

# **Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética**

Volumen I

LADME. Análisis farmacocinético.  
Biodisponibilidad y bioequivalencia.

Consulte nuestra página web: [www.sintesis.com](http://www.sintesis.com)  
En ella encontrará el catálogo completo y comentado



Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los

derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos ([www.cedro.org](http://www.cedro.org)) vela por el respeto de los citados derechos.

# Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética

Volumen I

LADME. Análisis farmacocinético.  
Biodisponibilidad y bioequivalencia.

José Doménech Berrozpe  
José Martínez Lanao  
Concepción Peraire Guitart (eds.)



EDITORIAL  
SÍNTESIS

© José Doménech Berrozpe  
José Martínez Lanao  
Concepción Peraire Guitart (eds.)

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.  
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid  
Teléfono: 91 593 20 98  
<http://www.sintesis.com>

Depósito legal: M. 12.128-2013  
ISBN: 978-84-995895-2-7  
ISBN obra completa: 978-84-995895-4-1

Impreso en España - Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

# Índice

RELACIÓN DE AUTORES .....	17
PRÓLOGO .....	21
DEFINICIONES Y SIMBOLOGÍA .....	25

## PARTE I ASPECTOS FISIOLÓGICOS APLICADOS A LA BIOFARMACIA Y A LA FARMACOCINÉTICA

1. FUNDAMENTOS DE LA BIOFARMACIA Y LA FARMACOCINