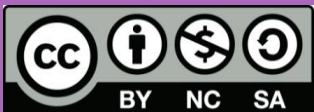


17. GAIA: Bioerabilgarritasuna eta Biobaliokidetasuna

OCW UPV/EHU. Farmazia Galenikoa [2014/12][Eus] -tik egokitua

http://ocw.ehu.es/file.php/286/Gaiak/23._Gaia_Bioerabilgarritasuna_OCW_modif.pdf

http://ocw.ehu.es/file.php/286/Gaiak/24._Gaia_Biobaliokidetasuna_OCW_modif.pdf



Lan hau Creative Commons-en Nazioarteko 3.0 lizentziaren mendeko Azterketa-Ez komertzial-Partekatu lizentziaren mende dago. Lizentzia horren kopia ikusteko, sartu <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/> helbidean.

Edukien indizea

2

- Bioerabilgarritasuna. Kontzeptua
- Bioerabilgarritasunean eragina duten faktoreak
- Bioerabilgarritasuna aztertzeko entseguen helburuak
- Bioerabilgarritasunaren zehaztapena
- Biobaliokidetasuna. Kontzeptua
- Definizioak
- Biobaliokidetasun saioak egiteko metodologia
- Biobaliokidetasun saioen diseinua
- Tratamendu estatistikoa

Bioerabilgarritasuna. Kontzeptua

3

FDA

Era farmazeutikotik atera ondoren, **eragite-tokira** ailegatzen den farmako edo osagai eraginkor baten kantitatea eta abiadura.

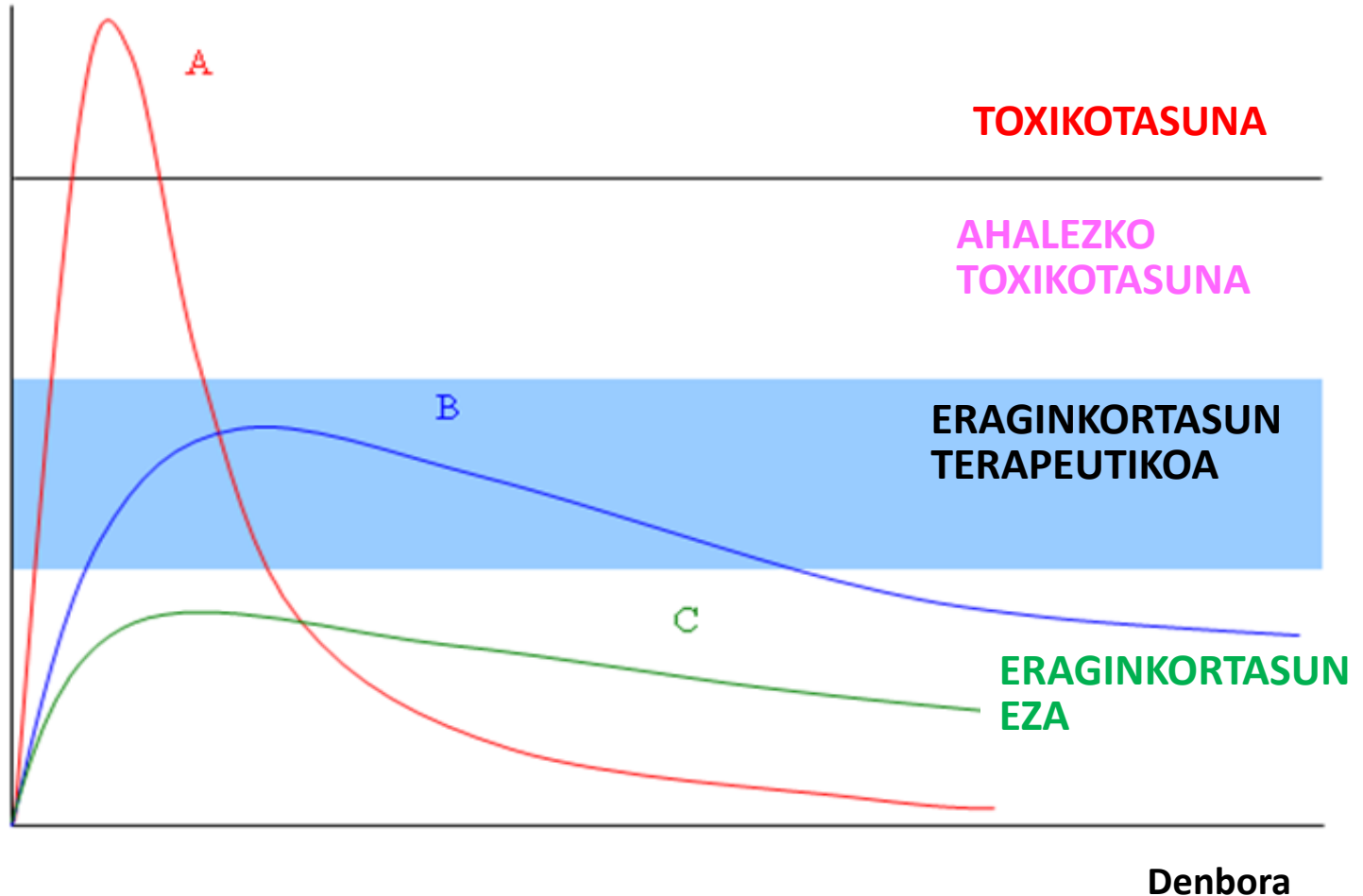
APhA (Amerikar farmazeutikoen elkarte)

Era farmazeutikotik atera ondoren, **zirkulazio sistemikora** ailegatzen den farmako edo osagai eraginkor baten kantitatea eta abiadura.

Bioerabilgarritasuna. Kontzeptua

4

Kontzentrazio
plasmatikoa



Bioerabilgarritasunean eragina duten faktoreak

5

1. **Osagai aktiboarekin** erlazionatutako faktoreak
 - Pisu molekularra
 - Banatze koefizientea
 - pka
 - Disolbagarritasuna
 - Disoluzio abiadura
 - Partikula tamaina
 - Polimorfismoa
2. **Dosifikazio formarekin** erlazionatutako faktoreak
 1. Formulazioaren faktoreak
 2. Faktore teknologikoak
3. **Gizabanakoarekin** erlazionatutako faktoreak
 1. Faktore fisiologikoak
 2. Faktore patologikoak

Bioerabilgarritasunean eragina duten faktoreak

6

□ Faktore fisiologikoak

- Adina
- Sexua
- Pisua
- Tenperatura
- Urdailaren hustuketa
- Hestearen mugikortasuna
- Administrazio denbora
- Haurdunaldia
- Polimorfismo genetikoa
- Odol-jarioa

□ Faktore patologikoak

- Traktu gastrointestinaleko gaixotasunak
- Gaixotasun kardiobaskularrak
- Gaixotasun hepatikoak
- Giltzurruneko gaixotasunak
- Birikietako gaixotasunak

Bioerabilgarritasuna aztertze-ko entseguen helburuak

7

1. **Osagai aktibo** baten BE-aren zehaztapena.
2. Era farmazeutiko batean dagoen **osagai aktibo baten BE-een zehaztapena**.
3. BE-ean egon daitezken **aldaketak** egiaztatu honako egoeretan:
 1. BE-ean aldaketak dosiagatik
 2. BE-ean aldaketak elikagaiengatik
 3. Ekoizpen prozesua aldatzen denean
 4. Formulazioa aldatzen denean
4. In vitro-in vivo korrelazioak zehazteko
5. **Biobaliokidetasun** entseguak

Bioerabilgarritasunaren zehaztapena. BE absolutua

8

Bioerabilgarritasuna magnitudean

1.- Datu plasmaticoak erabiliz

Bioerabilgarritasun absolutua

Odol hodiz kanpoko administrazioa (aho bidezkoa, ondestekoa, larruazalpekoa,...) eta gero, farmako baten bioerabilgarritasun sistemikoa

$$BE \text{ _ absolutua} = \frac{AUC_{ev} / dosia_{ev}}{AUC_{iv} / dosia_{iv}}$$

AUC_{ev} : Kurba azpiko azalera 0-tik ∞ -ra odol hodiz kanpoko administrazio baten ondoren

AUC_{iv} : Kurba azpiko azalera 0-tik ∞ -ra benabarneko administrazio baten ondoren

Bioerabilgarritasunaren zehaztapena. BE absolutua

9

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

Aho bidetik administratu eta gero, xurgatutako farmako frakzioa (Bioerabilgarritasun absolutua)

Bioerabilgarritasunaren zehaztapena. BE erlatiboa

10

Bioerabilgarritasuna magnitudean

1.- Datu plasmaticoak erabiliz

Bioerabilgarritasun erlatiboa

Osagai aktibo baten bioerabilgarritasuna dosifikazio era batean administratu eta gero, erreferentziako formulazioarekin konparatuz

$$BE \text{ _erlatiboa} = \frac{AUC_{\text{ezezaguna}} / \text{dosia}_{\text{ezezaguna}}}{AUC_{\text{erreferentziakoa}} / \text{dosia}_{\text{erreferentziakoa}}}$$

