

# Biodisponibilidad y bioequivalencia

Adaptado de: OCW Farmacia Galénica [2013/12] [cas]

[http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema\\_23\\_Biodisponibilidad2\\_OCW.pdf](http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema_23_Biodisponibilidad2_OCW.pdf)

[http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema\\_24\\_Bioequivalencia2\\_OCW.pdf](http://ocw.ehu.es/file.php/199/Tema_24_Bioequivalencia2_OCW.pdf)

# Índice de contenidos

- Concepto de biodisponibilidad
- Factores que afectan a la biodisponibilidad
- Objetivo de los estudios de biodisponibilidad
- Determinación de la biodisponibilidad
- Concepto de bioequivalencia
- Definiciones
- Metodología de los estudios de bioequivalencia
- Diseño de los estudios de bioequivalencia
- Tratamiento estadístico

# Concepto de biodisponibilidad

3

## **FDA**

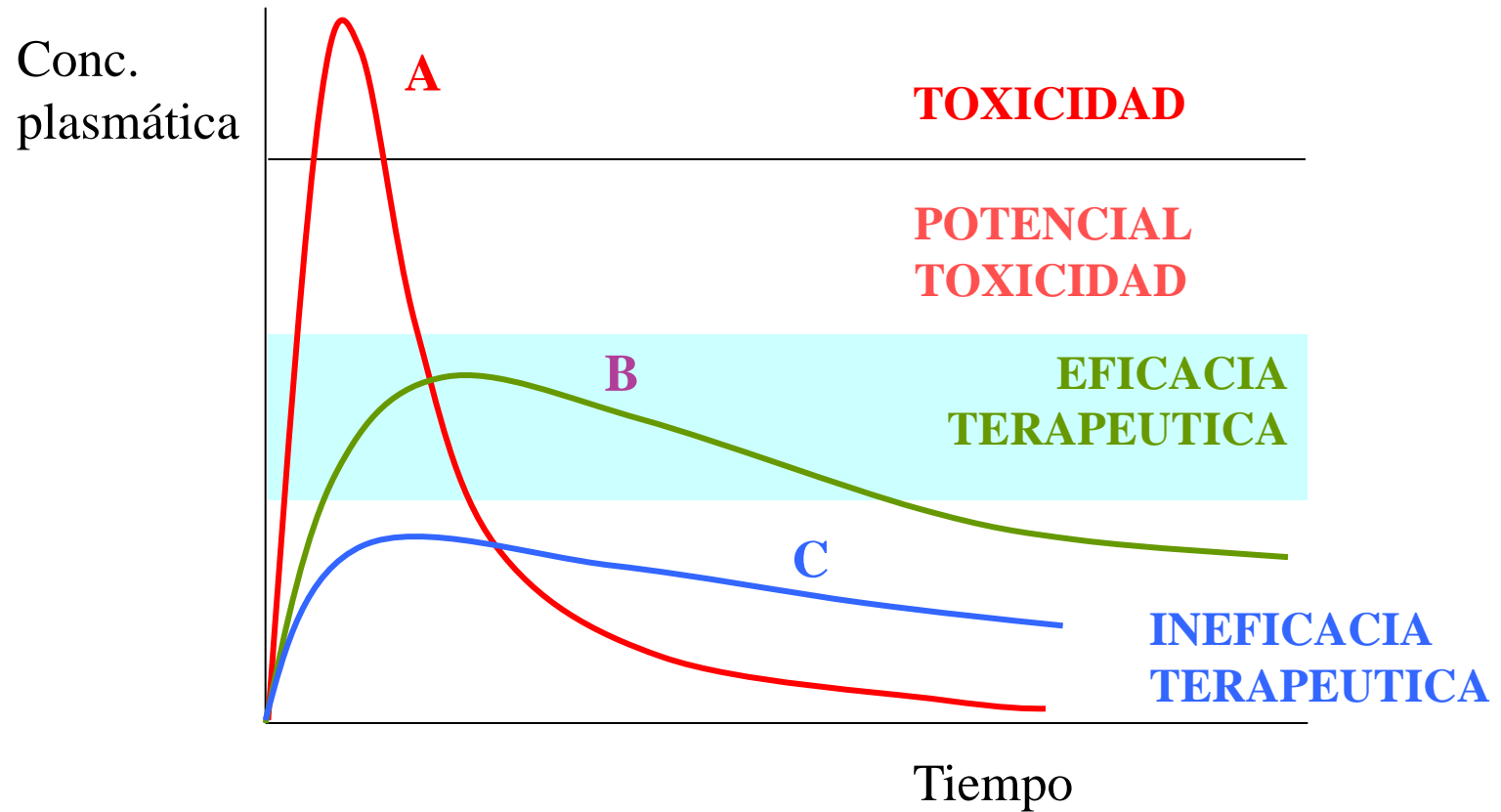
Velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en el **lugar de acción**.

