

# BIODISPONIBILIDAD BIOEQUIVALENCIA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Dra. María Nella Gai  
mgai@uchile.cl

Asignatura de Biofarmacia y Farmacocinética  
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas  
Universidad de Chile





# BIOFARMACIA

Estudio de los *factores físico-químicos* que influyen la *biodisponibilidad* de un fármaco en el hombre y el *empleo* de esta información para *optimizar la actividad farmacológica o terapéutica* de los preparados farmacéuticos.

# BIODISPONIBILIDAD - CONCEPTO

LA BIODISPONIBILIDAD SE REFIERE A LA VELOCIDAD Y CANTIDAD EN QUE UN FÁRMACO ES ABSORBIDO A PARTIR DE UNA FORMA FARMACÉUTICA Y ALCANZA EL SITIO DE ACCIÓN (LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA)

LA FRACCIÓN DE LA DOSIS ADMINISTRADA QUE EFECTIVAMENTE ALCANZA LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA SE DENOMINA BD ABSOLUTA O SISTÉMICA

# BIODISPONIBILIDAD

- FDA: la velocidad y la cuantía en que un ingrediente o radical activo es absorbido desde un producto farmacéutico y **queda disponible en el sitio de acción.**
- Para productos farmacéuticos que no se pretende su absorción al torrente circulatorio, la BD debe establecerse a través de medidas que reflejen la velocidad y cuantía en las cuales el ingrediente o radical activo queda disponible en el sitio de acción.

# BIODISPONIBILIDAD

- Esta definición pone el énfasis en los procesos por los cuales un p.a. o un radical activo es liberado desde una forma farmacéutica oral y se mueve hacia el sitio de acción.

# CHILE

Cantidad de un principio activo proveniente de una forma farmacéutica que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre

¿Concepto que está detrás de esta definición?

# Medición indirecta de la concentración en el sitio de acción

- ✚ Para la mayoría de los fármacos se ha establecido el margen o ventana terapéutica: rango de concentración en sangre donde el fármaco ejerce su mejor efecto beneficioso con las menores posibilidades de presentar efectos adversos.

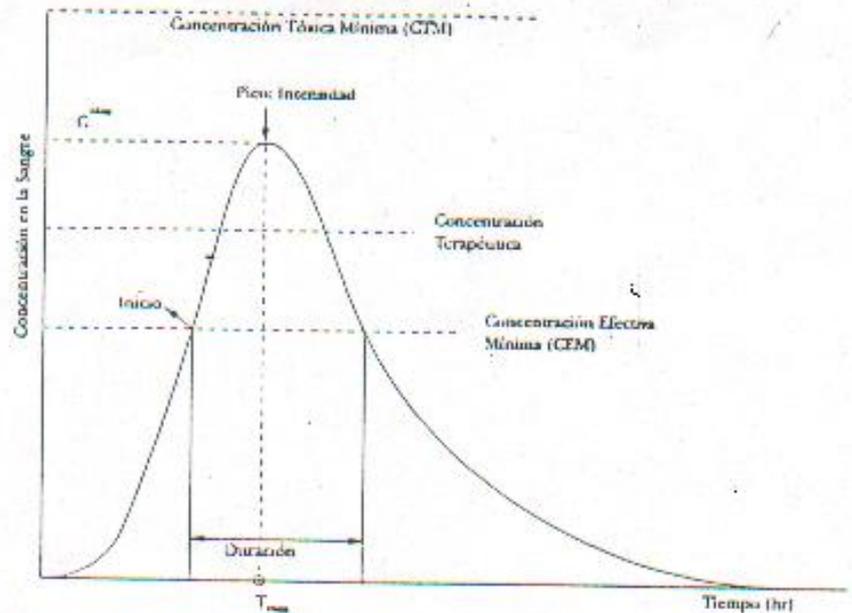


Figura 2. Concentración plasmática y su relación con el efecto terapéutico.

¿racionalidad de esta curva?

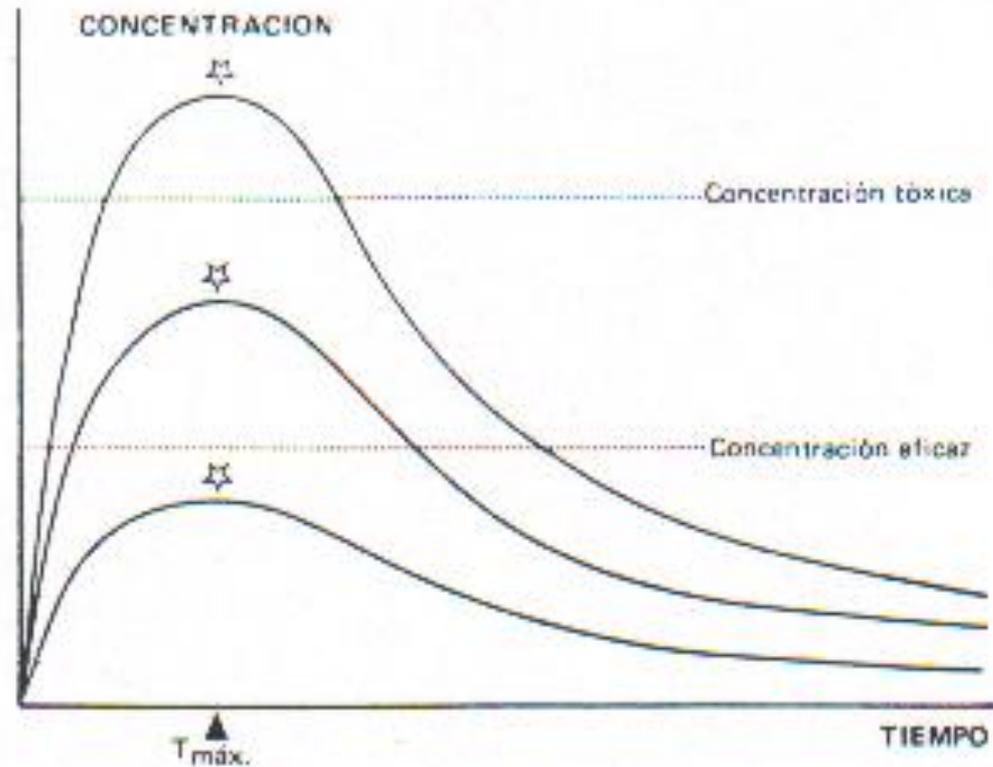
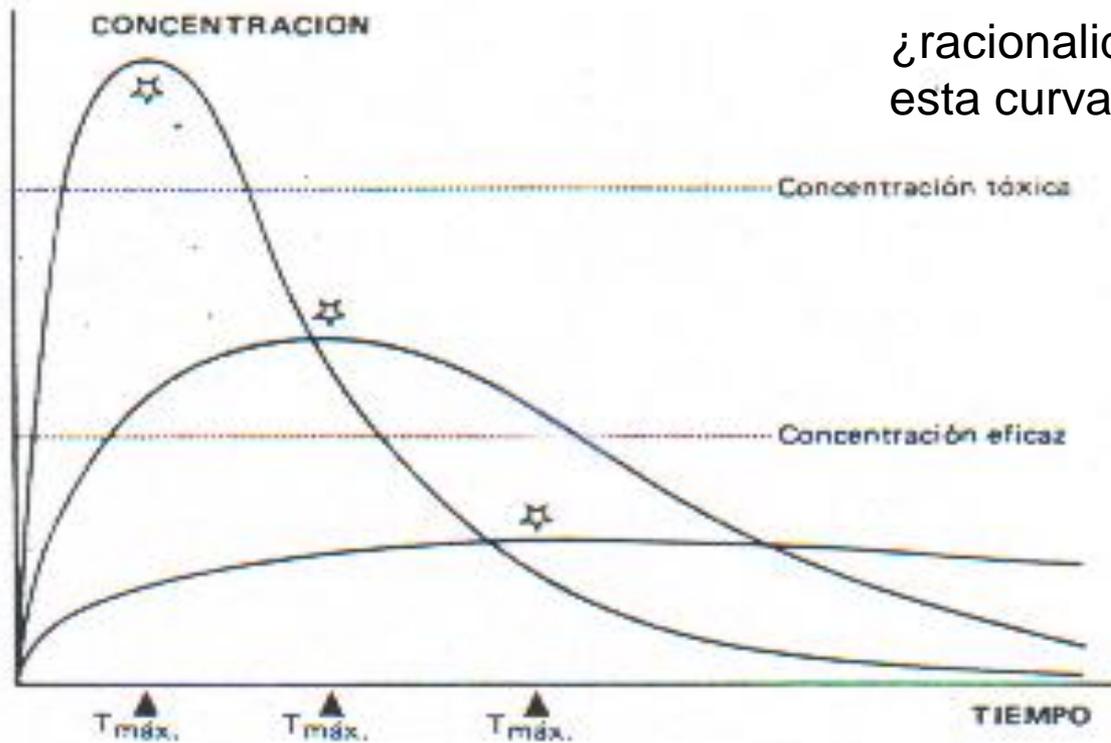
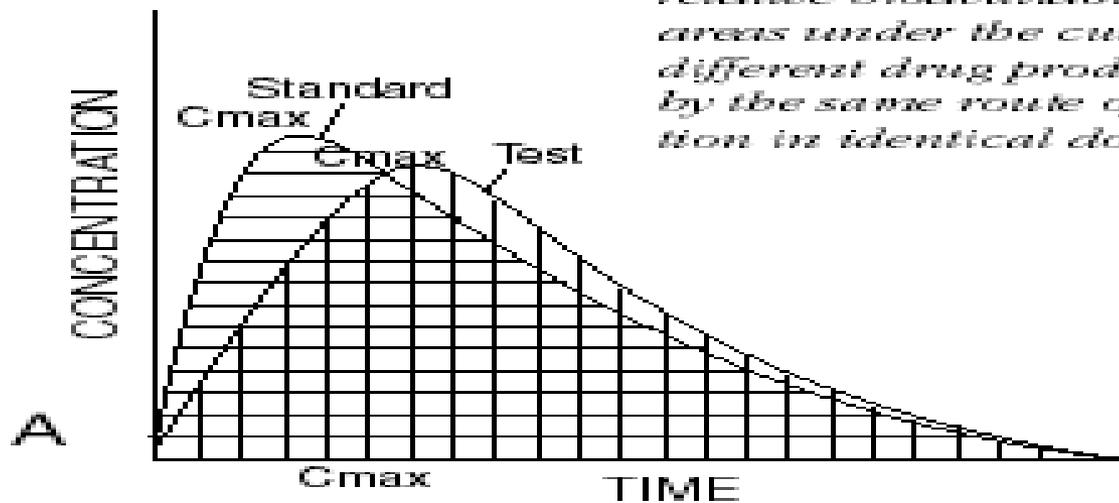


Fig. 3-1. Aspecto cuantitativo de la biodisponibilidad. Influencia de la intensidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas, las constantes de las velocidades de absorción y eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones máximas alcanzadas, ▲: tiempos correspondientes).

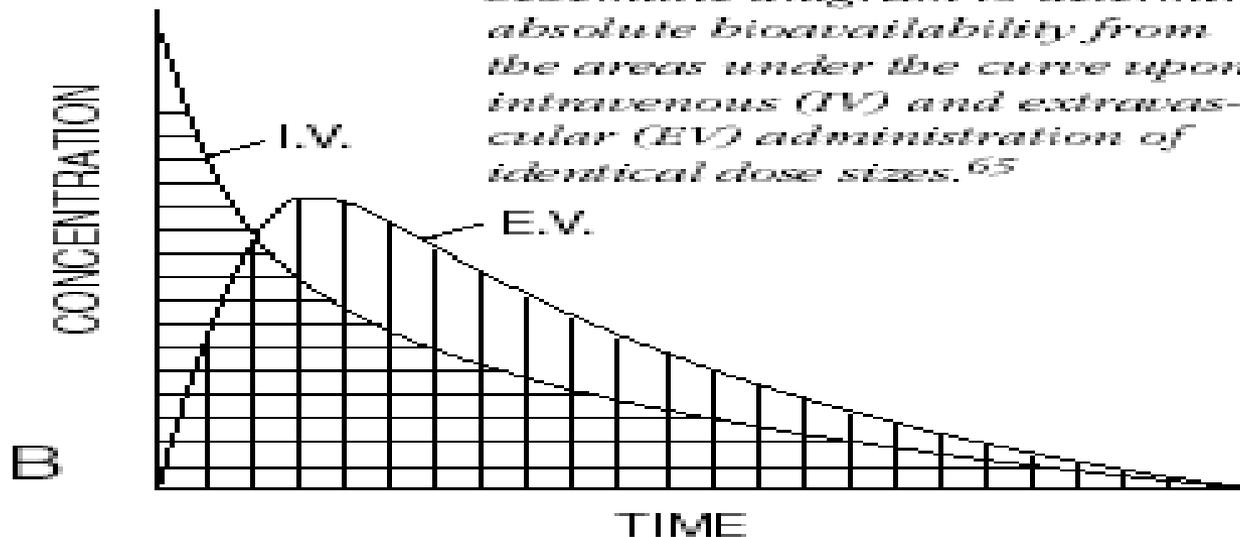


¿racionalidad de esta curva?

Fig. 3-2. Aspecto cinético de la biodisponibilidad. Influencia de la velocidad de absorción sobre la evolución temporal de las concentraciones sanguíneas; las dosis administradas y disponibles, las constantes de velocidad de eliminación y los volúmenes de distribución se suponen constantes. (☆: concentraciones máximas alcanzadas, ▲: tiempos correspondientes).



*Schematic diagram to determine relative bioavailability from the areas under the curve from two different drug products given EV by the same route of administration in identical dose sizes.<sup>65</sup>*



*Schematic diagram to determine absolute bioavailability from the areas under the curve upon intravenous (IV) and extravascular (EV) administration of identical dose sizes.<sup>65</sup>*

- La bioequivalencia corresponde a un tipo de biodisponibilidad relativa
- ¿Podemos demostrar BD relativa entre diferentes dosis, diferentes vías?
- ¿Podemos demostrar equivalencia terapéutica entre diferentes dosis, diferentes vías?

# Bioequivalencia

La bioequivalencia se establece cuando la velocidad y la cuantía de la absorción de un fármaco de un equivalente o alternativa farmacéutica no presentan diferencias significativas en relación al producto de referencia, administrados en un estudio de diseño apropiado

Cuando existe una diferencia intencional en la velocidad de absorción (productos de liberación controlada), pueden considerarse bioequivalentes si no hay diferencias en la cantidad absorbida y el producto está convenientemente rotulado.

# Equivalente terapéutico

**Son equivalentes farmacéuticos, que después de ser administrados en la misma dosis molar, presentan esencialmente los mismos efectos, con respecto a eficacia y seguridad, determinados por estudios apropiados.**

# TIPOS DE ESTUDIOS

**Farmacocinéticos**

**Farmacodinámicos**

**Clínicos**

**In vitro**

**Equivalente Farmacéutico**

**Medicamento de prueba**

Mismo Ingrediente/s activos  
Misma Forma farmacéutica  
Misma dosis  
Misma ruta de administración  
Sigue los mismos estándares o estándares de compendio

**Medicamento de referencia**

**Estudio de Bioequivalencia**

**Estudios Farmacocinéticos**

**Estudios Farmacodinámicos**

**Estudios Clínicos**

**Estudios in-vitro**

**Bioequivalente**

**Equivalente Terapéutico**

**Intercambiables.**

# Alternativa Farmacéutica

Medicamento de prueba

Idéntico "moiety" terapéutico  
Montos distintos de ingredientes  
Forma farmacéutica diferente  
Diferente sal o éster  
Mismo estándar de compendio

Medicamento de referencia

Estudio de Bioequivalencia

Estudios Farmacocinéticos

Estudios Farmacodinámicos

Estudios Clínicos

Estudios in-vitro

**Bioequivalente**

**NO** es

Equivalente Terapéutico

**NO son intercambiables según algunas normas. La OMS permite intercambiabilidad**

# ***INTERCAMBIABILIDAD***

$$\text{GMP} + \text{EF} + \text{BE} = \text{ET}$$

**GMP = Buenas Prácticas de Manufactura**

**EF = Equivalencia Farmacéutica (in vitro)**

**BE = Bioequivalencia (in vivo) o Bioexención (in vitro)**

**ET = Equivalencia Terapéutica**

*Bioequivalencia es considerada como test indirecto de la eficacia clínica y seguridad del medicamento genérico en relación a su producto de referencia o comparador*

# Bioequivalencia

- ❖ Tiene implícito un concepto de tipo *legal*
- ❖ Existe una *referencia* contra la cual se debe comparar un producto.
- ❖ Producto de referencia habitualmente es el *Producto farmacéutico innovador*: el que primero fue autorizado para ser comercializado, normalmente como fármaco patentado, sobre la base de antecedentes completos de seguridad, calidad y eficacia, de acuerdo a los requisitos pertinentes. ¿Qué pasa cuando este producto no existe en el mercado?

**Un producto puede no ser bioequivalente respecto a la referencia porque:**

- ❖ presenta una menor biodisponibilidad (problema: fracaso terapéutico)**
- ❖ presenta una mayor biodisponibilidad (problema: seguridad en el uso)**
- ❖ presenta una alta variabilidad (problema: fracaso terapéutico y seguridad en el uso)**

# ¿Por qué son importantes los estudios de BE?

- Para asegurar intercambiabilidad
- El producto nuevo hace uso del conocimiento generado por el producto innovador, el que ha pasado por diferentes fases de estudio, para garantizar eficacia y seguridad
- Si tienen la misma BD, se puede tener una certeza razonable de que tendrán eficacia y seguridad comparables

# Estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia: CFR

- ▲ Un estudio “in vivo” en humanos
- ↘ Un estudio “in vivo” en animales, que se ha correlacionado con datos “in vivo” en humanos
- ↘ Un estudio “in vivo” en animales, que no se ha correlacionado con datos “in vivo” en humanos
- ↘ Un estudio “in vitro”, que se ha correlacionado con datos “in vivo” en humanos
- ↘ Un estudio “in vitro”, que no se ha correlacionado con datos “in vivo” en humanos

# Estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia: Norma chilena

- ✚ Un estudio de BD comparativa en seres humanos “in vivo” en humanos, donde se determine concentración de medicamento o metabolito en plasma, suero, sangre u otro fluido biológico apropiado, en función del tiempo.
- ✚ Un estudio “in vitro” que haya sido correlacionado y sea predictivo de BD “in vivo” en humanos.

# Estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia: Norma chilena (cont)

- ✚ Un estudio “in vivo” en humanos, donde se mida un efecto farmacológico agudo apropiado, siempre que este efecto pueda medirse con suficiente exactitud, sensibilidad y precisión.
- ✚ Estudios clínicos bien controlados en seres humanos, que establezcan la efectividad y seguridad de los productos farmacéuticos.
- ✚ Un ensayo de disolución “in vitro” que asegure la BD “in vivo” en humanos.
- ✚ Cualquier otro procedimiento, que sea considerado técnicamente adecuado por el ISP, para establecer equivalencia terapéutica.

# Criterios para establecer requerimientos de Bioequivalencia

- Evidencia de juicios clínicos y observaciones en pacientes de que estos productos no proporcionan efectos terapéuticos comparables
- Evidencia de estudios de bioequivalencia que indiquen que tales productos no son bioequivalentes

# **Criterios para establecer requerimientos de Bioequivalencia**

- **Evidencia de que los fármacos presentan un margen terapéutico estrecho**
- **Cuando la falta de bioequivalencia puede tener un efecto adverso serio en tratamiento o prevención de una enfermedad**

## **✦ Evidencia físico – química que:**

- El fármaco tiene baja solubilidad en agua o que la disolución en el estómago es crítica para la absorción\***
- La velocidad de disolución es baja**
- Tamaño de partícula o superficie específica del fármaco es crítica en la biodisponibilidad**

**\*: SCB**



- **Cuando existen polimorfos, solvatos, complejos y cualquier modificación cristalina de baja solubilidad**



# Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 241– 274

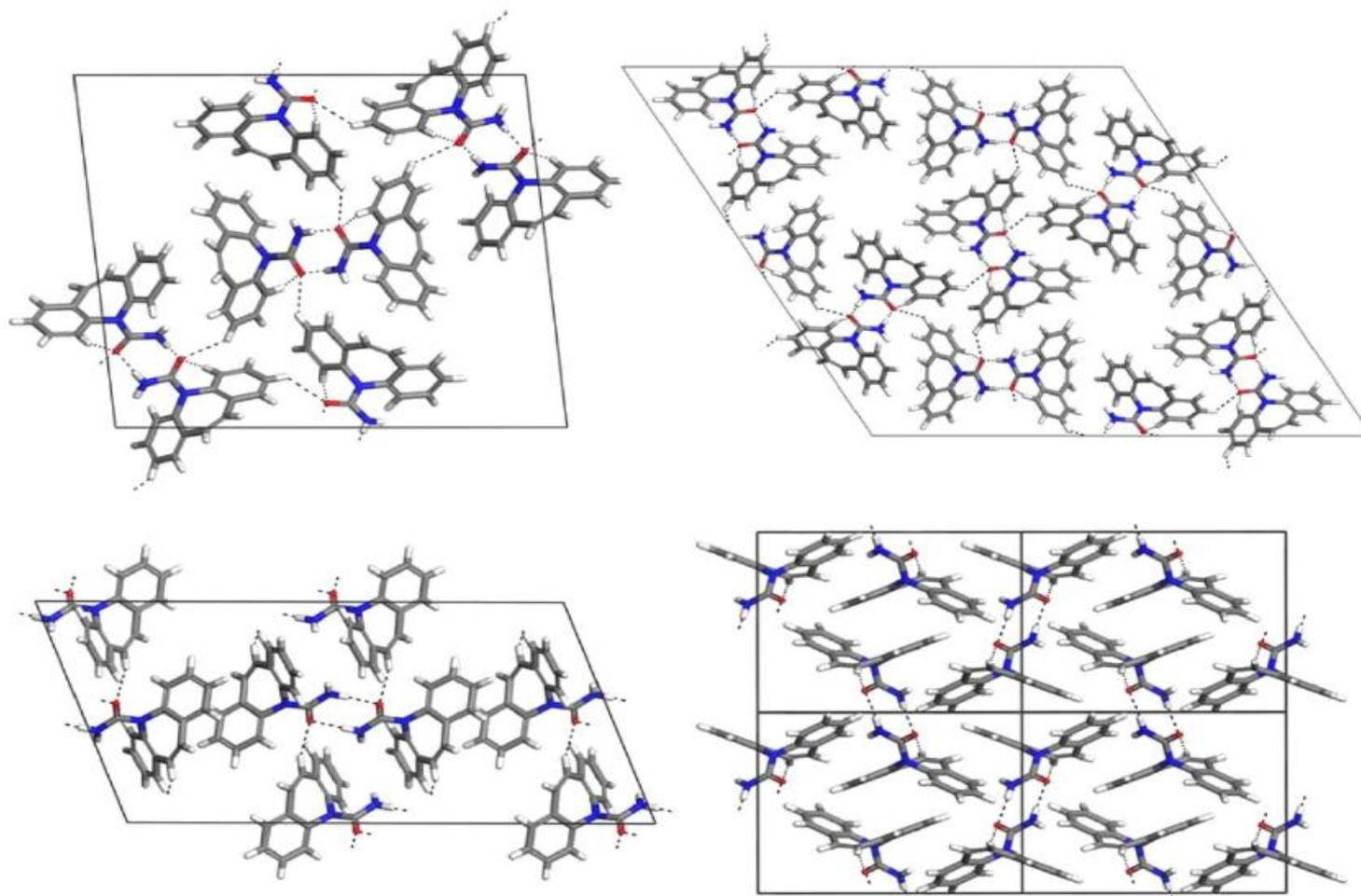
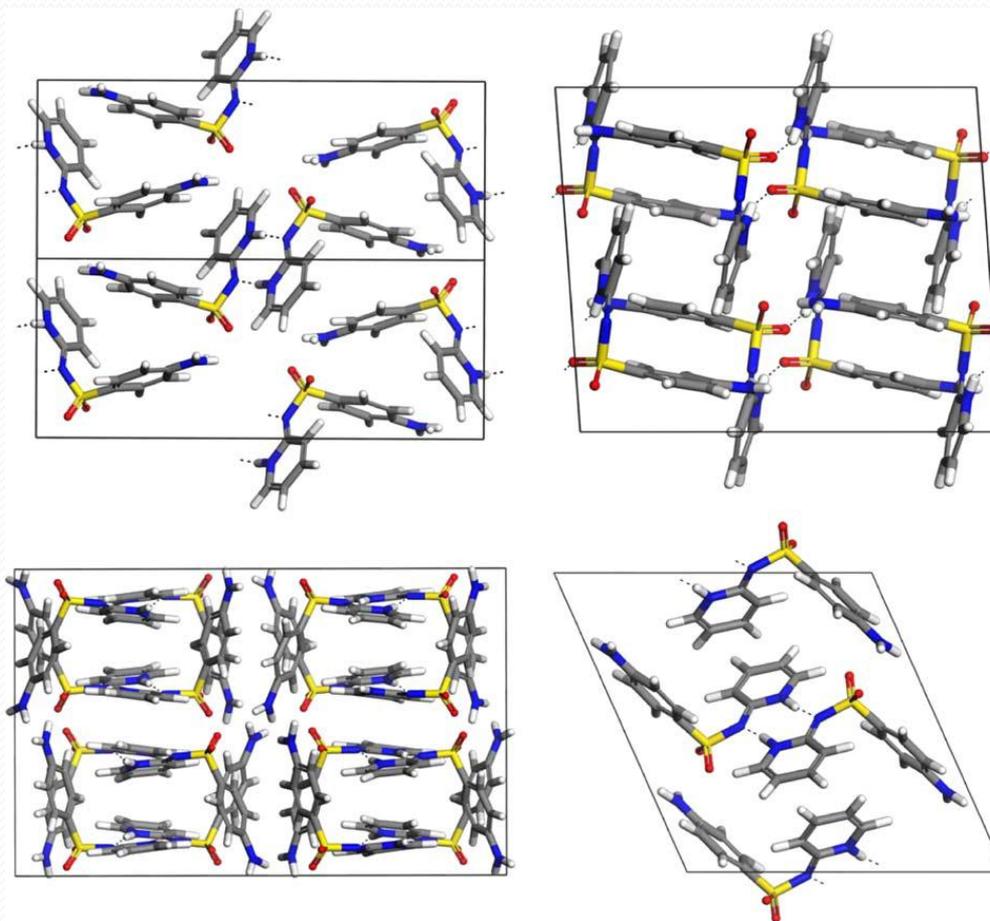


Fig. 10. Packing diagrams of carbamazepine polymorphs. From top left clockwise: form I, II, III, and IV.

Packing diagrams of sulfapyridine polymorphs.  
From top left clockwise: form II, III, IV, and V.



- **Alta relación excipiente /fármaco (>5):  
productos de dosis muy bajas**
- **Ejs: levotiroxina (25-150 ug; flunitrazepam: 2 mg;  
digoxina: 0,25 mg)**
- **Excipientes que pueden interferir en la  
absorción: manitol, sorbitol, LSS.**

- **Evidencias farmacocinéticas que:**
- **Principio activo o su precursor es absorbido en algún sitio localizado**
- **Grado de absorción del fármaco o su precursor es bajo: BD baja por mala permeabilidad**
- **Metabolismo rápido del fármaco en la pared intestinal o en el hígado durante el proceso de absorción: simvastatina, ciclosporina, tacrolimus, nisoldipino, propanolol**

- El fármaco es rápidamente metabolizado o excretado, de modo que se necesita rápida disolución y absorción para obtener un efecto terapéutico
- El fármaco es inestable en porciones específicas del tracto GI y requiere recubrimientos o tratamientos especiales para asegurar su absorción
- El fármaco presenta una cinética dosis dependiente en o cerca del rango terapéutico

# Riesgo Sanitario:

- Dentro del contexto de la equivalencia terapéutica se establece cuáles son las consecuencias para la salud cuando el principio activo se encuentra por fuera (por debajo o por encima) de la ventana terapéutica (margen determinado por la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva). De esta manera, relacionando ventana terapéutica y efectos adversos de los fármacos, pueden establecerse tres niveles de riesgo, como se describe a continuación:

- **Riesgo Sanitario Alto:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte) cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

- **Riesgo Sanitario Intermedio:** Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

- **Riesgo Sanitario Bajo:** Es la probabilidad de la aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

## Productos farmacéuticos para los cuales no son necesarios los estudios de equivalencia

Los siguientes productos son equivalentes terapéuticos si cumplen con **GMP**, especificaciones de calidad aprobadas en el registro sanitario, poseen una rotulación apropiada y cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- Los productos están formulados como **solución acuosa**, de uso parenteral (iv, im, subcutánea, intratecal u otros) mismo p.a en la misma dosis  
\*\*

## Productos farmacéuticos para los cuales no son necesarios los estudios de equivalencia

- ❖ Los productos están formulados como “polvos para reconstituir como solución acuosa” y la solución resultante cumple con el criterio del punto anterior \*\*
- ❖ PF formulados como soluciones acuosas para uso oral (jarabes, elixires y tinturas), mismo p.a en igual dosis. Sin excipientes que afecten el tránsito g.i. ni la absorción \*\*

## ¿Cuándo no son necesarios los estudios de BE?

- **\*\* Se debe demostrar que los excipientes son esencialmente los mismos y en concentraciones similares. Si ello no es posible, se deben hacer estudios que demuestren que ellos no afectan el desempeño del producto**
- Ejemplos de excipientes que interfieren en absorción: xilitol, sorbitol, manitol. Aumenta presión osmótica intestinal, cambia flujo de agua, altera vaciamiento gástrico y tránsito intestinal (lo disminuye)
- PEG 400. No altera vaciamiento gástrico, pero disminuye tiempo de residencia en intestino (ranitidina: menor absorción)

## ¿Cuándo no son necesarios los estudios de BE?

- ❖ Los productos son gases medicinales de igual composición
- ❖ Los productos están formulados como **soluciones acuosas** para ser administrados por vía óptica u oftálmica y contienen el mismo p.a en igual concentración.
- ❖ Los productos están formulados como **soluciones acuosas** para ser administrados por vía tópica, sin efecto sistémico y contienen el mismo p.a en la misma dosis.

## ¿Cuándo no son necesarios los estudios de BE?

- Los productos están formulados como **soluciones acuosas** para ser administrados inhaladores o aerosoles nasales y contienen el mismo p.a en la misma dosis.
- Los productos que pueden optar a demostrar equivalencia terapéutica a través de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que los productos en estudio y de referencia se disuelvan 85% o más, en 15 minutos o menos, en los medios de disolución recomendados por el SCB (bioexención o biowaiver)

**¿Cuál es la racionalidad de estas excepciones?**

Importante: las normas hacen referencia sólo a soluciones acuosas.

Anesthesiology. 2007 May ;106 (5):924-934

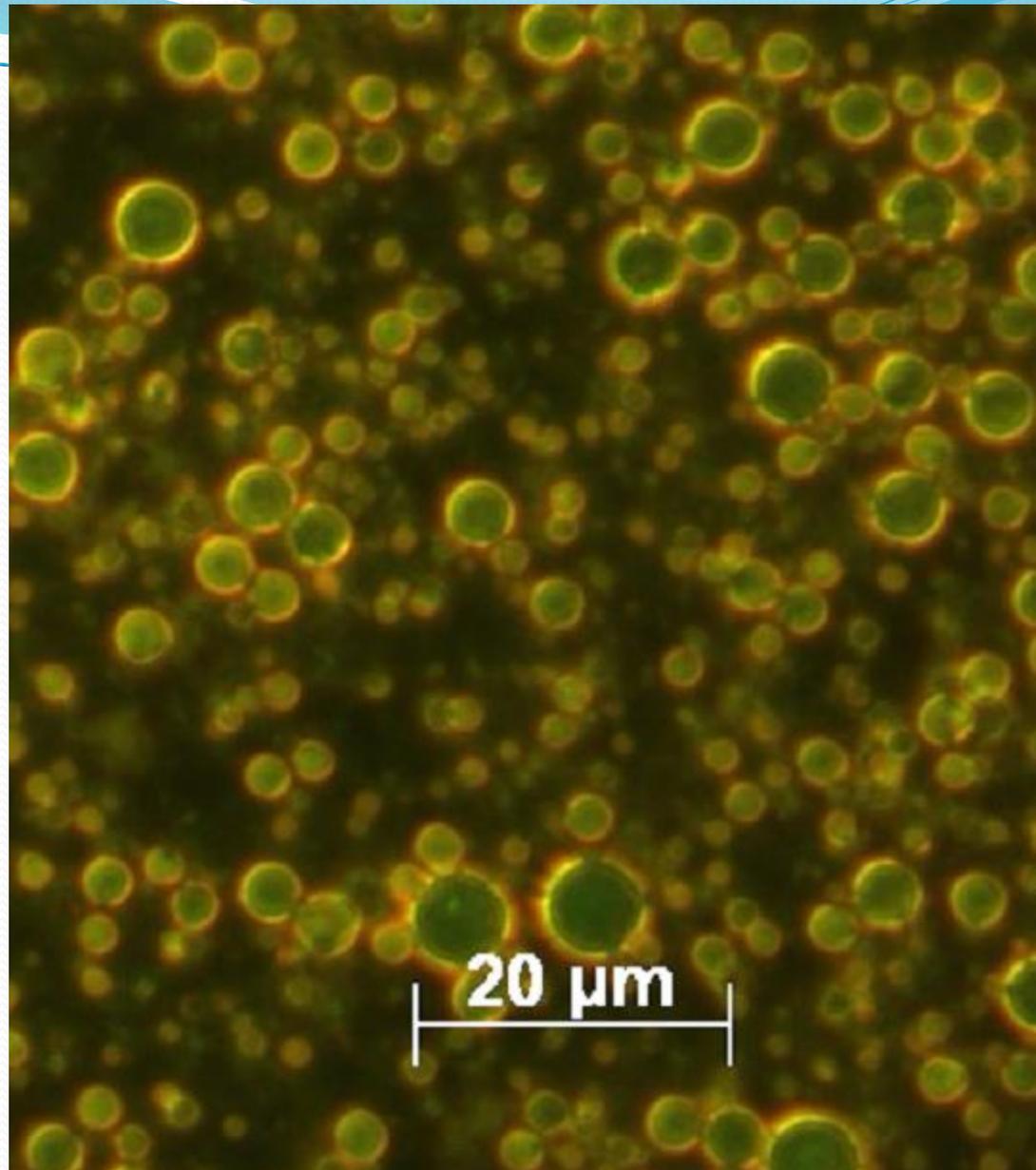
**Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol Microemulsion and Lipid Emulsion after an Intravenous Bolus and Variable Rate Infusion.** Kye-Min Kim , Byung-Moon Choi , Si-Won Park , Soo-Han Lee , Lane Christensen , Jiaye Zhou , Byung-Hoon Yoo , Hye-Won Shin , Kyun-Seop Bae , Steven Kern , Sung-Hong Kang , Gyu-Jeong Noh

**Nanoemulsión: glóbulos de tamaño menor a 100 nm**

**o/w: fase continua se diluye en plasma.**

**Fármaco debe liberarse desde la fase discontinua**

**Estudio de BE**



# EMA 2010

## Liposomal, micellar and emulsion dosage forms for intravenous use

- ***Liposomal formulations***: Pharmacokinetic issues related to liposomal formulations for iv administration require special considerations which are not covered by the present guideline.
- ***Emulsions***: emulsions normally do not qualify for a biowaiver.  
However, emulsion formulations may be considered eligible for a biowaiver where:
  - (a) the drug product is not designed to control release or disposition
  - (b) the method and rate of administration is the same as the currently approved product

In these cases, the composition should be qualitatively and quantitatively the same as the currently approved emulsion and satisfactory data should be provided to demonstrate very similar physicochemical characteristics, including size distribution of the dispersed lipid phase, and supported by other emulsion characteristics considered relevant e.g. surface properties, such as Zeta potential and rheological properties.

- ***Lipids for intravenous parenteral nutrition*** may be considered eligible for a biowaiver if satisfactory data are provided to demonstrate comparable physicochemical characteristics. Differences in composition may be justified taking into consideration the nature and the therapeutic purposes of such dosage forms.

- ***Micelle forming formulations:*** micelle solutions for intravenous administration may be regarded as ‘complex’ solutions and therefore normally do not qualify for a biowaiver. However, micelle formulations may be considered eligible for a biowaiver where:
  - (a) rapid disassembly of the micelle on dilution occurs and the drug product is not designed to control release or disposition
  - (b) the method and rate of administration is the same as the currently approved product
  - (c) the excipients do not affect the disposition of the drug substance.

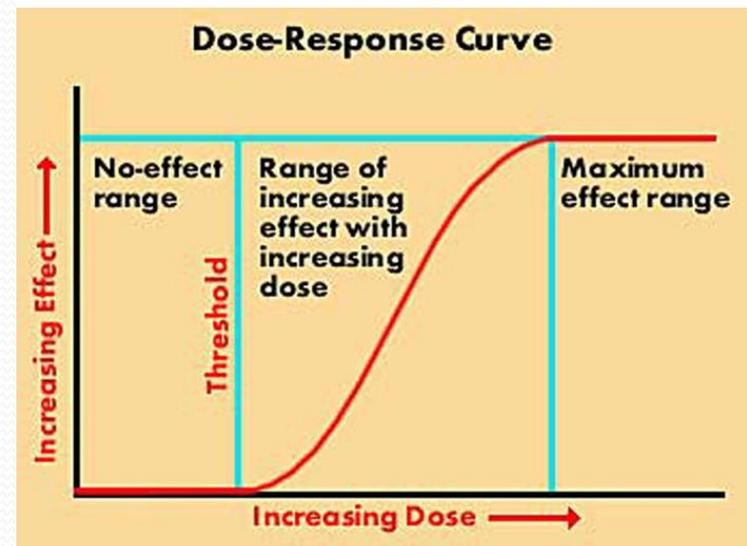
In these cases, the composition of the micelle infusion, immediately before administration, should be qualitatively and quantitatively the same as that currently approved and satisfactory data should be provided to demonstrate similar physicochemical characteristics. For example, the critical micelle concentration, the solubilisation capacity of the formulation (such as Maximum Additive Concentration), free and bound active substance and micelle size.

This also applies in case of minor changes to the composition quantitatively or qualitatively, provided this does not include any change of amount or type of surfactants.

# ¿Cuándo son necesarios los estudios de BE? NCh

a.- FF orales de liberación inmediata, administrados por vía oral, de acción sistémica, en cualquiera de los siguientes casos:

- El p.a. posee estrecho margen de seguridad o posee una curva dosis-respuesta de pendiente muy pronunciada, es decir, pequeños cambios en las dosis determinan importantes variaciones en los efectos



# ¿Cuándo son necesarios los estudios de BE?

- **El p.a. presenta:**
  - **Farmacocinética complicada: absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico)**
  - **Ventana de absorción a nivel intestinal**
  - **Eliminación presistémica elevada (>70%)**
- **El p.a. presenta propiedades fisicoquímicas desfavorables, que no hayan sido corregidas en la formulación del producto, como por ejemplo:**
  - **Inestabilidad fisicoquímica**
  - **Variaciones metaestables que afectan la solubilidad y absorción del p.a. (polimorfos, solvatos, complejos)**
  - **El tamaño de partícula o el área superficial del p.a. es un factor determinante de la biodisponibilidad**
- **Existe evidencia documentada de que hay problemas de BD relacionados con el p.a. o con fármacos de estructura química y formulación similar**

## ¿Cuándo son necesarios los estudios de BE?

- **Productos no orales, no parenterales diseñados para actuar sistémicamente (parches transdérmicos, supositorios, implantes anticonceptivos)**
- **Productos farmacéuticos de liberación modificada y de uso sistémico**
- **Productos con fármacos combinados, donde al menos uno de ellos requiere un estudio in vivo.**
- **Productos farmacéuticos no formulados como soluciones acuosas y diseñados para actuar sin absorción sistémica (oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, u otra) deberán demostrar su equivalencia terapéutica a través de estudios clínicos o farmacodinámicos comparativos. En algunos casos no se excluye la necesidad de un estudio farmacocinético para evaluar absorción no deseada.**

# Cuándo no son necesarios. NCh

- a) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por “vía parenteral”, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal u otros, y contienen el mismo principio activo en igual dosis,
- b) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por “vía oral” y contienen el mismo principio activo en igual dosis y que no contenga un excipiente respecto del cual exista evidencia de que modifica el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo,
- c) Los productos son gases medicinales de igual composición,
- d) Los productos están formulados como “polvos para reconstituir como solución acuosa”, y la solución resultante cumple con el criterio a) antes señalado,

- 
- e) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por vía “ótica” u “oftálmica”, y contienen el mismo principio activo en igual concentración,
  - f) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados por “vía tópica”, sin efecto sistémico y contienen el mismo principio activo en igual concentración,
  - g) Los productos están formulados como “soluciones acuosas” para ser administrados como “inhaladores o aerosoles nasales” y contienen el mismo principio activo en la misma dosis,
  - h) Los productos que puedan optar a demostrar equivalencia terapéutica a través de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que los productos en estudio y de referencia se disuelvan 85% o más, respecto de la cantidad declarada, en 15 minutos o menos, en los tres medios de disolución recomendados por el SCB.

# OMS

(a) When the pharmaceutical product is to be administered as an aqueous intravenous solution containing the same active pharmaceutical ingredient in the same molar concentration as the comparator product. Bioequivalence testing is also not required when pharmaceutically equivalent products are to be administered by other parenteral routes (e.g. intramuscular, subcutaneous) as aqueous solutions and contain the same active pharmaceutical ingredient(s) in the same molar concentration and the same or similar excipients in comparable concentrations as in the comparator product. Certain excipients (e.g. buffer, preservative, antioxidant) may be different provided it can be shown that the change(s) in these excipients would not affect the safety and/or efficacy of the pharmaceutical product;

# OMS

- (b) When pharmaceutically equivalent products are solutions for oral use (including syrups, elixirs, tinctures or other soluble forms but not suspensions), contain the active pharmaceutical ingredient in the same molar concentration as comparator product, and contain essentially the same excipients in comparable concentrations. Excipient(s) known to affect gastrointestinal (GI) transit, GI permeability and hence absorption or stability of the active pharmaceutical ingredient in the GI tract should be critically reviewed;
- (c) When pharmaceutically equivalent products are powders for reconstitution as a solution and the solution meets either criterion (a) or criterion (b) above;

# OMS

- d) When pharmaceutically equivalent products are gases;
- e) When pharmaceutically equivalent products are otic or ophthalmic products prepared as aqueous solutions and contain the same active pharmaceutical ingredient(s) in the same molar concentration and essentially the same excipients in comparable concentrations. Certain excipients (e.g. preservative, buffer, substance to adjust tonicity or thickening agent) may be different provided their use of these excipients is not expected to affect safety and/or efficacy of the product;
- f) When pharmaceutically equivalent products are topical products prepared as aqueous solutions and contain the same active pharmaceutical ingredient(s) in the same molar concentration and essentially the same excipients in comparable concentrations;
- g) When pharmaceutically equivalent products are aqueous solutions for nebulizer inhalation products or nasal sprays, intended to be administered with essentially the same device, and contain the same active pharmaceutical ingredient(s) in the same concentration and essentially the same excipients in comparable concentrations. The pharmaceutical product may include different excipients provided their use is not expected to affect safety and/or efficacy of the product.

# ¿Cómo se hacen los estudios de BE?

- Estudios en seres humanos (in vivo)
- Sólo cuando se cumplen ciertas condiciones muy especiales, pueden hacerse in vitro

# ***Métodos para documentar BD y BE***

- Estudios farmacocinéticos.
- Estudios farmacodinámicos.
- Estudios clínicos comparativos.
- Estudios in vitro.