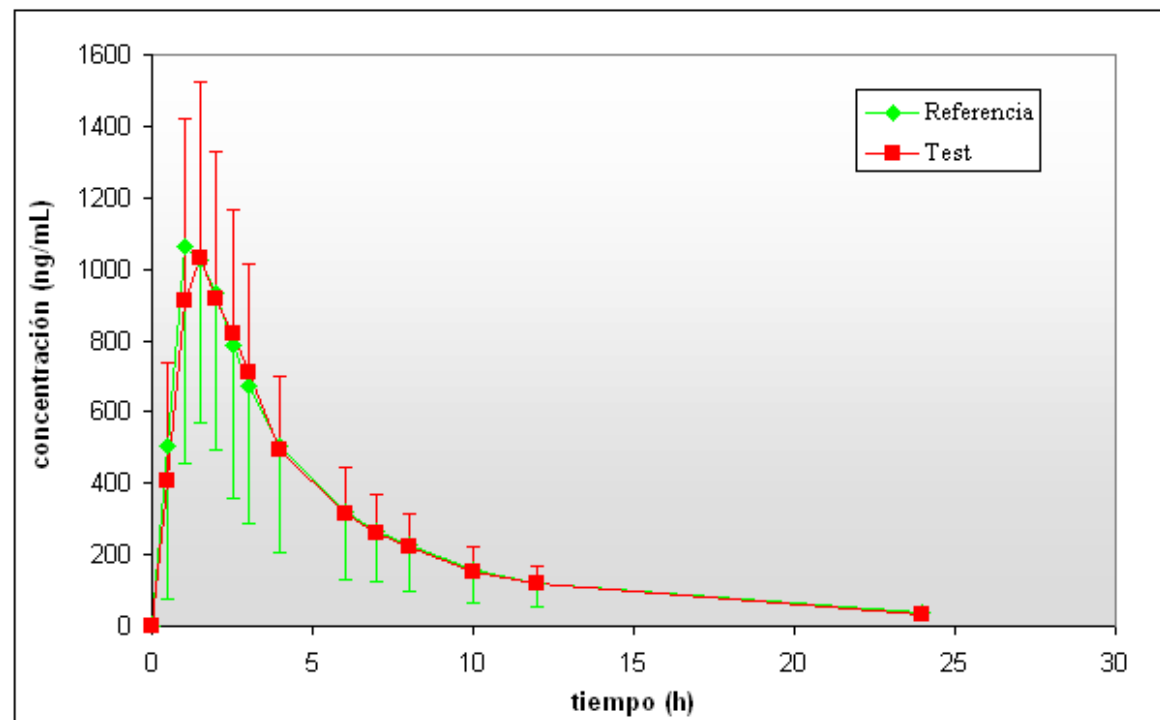
Voluntario	Tiempo (h)													
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4	6	7	8	10	12	24
1	0	1340,15	1146,90	1064,00	690,61	527,80	485,26	337,64	205,83	214,49	145,24	117,74	86,69	27,75
2	0	60,86	783,21	945,69	658,77	515,33	503,93	326,63	205,22	181,92	130,91	103,20	86,91	28,67
3	0	717,23	1305,27	1240,36	906,23	735,03	629,68	487,58	307,52	268,89	254,58	175,50	138,67	42,40
4	0	365,61	367,34	327,91	323,40	220,57	186,16	160,40	90,81	68,01	63,17	41,14	32,90	<LQ ¹
5	0	992,99	2349,72	1592,97	1242,71	1017,43	889,43	689,75	477,18	396,25	360,00	239,23	175,48	42,34
6	0	457,10	1756,61	1243,96	1086,33	906,17	797,77	595,40	376,59	375,89	283,82	183,72	105,34	<LQ ¹
7	0	39,03	706,59	1291,37	1585,11	1293,62	1113,62	810,17	488,75	428,02	334,19	220,88	160,88	29,07
8	0	506,57	1343,51	1747,92	1670,25	1272,52	983,35	726,33	441,13	334,50	281,31	191,02	141,16	26,31
9	0	126,66	1078,39	885,35	887,89	678,42	577,19	442,74	297,06	227,48	197,54	132,00	98,08	<LQ ¹
10	0	874,27	1609,98	1311,86	1005,67	791,77	659,43	506,25	353,89	321,40	288,04	198,21	141,16	36,44
11	0	158,05	393,18	548,46	581,21	605,18	489,40	357,97	221,19	191,01	162,26	110,09	87,74	<LQ ¹
12	0	126,63	236,95	222,60	201,68	170,01	148,07	108,36	72,61	58,38	50,05	43,41	28,63	<LQ ¹
13	0	46,96	236,02	518,74	677,46	467,12	407,74	339,19	224,61	186,60	157,92	102,71	76,95	<LQ ¹
14	0	1146,71	1355,96	1158,79	832,38	614,11	505,98	394,43	243,57	194,41	178,66	121,25	85,03	25,60
15	0	<LQ ¹	134,58	774,82	1214,00	1343,69	1574,97	1132,20	656,93	505,07	467,12	386,47	252,07	68,60
16	0	150,70	1321,10	1992,52	1881,50	1913,78	1604,52	1235,06	803,71	621,50	546,39	418,31	285,21	52,32
17	0	612,83	1083,26	703,89	612,04	489,88	434,30	313,23	211,62	175,23	155,07	90,08	94,25	25,68
18	0	661,60	1444,34	937,10	811,85	663,54	432,11	307,77	194,27	171,47	151,91	99,68	83,86	26,06
19	0	1255,26	1563,90	972,96	815,34	604,34	489,73	365,58	230,11	202,49	176,83	140,07	93,30	<LQ ¹
20	0	131,11	318,67	267,18	226,30	209,91	169,20	141,11	94,48	79,33	66,65	46,67	38,01	<LQ ¹
21	0	566,17	1740,16	1516,20	1160,34	931,40	742,20	458,57	268,43	236,63	178,15	124,41	91,26	<LQ ¹
22	0	26,15	311,90	1054,09	1538,68	1516,32	1185,56	998,27	706,29	478,32	405,94	138,52	206,60	33,17
23	0	969,35	1299,42	1009,40	763,59	624,42	512,87	371,32	247,01	178,22	146,44	102,27	73,94	<LQ ¹
24	0	237,27	1672,05	1220,00	989,78	791,63	627,25	487,18	323,02	283,63	246,67	267,70	136,78	<LQ ¹
Media	0	503,01	1064,96	1022,84	931,80	787,67	672,91	503,88	322,58	265,80	226,20	158,10	116,70	35,72
D.E.	0	424,59	607,90	452,91	437,18	427,87	387,38	295,13	189,80	142,52	126,16	95,63	63,78	12,89

¹: Inferior al límite de cuantificación.

Ejemplo:

BE de dos formulaciones de norfloxacino

FIGURA 1. NIVELES PLASMÁTICOS DE NORFLOXACINO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA FORMULACION TEST Y DE REFERENCIA.



Ejemplo:

BE de dos formulaciones de norfloxacino

[TABLA 3. PARAMETROS FARMACOCINETICOS INDIVIDUALES DE NORFLOXACINO: FORMULACION TEST.

Voluntario	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (h ⁻¹)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	AUC _{0-t} (ng h/mL)	AUC _{0-∞} (ng h/mL)	% AUC _{ext}	C_{max}/AUC (h ⁻¹)
1	1,50	1678,29	0,12	5,86	6444,50	6752,51	4,56	0,25
2	1,00	891,02	0,11	6,15	4490,76	4762,65	5,71	0,19
3	1,50	1082,13	0,12	5,90	5263,76	5569,82	5,49	0,19
4	2,50	879,89	0,13	5,28	4818,40	5014,97	3,92	0,18
5	1,00	2437,14	0,14	4,89	11112,41	11460,87	3,04	0,21
6	1,50	1257,53	0,24	2,91	5532,61	5948,87	7,00	0,21
7	3,00	1076,10	0,15	4,62	6436,68	6613,64	2,68	0,16
8	1,50	1389,10	0,14	4,89	6692,81	6901,07	3,02	0,20
9	2,00	1284,86	0,15	4,76	6410,35	6604,81	2,94	0,19
10	1,00	719,92	0,14	5,07	2522,81	2992,12	15,69	0,24
11	1,50	722,58	0,18	3,81	2869,79	3284,17	12,62	0,22
12	1,00	924,35	0,17	4,19	2860,47	3263,23	12,34	0,28
13	1,00	423,24	0,17	3,96	2005,62	2281,51	12,09	0,19
14	1,00	1514,39	0,13	5,21	6576,56	6798,55	3,27	0,22
15	2,00	1561,39	0,13	5,47	8474,79	8885,57	4,62	0,18
16	1,50	2281,20	0,14	4,92	9777,08	10056,32	2,78	0,23
17	1,00	823,12	0,15	4,49	3222,97	3684,70	12,53	0,22
18	2,50	1307,69	0,13	5,39	6275,13	6538,58	4,03	0,20
19	1,00	1322,89	0,15	4,48	4069,65	4644,33	12,37	0,28
20	1,50	1124,36	0,11	6,10	5615,76	5899,98	4,82	0,19
21	2,00	1176,41	0,23	2,98	4229,14	4644,59	8,94	0,25
22	1,50	1005,39	0,18	3,95	4427,01	4983,99	11,18	0,20
23	0,50	803,94	0,12	5,79	2828,15	3490,52	18,98	0,23
24	1,00	1389,74	0,19	3,65	6446,35	7154,48	9,90	0,19
Media	1,5 ¹	1211,53	0,15	4,78	5391,82	5759,66	7,69	0,21
D.E.	(0,50-3,00) ²	464,92	0,03	0,92	2271,62	2230,23	4,75	0,03

¹: mediana; ²: rango

Ejemplo:

BE de dos formulaciones de norfloxacinó

TABLA 4. PARAMETROS FARMACOCINETICOS INDIVIDUALES DE NORFLOXACINO: FORMULACION DE REFERENCIA.

Voluntario	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (h^{-1})	$t_{1/2\alpha}$ (h)	AUC _{0-t} (ng h/mL)	AUC _{0-∞} (ng h/mL)	% AUC _{ext}	C_{max}/AUC (h^{-1})
1	0,50	1340,15	0,11	6,16	5005,04	5251,62	4,70	0,26
2	1,50	945,69	0,11	6,58	4022,73	4295,07	6,34	0,22
3	1,00	1305,27	0,11	6,30	6343,82	6729,47	5,73	0,19
4	1,00	367,34	0,17	4,14	1596,80	1793,51	10,97	0,20
5	1,00	2349,72	0,13	5,20	8912,49	9230,02	3,44	0,25
6	1,00	1756,61	0,22	3,11	6055,80	6529,08	7,25	0,27
7	2,00	1585,11	0,16	4,44	7913,10	8099,39	2,30	0,20
8	0,50	1747,92	0,19	3,71	8043,57	8184,44	1,72	0,21
9	1,00	1078,39	0,18	3,80	4256,82	4794,56	11,22	0,22
10	1,00	1609,98	0,13	5,43	6938,20	7223,45	3,95	0,22
11	2,50	605,18	0,16	4,35	3121,15	3671,30	14,99	0,16
12	1,00	236,95	0,14	4,86	1110,35	1310,89	15,30	0,18
13	2,00	677,46	0,18	3,80	2830,51	3252,59	12,98	0,21
14	1,00	1355,96	0,12	5,66	5344,17	5553,14	3,76	0,24
15	3,00	1574,97	0,12	5,67	9786,89	10348,01	5,42	0,15
16	1,50	1992,52	0,15	4,66	12479,44	12830,98	2,74	0,16
17	1,00	1083,26	0,11	6,13	4265,78	4492,86	5,05	0,24
18	1,00	1444,34	0,11	6,27	4678,43	4914,26	4,80	0,29
19	1,00	1563,90	0,15	4,73	4707,91	5344,23	11,91	0,29
20	1,00	318,67	0,15	4,47	1367,53	1612,87	15,21	0,20
21	1,00	1740,16	0,19	3,74	5448,22	5940,94	8,29	0,29
22	2,00	1538,68	0,16	4,37	8679,07	8888,38	2,35	0,17
23	1,00	1299,42	0,20	3,40	4321,60	4684,74	7,75	0,28
24	1,00	1672,05	0,12	5,71	5466,92	6594,25	17,10	0,25
Media	1,00 ¹	1299,57	0,15	4,86	5529,01	5898,75	7,72	0,22
D.E.	(0,50-3,00) ²	543,05	0,03	1,03	2772,42	2786,40	4,78	0,04

¹: mediana; ²: rango

Ejemplo:

BE de dos formulaciones de norfloxacino

1
TABLA 12. LIMITES DE BIOEQUIVALENCIA DEL ESTUDIO

NORFLOXACINO N = 24	TEST	REFERENCIA	RATIO (R) T/R	LIMITES DE CONFIANZA DEL ESTUDIO
AUC_(0-t) (ng h/mL), media (D.E.)	5391,82 (2271,62)	5529,01 (2772,42)	0,975	83,8-111,1 %
Ln AUC_(0-t) (ng h/mL), media (D.E.)	8,51 (0,44)	8,47 (0,61)	0,933	85,4-124,8%
AUC_(0-∞) (ng h/mL), media (D.E.)	5759,66 (2230,23)	5898,75 (2786,40)	0,976	85,1-110,2%
Ln AUC_(0-∞) (ng h/mL), media (D.E.)	8,59 (0,39)	8,55 (0,57)	1,005	86,9-123,5%
C_{max} (ng/mL), media (D.E.)	1211,53 (464,92)	1299,57 (543,05)	0,932	81,6-104,9%
Ln C_{max} (ng/mL), media (D.E.)	7,03 (0,38)	7,04 (0,60)	0,955	82,4-119,9%
C_{max}/AUC_(0-∞) (h⁻¹) media (D.E.)	0,21 (0,03)	0,22 (0,04)	0,955	88,4-102,3%
Ln C_{max}/AUC_(0-∞) (h⁻¹) media (D.E.)	-1,55 (0,14)	-1,51 (0,20)	1,026	89,5-103,4%
T_{max} (h) mediana (rango)	1,50 (2,50)	1,00 (2,50)		86,6-134,16%