En es

Bioerabilgarritasunaren zehaztapena oreka egonkorrean

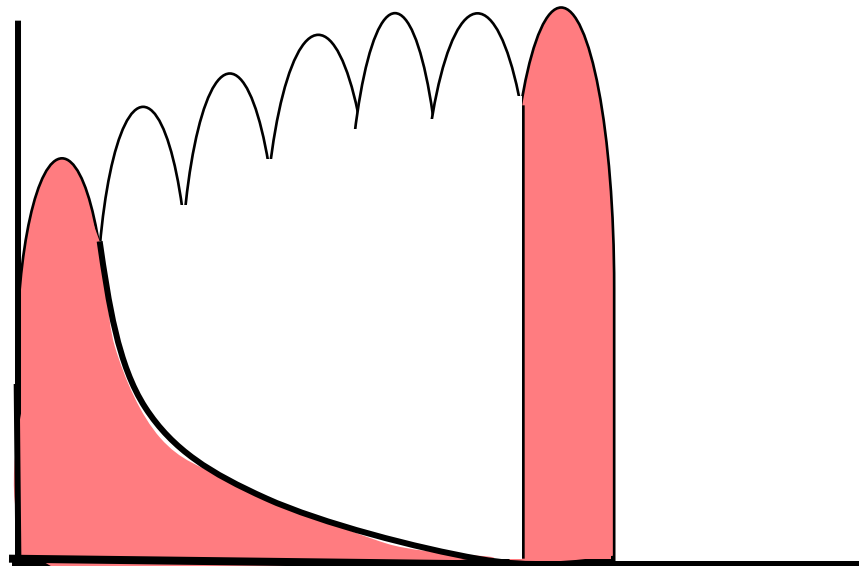
11

Dosi anitzeko datuak erabiliz, Oreka Egonkorrean

$$BE = \frac{AUC_{\tau, ezezaguna} / dosia_{ezezaguna}}{AUC_{\tau, erreferentzia} / dosia_{erreferentzia}}$$

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

kontzentrazioa



denbora

Bioerabilgarritasunaren zehaztapena oreka egonkorrean

12

Abantailak:

- Errealitate klinikotik gertuago dagoen egoera
- Plasma lagin gutxiago behar dira
- Kontzentrazio plasmaticoak handiagoak
- Gernu datuak erabiltzen badira: ez da beharrezkoa laginak hartzea irazketa bukatu arte

Desabantailak:

- Tratamendua ez betetzeko arriskua handiagoa
- Entseguaren iraupena luzeagoa
- Gizabanakoentzako arriskua handiagoa dosi gehiago hartu behar dituztelako

Bioerabilgarritasunaren zehaztapena gertu datuak erabiliz

13

Dosi bakarra

$$F = \frac{Q_{u,ezezaguna}^{\infty} / \text{dosia}_{ezezaguna}}{Q_{u,erreferentzia}^{\infty} / \text{dosia}_{erreferentzia}}$$

Oreka egonkorra

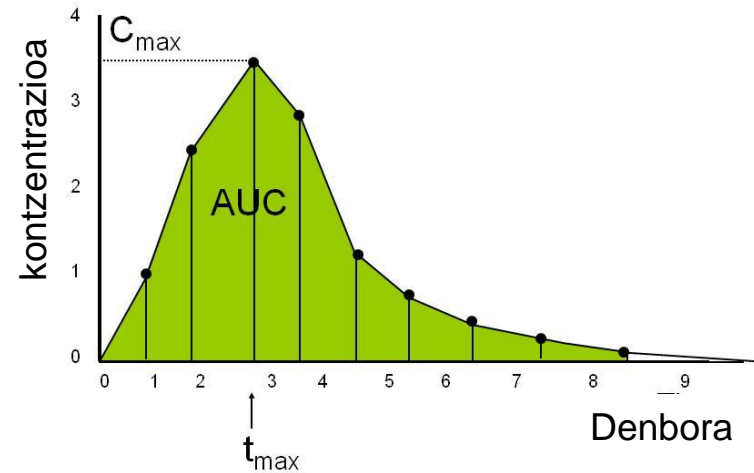
$$F = \frac{Q_{u,ezezaguna}^{\Delta t} / \text{dosia}_{ezezaguna}}{Q_{u,erreferentzia}^{\Delta t} / \text{dosia}_{erreferentzia}}$$

Bioerabilgarritasunaren zehaztapena. BE abiadura

14

1. Parametro puntualak:

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



2. Parametro ez konpartimentalak:

1. C_{\max}/AUC
2. MAT (Batazbesteko xurgapen denbora)
3. $AUC_{t_{\max}}/AUC$

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

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

MRT: Batazbesteko egonaldi denbora

AUMC: Lehen momentuko Kurba Azpiko Azalera

3. Parametro konpartimentalak:

1. K_a (Xurgapen abiadura konstantea)

Biobaliokidetasuna. Kontzeptua

15

Bi formulazio biobaliokidetzat hartuko dira, organismoan administratu eta gero, eragite tokira (biofasea) heltzen den farmako kantitatea eta abiadura berdinak direnean

Definizioak

16

Baliokide farmazeutikoak. Farmako berdinen kantitate berdinak (gatz berdina, ester...) eta dosifikazio era berdina dituzten medikamentuak, baina ez da beharrezkoa eszipiente berberak izatea.

Alternatiba farmazeutikoak. Farmako berdinen kantitate berdinak dituzten medikamentuak, baina ez da beharrezkoa dosifikazio era berdinak izatea ezta gatz edo ester berdinak eramatea ere.

Definizioak

Medikamentu generikoa: Erreferentziako sendagaiarekin konparatuz, osagai aktiboei dagokionez konposizio kualitatibo eta kuantitatibo berdina duena eta forma farmazeutiko berdina duena, beti ere bien arteko biobaliokidetasuna demostratu denean bioerabilgarritasun saio egokiak eginez.

Osagai aktibo baten gatz, ester, eter, isomero, isomero nahasketa, konplexu edo eratorri ezberdinak osagai aktibo berdintzat hartuko dira, segurtasunari edo/eta eraginkortasunari dagokienean ezaugarri nabarmenki ezberdinak dituztenean izan ezik.

Aho-bidetik administratzeko berehalako askapenerako forma farmazeutiko ezberdinak era farmazeutiko berdintzat hartuko dira.

Definizioak

Biobaliokideak. Bi sendagai biobaliokideak dira, baliokide farmazeutikoak edo alternatiba farmazeutikoak izanik, osagai aktibo dosi molar berdinean administratu eta gero, haien bioerabilgarritasuna (abiaduran eta magnitudean) antzekoa denean, euren eraginkortasuna eta segurtasuna funtsean berdinak direla esan daitekeelarik

Biobaliokidetasun saioen metodologia

19

- Bioerabilgarritasuna in vitro (**salbuespena**)

- Bioerabilgarritasun saioak:

Biobaliokidetasun saio bat hasi behar den edo ez erabaki baino lehen, aldez aurretik in vitro lortutako disoluzio profilak konparatu behar dira

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

20

Egoera bereziak non bakarrik “in vitro” saioak egiten biobaliokidetasuna onar daitekeen

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

21

- Berehalako askapeneko formulazioak
 - Baliokidetasuna in vitro
 - Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak
- Askapen aldatuko formulazioak
 - In vitro - in vivo korrelazioak
- Besteak
 - Inhalaziorako gasak: ez da biobaliokidetasuna behar
- Aplikagarritasunik ez

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

22

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

Baliokidetasuna in vitro

□ Aho bideetik administratzeko eta eragin sistemikoa duten berehalako askapeneko formulazioak

• Formulazioak:

- Aho-biderako Soluzio urtsuak : Osagai aktiboaren kontzentrazio berdina

□ Formulazio parenteralak

• Formulazioak:

- Bena-barneko soluzioa: Osagai aktiboaren kontzentrazio berdina
- Gihar-barneko edo larruazalpeko administrazioa: Disoluzio mota berdina (urtsua ala oliotsua) eta osagai aktiboaren kontzentrazio berdina.

Xurgapenean, disolbagarritasunean edo/eta egonkortasunean eragina eduki dezaketen eszipientek kualitatiboki eta kuantitatiboki antzekoak

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

23

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

Mota	Disolbagarritasuna	Iragazkortasuna
1	Altua	Altua
2	Baxua	Altua
3	Altua	Baxua
4	Baxua	Baxua

- Disolbagarritasun altuko farmakoak.
- Xurgapenean, disolbagarritasunean edo/eta egonkortasunean eragina duten eszipienteak, kualitatiboki eta kuantitatiboki antzekoak.
- Gizakietan xurgapena ezaguna, hobe erabatekoa bada.

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

24

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

□ Aho bidetik administratzeko eta eragin sistemikoa duten berehalako askapeneko formulazioak

- Formulazioak :
 - Kapsulak
 - Konprimituak
 - Aho-bideko esekidurak
 - **Ezin ezarri ahoko xurgapena edo mihipekoa duten produktuekin edo askapen aldatua duten edo ahoan barreiarriak diren formulazioekin (aho-xurgapenik ez dagoela demostratzen denean izan ezik)**

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

25

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

➤ **I mota** (disolbagarritasun altua eta erabateko xurgapena)

✓ Disoluzioa oso azkarra (>%85 15 minututan) edo azkarra (>%85 30 minututan)

➤ **III mota** (disolbagarritasun altua eta xurgapen mugatua)

✓ Disoluzioa oso azkarra (>85% 15 minututan)

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

26

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

FDA

I MOTA:

1. Disolbagarritasun altua
2. Iragazkortasun altua
3. Disoluzio azkarra



BIOBALIOKIDEAK f_2 BETETZEN BADA

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

27

DISOLBAGARRITASUN ALTUA:

Dosi altuena disoluzio urtsu baten 250 mL-tan edo bolumen txikiagoan disolbagarria denean, **pHa 1 eta 6,8** artean dagoenean eta 37°Ctan.

Gutxienez 3 pH, egokienak 1,2; 4,5; eta 6,8.

EMA: 3 disoluzio inguru horietaz aparte, pKa-ren balioan tartearen barruan badago

$$D/S = \text{dosia (mg)/disolbagarritasuna (mg/mL)}$$

$$D/S \leq 250 \text{ mL disolbagarritasun altua adierazten du}$$

XURGAPENA

Xurgatutako dosi frakzioa gizakietan:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{EMA: } > 85\% \\ \text{FDA: } > 90\% \end{array} \right.$$

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

28

APLIKAGARRITASUNIK EZ

- Tarte terapeutiko estua duten sendagaiak
- Bestelako azterketak behar (baliokidetasun terapeutikoa eta/edo farmakodinamikoa); adb:
 - Tokian administratzeko produktuak, tokiko eragina dutenak
 - Teknika analitiko egokia ez dagoenean
 - Eragina metabolito anitzek eragiten dutenean

Biobaliokidetasun saioak.

Helburuak

29

HELBURUA

Erreferentziakoarekin konparatuz, formulazio baten bioerabilgarritasun erlatiboaren zehaztapena

I.go faseko ikerkuntza klinikoa



Boluntario osasuntsuak

Biobaliokidetasun saioen metodologia

30

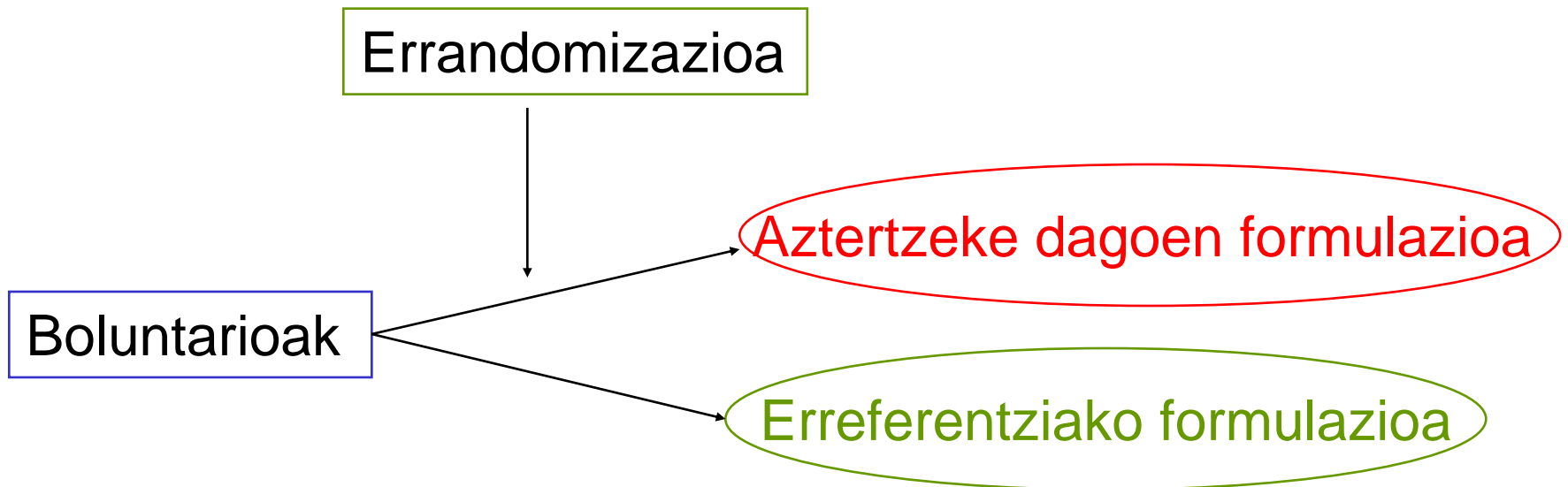
1. Protokoloa
2. Diseinua
3. Partaideak
4. Administrazio baldintzak
5. Lagin biologikoen eskuratzea eta manipulazioa
6. Metodologia analitikoa
7. Parametroen konparaketa