## **APhA**

Velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, alcanza la **circulación sistémica**.

# Concepto de biodisponibilidad

4



# Factores que influyen en la BD

5

1. Factores relacionados con el **principio activo**
  - Peso molecular
  - Coeficiente de reparto
  - pKa
  - Solubilidad
  - Velocidad de disolución
  - Tamaño de partícula
  - Polimorfismo
2. Factores relacionados con la **forma de dosificación**
  - Factores de formulación
  - Factores tecnológicos
3. Factores relacionados con el **individuo**
  - Factores fisiológicos
  - Factores patológicos

# Factores que influyen en la BD

6

## Factores fisiológicos

- ❑ Edad
- ❑ Sexo
- ❑ Peso corporal
- ❑ Temperatura
- ❑ Vaciado gástrico
- ❑ Motilidad intestinal
- ❑ Hora de la administración
- ❑ Embarazo
- ❑ Polimorfismo genético
- ❑ Flujo sanguíneo

## Factores patológicos:

- ❑ Enfermedades del tracto gastrointestinal
- ❑ Enfermedades cardiovasculares
- ❑ Enfermedades hepáticas
- ❑ Enfermedades renales
- ❑ Enfermedades pulmonares

# Objetivos de los estudios de BD

7

1. Determinación de la BD de un **principio activo**
2. Determinación de la BD de un **principio activo en la forma de dosificación**
3. Comprobar **modificaciones** en la BD si se producen:
  1. Modificaciones en la BD con la dosis
  2. Modificaciones en la BD con los alimentos
  3. Modificaciones en el proceso de fabricación
  4. Modificaciones en la formulación
4. Establecimiento de correlaciones *in vitro-in vivo*
5. Estudios de **bioequivalencia**

# Determinación de la BD:

## Biodisponibilidad absoluta

8

### Biodisponibilidad en magnitud

#### 1.- A partir de niveles plasmáticos

##### Biodisponibilidad absoluta

Es la biodisponibilidad sistémica de un fármaco tras la administración extravascular (oral, rectal, subcutánea...)

$$\text{Biodisponibilidad}_{\text{absoluta}} = \frac{AUC_{ev} / dosis_{ev}}{AUC_{iv} / dosis_{iv}}$$



# Determinación de la BD:

## Biodisponibilidad absoluta

9

| Fármaco      | F    |
|--------------|------|
| Fluoxetina   | 0,94 |
| Furosemida   | 0,60 |
| Ibuprofeno   | 1    |
| Ketamina     | 0,16 |
| Lisinopril   | 0,3  |
| Norfloxacino | 0,40 |
| Fenobarbital | 0,9  |
| Ramipril     | 0,28 |

Fracción de fármaco absorbida tras su administración por vía oral  
(biodisponibilidad absoluta)

# Determinación de la BD:

## Biodisponibilidad relativa

10

## Biodisponibilidad en magnitud

### 1.- A partir de niveles plasmáticos

#### Biodisponibilidad relativa

Es la biodisponibilidad de un principio activo en una forma de dosificación comparada con una formulación de referencia

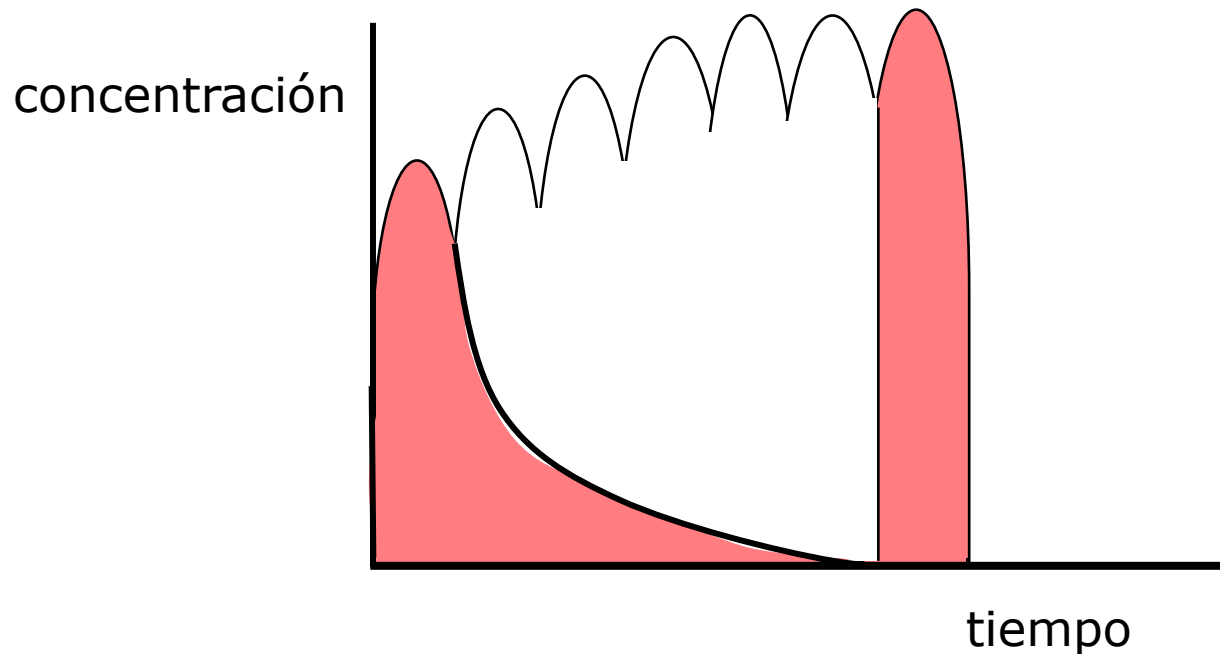
$$Biodisponibilidad \text{ _relativa} = \frac{AUC_{problema} / dosis_{problema}}{AUC_{referencia} / dosis_{referencia}}$$

# Determinación de la BD en el estado estacionario

11

$$\text{Biodisponibilidad} = \frac{AUC_{\tau, \text{problema}} / \text{dosis}_{\text{problema}}}{AUC_{\tau, \text{referencia}} / \text{dosis}_{\text{referencia}}}$$

$$AUC_0^{\infty} = AUC_{\tau}$$



# Determinación de la BD en el estado estacionario

12

## Ventajas:

- Situación más próxima a la realidad clínica
- Se requieren menos muestras de plasma
- Niveles plasmáticos superiores
- Con datos urinarios: no se requiere muestrear hasta que la excreción sea completa

## Inconvenientes:

- Mayor riesgo de incumplimiento
- Duración del estudio más prolongada
- Mayor riesgo para los individuos al recibir mayor dosis

# Determinación de la BD a partir de datos urinarios

13

## Dosis única

$$F = \frac{Q_{u,problema}^{\infty} / dosis_{problema}}{Q_{u,referencia}^{\infty} / dosis_{referencia}}$$

## Estado estacionario

$$F = \frac{Q_{u,problema}^{\Delta t} / dosis_{problema}}{Q_{u,referencia}^{\Delta t} / dosis_{referencia}}$$

# Determinación de la BD en velocidad

14

## 1. Parámetros puntuales:

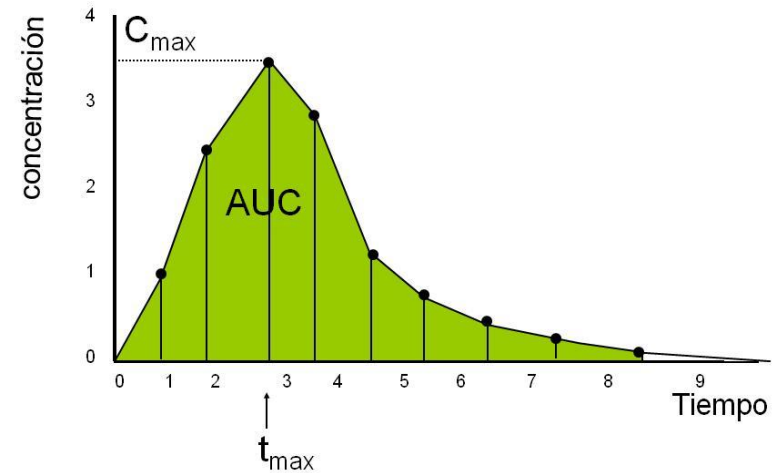
1.  $T_{\max}$
2.  $C_{\max}$

## 2. Parámetros no compartimentales:

1.  $C_{\max}/AUC$
2. MAT (Tiempo medio de absorción)
3.  $AUC_{t_{\max}}/AUC$

## 3. Parámetros compartimentales:

1.  $K_a$  (Constante de velocidad de absorción)



$$MAT = MRT_{ev} - MRT_{iv}$$

$$MRT = AUMC_0^{\infty} / AUC_0^{\infty}$$

MRT: Tiempo medio de residencia

AUMC: Área Bajo la Curva del primer momento

# Concepto de bioequivalencia

*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

16

**Equivalentes farmacéuticos.** Medicamentos que contienen idénticas cantidades del 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 bioequivalencia

19

- 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

20

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

# Exenciones de estudios de bioequivalencia

21

- 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

22

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

23

## 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

24

## 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

25

## 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

26

**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

27

## 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

28

## 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

29

## OBJETIVO

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



**Ensayo clínico en fase I**

**Voluntarios sanos**

# Metodología de los estudios de bioequivalencia

30

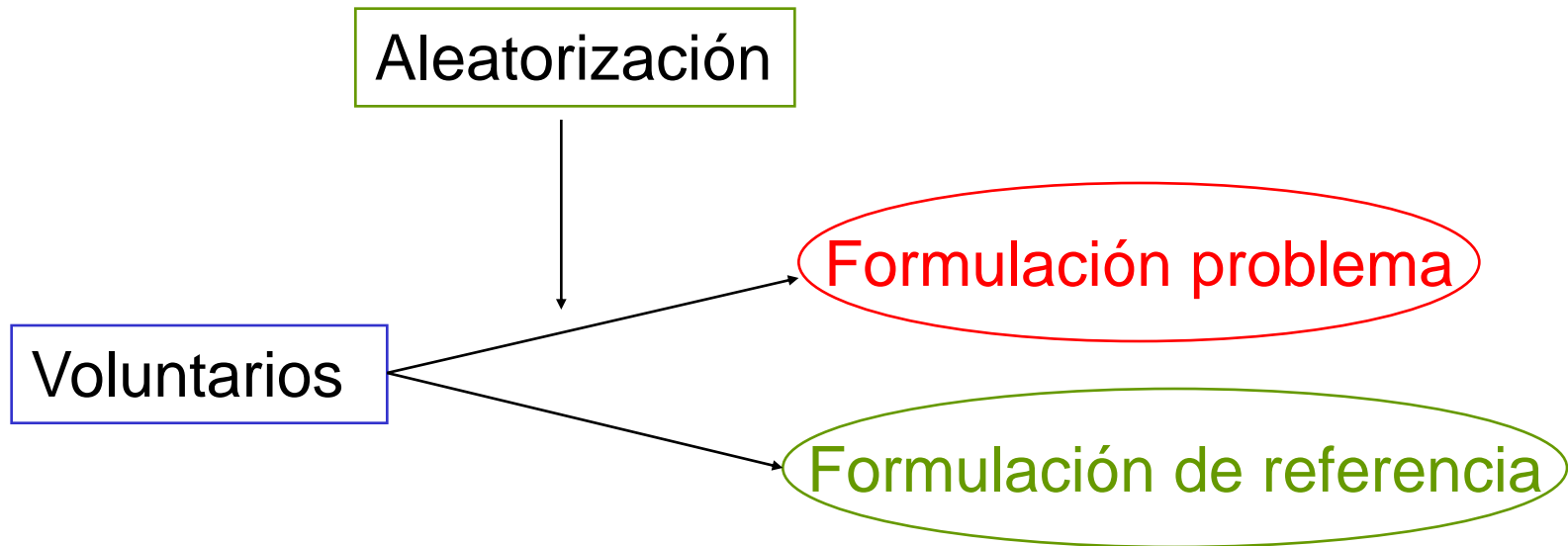
1. Diseño
2. Sujetos
3. Condiciones de administración
4. Obtención y manipulación de muestras biológicas
5. Metodica analítica
6. Comparación de parámetros

# Metodología de los estudios de bioequivalencia

31

## *Diseño del estudio*

### Diseño paralelo



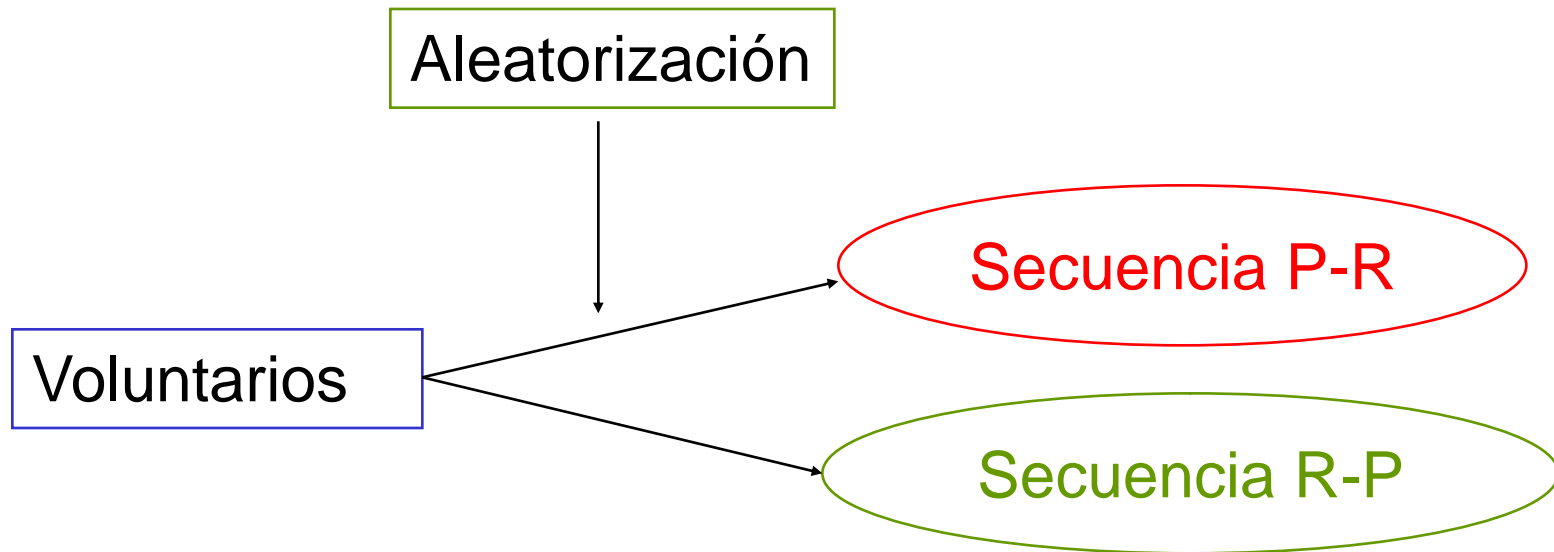
P: formulación problema

R: Formulación de referencia

# Metodología de los estudios de bioequivalencia

32

## Diseño cruzado



Lo más habitual: diseño cruzado 2x2 (2 secuencias, 2 periodos)

P: formulación problema

R: Formulación de referencia



# Metodología de los estudios de bioequivalencia

33

## 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 bioequivalencia

34

## 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

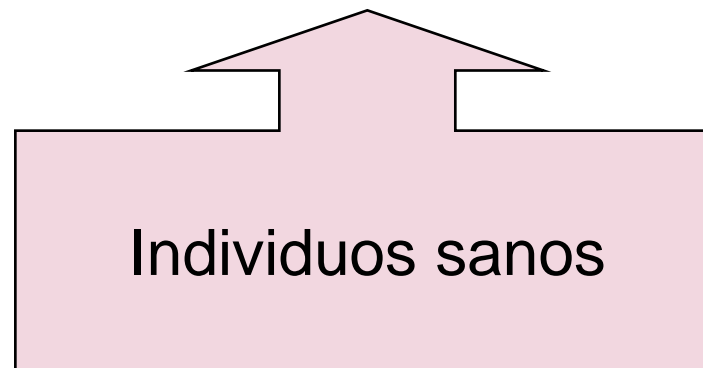
# Metodología de los estudios de bioequivalencia

35

## Sujetos participantes en el estudio

Normas éticas de información y voluntariedad

Muestra homogénea




# Metodología de los estudios de bioequivalencia

36

## 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 bioequivalencia

37

## 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 bioequivalencia

38

## Normativa

- ❑ 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 bioequivalencia

39

## Número de individuos

- **Diferencia** mínima que se pretende detectar entre las formulaciones
- Nivel de **significación estadística** ( $\alpha$ )
- 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 bioequivalencia

40

## Número de individuos

Para  $\alpha$ : 0,05 y  $\beta$ : 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     | $\geq 9$ (12) |
| 20     | $\geq 16$     |
| 25     | $\geq 24$     |
| 30     | $\geq 35$     |
| 35     | $\geq 48$     |
| 40     | $\geq 63$     |



# Metodología de los estudios de bioequivalencia

41

## 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 bioequivalencia

42

- Dosis única: lo más habitual
- 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 bioequivalencia

43

## Parámetros farmacocinéticos a comparar

### Estudio en dosis únicas

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

### Dosis múltiples

- $AUC_z$
- $C_{max,ss}$

# Tratamiento estadístico de los estudios de bioequivalencia

44

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

# Tratamiento estadístico de los estudios de bioequivalencia

45

## 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**

# Tratamiento estadístico de los estudios de bioequivalencia

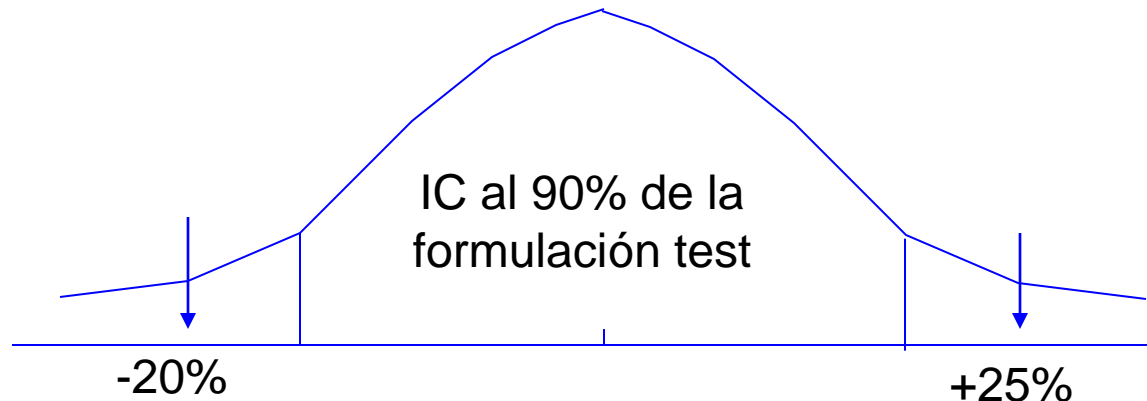
46

## Intervalos de confianza

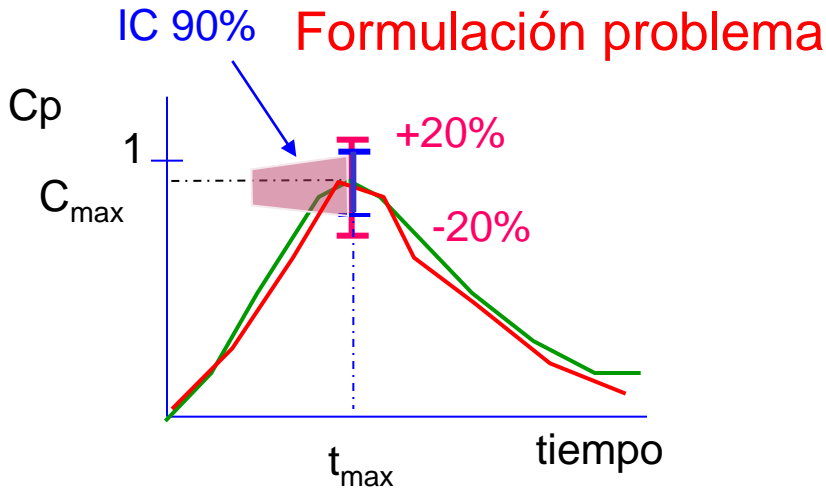
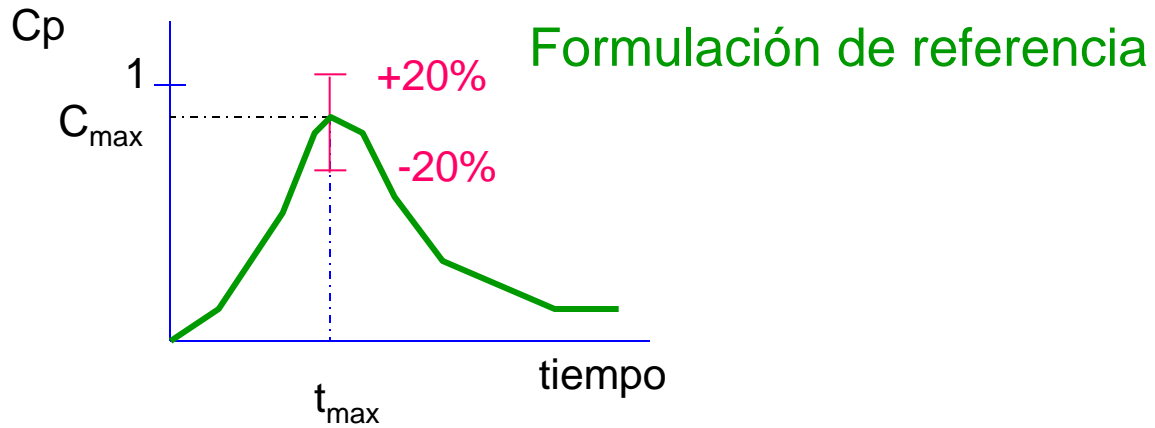
Los intervalos de confianza al 90% de la relación test/referencia debe estar entre 0,80 y 1,25 (los parámetros transformados en lg)



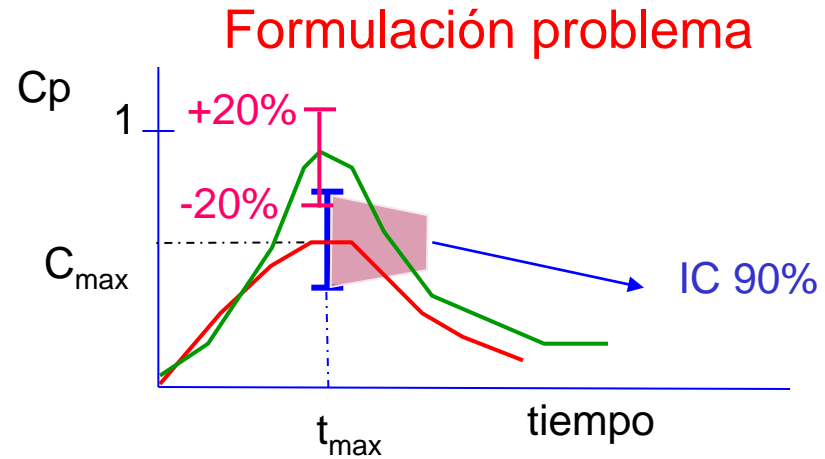
Dos formulaciones se consideran bioequivalentes si la velocidad y extensión de la absorción difieren en  $-20\%/+25\%$



# Tratamiento estadístico de los estudios de bioequivalencia



**Bioequivalencia**



**NO Bioequivalencia**

# Tratamiento estadístico de los estudios de bioequivalencia

48

## 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  $80 < IC < 125$