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

31

Diseinua

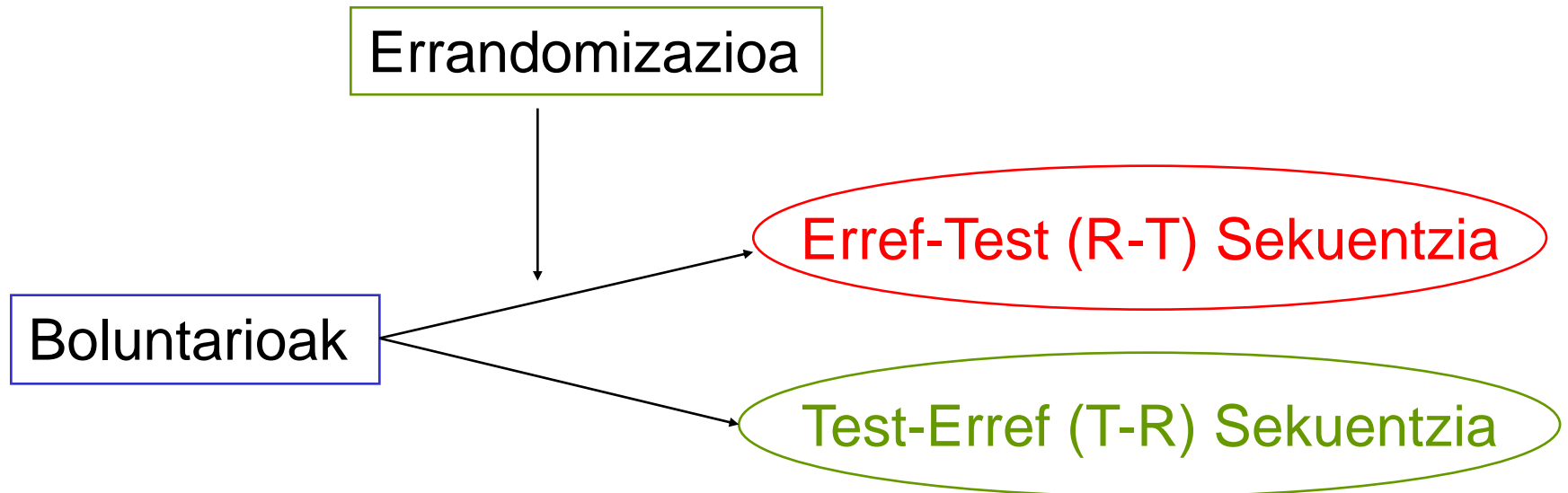
Diseinu paraleloak



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

32

Diseinu gurutzatuak



Ohikoena: diseinu gurutzatua, 2x2 (2 sekuentzia, 2 tarte)

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

33

Diseinu gurutzatuak

Abantailak:

1. Aldakortasun baxuagoa \Rightarrow zehaztasun handiagoa kalkuluan
2. Boluntario kopuru baxuagoa \Rightarrow baliabide kontsumo baxuagoa eta boluntarioak biltzeko erraztasun gehiago

Desabantailak:

1. “Arraste” efektua emateko aukera
2. Abandonatze gehiago
3. Saioaren iraupena

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

34

Diseinu paraleloak

1. Gizabanakoen arteko aldakortasuna oso txikia denean barneko aldakortasunarekin konparatuz.
2. Farmakoak toxikotasun handia eduki dezakeenean edo erdibizitza oso luzea duenean
3. Farmakoa gaixo larrientzat zuzentzen denean
4. Boluntarioen kopurua handitzeak suposatzen duen kostua tratamendu gehigarri bat gehitzeak suposatzen duena baino merkeagoa denean.

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Partaideen aukeraketa

35

Partaideak

Arau etikoak: informazioa eta borondatezko partaidetza
Talde homogeneoa



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Alde etikoak

36

Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa

*“Ikerketen partaide diren gizakien eskubideak eta ongizatea babestu eta zaindu, ezarritako **hastapen etikoak** errespetaraziz”*

Arazo etikoak  Arazo zientifikoak

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Alde etikoak

37

Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa

- Helsinkiko Adierazpena
- Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoaren baimena
- Espainiako edo Europako Sendagaien Bulegoen baimena

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Alde etikoak

38

Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa Arautegia

- ❑ *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*

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Partaideen aukeraketa

39

Partaide kopurua

- Formulazioen artean antzeman nahi den gutxieneko ezberdintasuna
- **Esangura estatistiko** maila (α)
- **Saioaren potentzia** ($1-\beta$); hau da, ezberdintasuna antzemateko probabilitatea, baldin badago
- **Hondar-bariantza**. Bariantzaren baliora hurbil gaitzke aldeztu aurretiko saioen emaitzak edo erreferentziako formulazioari buruz ditugun datuak kontutan hartuz

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Partaideen aukeraketa

40

Partaide kopurua

α : 0,05 eta 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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendua

41

Tratamenduen administrazioa

- Tarte eta sekuentzia kontutan hartuz
- Baraurik
- Ordu berean
- Likido ingestio berdina (gutxienez 150 mL)
- Elikagaien eragina: janari estandarra, tratamenduaren administrazioaren eta janariaren arteko denbora kontrolatuz
- Gernu-zinetikarako: likido gehiago
- Ariketa fisikoa mugatua/kontrolpean

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendua

42

- Dosi bakarra: ohikoena
- Dosi anitza :
 - Dosi bakarrekin lortutako emaitzak ezin direnean ondo detektatu **teknika analitikoaren** sentikortasun faltagatik
 - Kontzentrazio plasmaticoen edo disposizio konstanteen **gizabanakoen barne aldakortasuna** altua denean.
 - Osagai aktiboaren portaera farmakozinetikoa **dosiaren edo denboraren menpe** dagoenean
 - **Askapen kontrolatutako formulazioak** aztertzerakoan \Rightarrow Kasu honetan dosi anitzeko saioak dosi bakarrekoen osagarritzat hartuko dira.

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Parametroen konparaketa

43

Konparatu behar diren parametro farmakozinetikoak

Dosi bakarrean egindako saioa

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

Dosi anitza

- AUC_z
- $C_{max,ss}$

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estadistikoa

44

- ❖ Bariantza analisisa neurketa errepikatuentzat (ANOVA)
- ❖ Transformazio logaritmikoa
- ❖ Konfiantza tarteak

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estadistikoa

45

BARIANTZA ANALISIA (ANOVA)

1. Boluntarioak sekuentzia bakoitzean sartzeko modua ausazkoa izan behar
2. Tratamenduarekin erlazionatutako bariantzak, eta taldeekin erlazionatutakoak (sekuentziak) berdinak izan behar dira, edo gutxienez konparagarriak
3. Eredu estatistikoaren efektu nagusiak: gizabanakoak, sekuentziak, tarteak eta tratamenduak gehigarriak izan behar dira (ezin da efektu hauen artean elkarrekintzarik egon)
4. Biobaliokidetasun saioaren datuek banaketa normala behar dute

Baldintza hauek betetzen ez badira:
Log-transformazioa

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estadistikoa

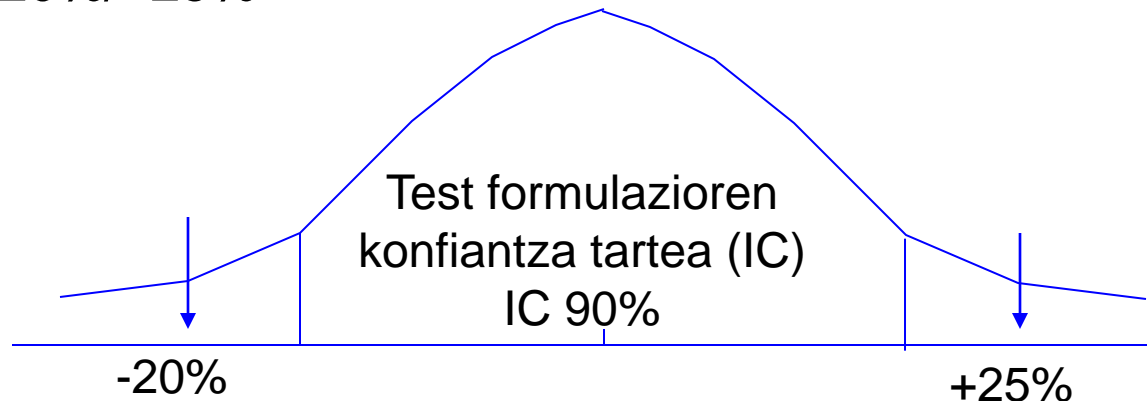
46

Konfiantza tarreak

Test/erreferentzia formulazioen %90ko konfiantza tarreak 0,8-1,25 tartean egon behar (log transformatutako datuekin)

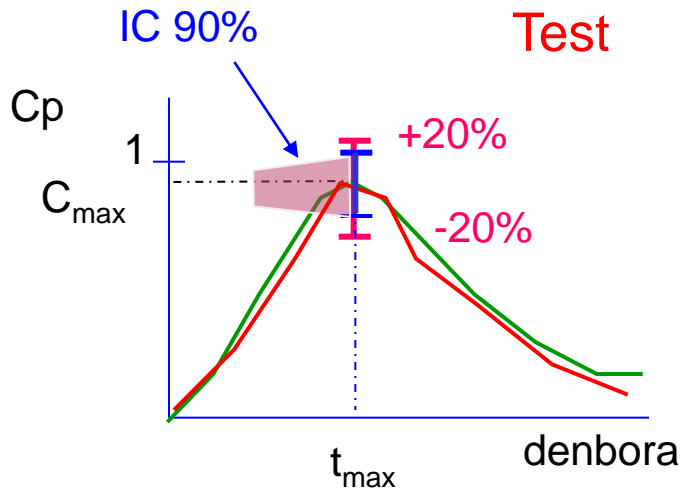
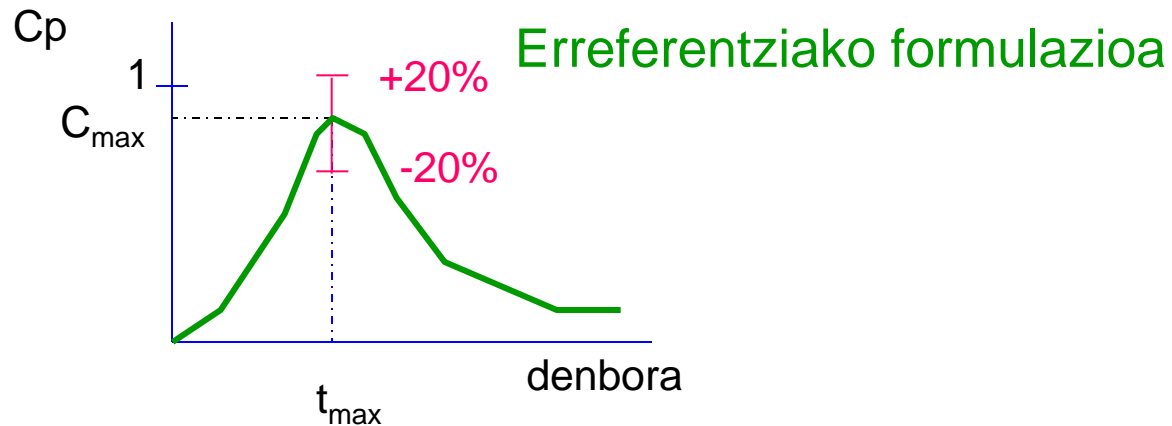


Bi formulazio biobaliokidetzat hartuko dira xurgapen abiadura eta magnitudean dauden ezberdintasunak tarte honetan mugitzen badira: -20%/+25%

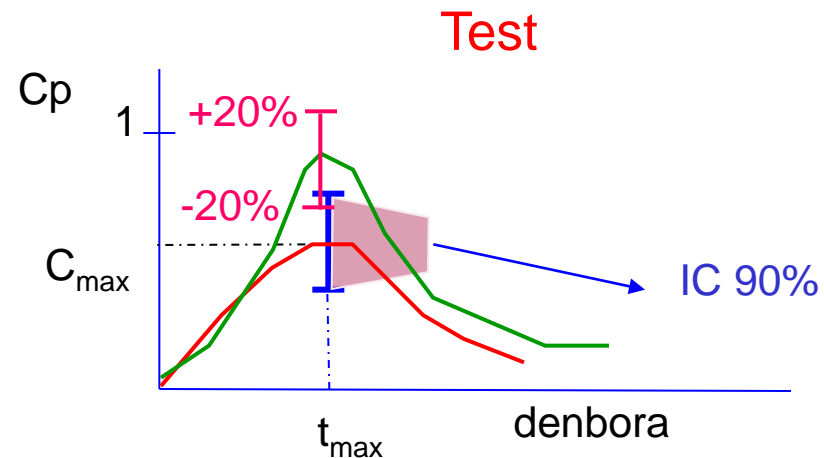


Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estadistikoa

47



Biobaliokidetasuna



EZ

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estadistikoa

48

Konfiantza tartea transformatu gabeko datuekin

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

\overline{AUC}_P Test formulazioarekin lortutako batzbestekoa

\overline{AUC}_R Erreferentziako formulazioarekin lortutako batzbestekoa

$t_{(\alpha,v)}$ tauletan finkatutako balioa (lagin tamainaren arabera finkatua)

V_r : hondar-bariantza (saioaren aldakortasuna)

n: boluntario kopurua

Onarpen irizpidea $80 < IC < 120$

Konfiantza tartea transformatutako datuekin

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

Onarpen irizpidea $80 < IC < 125$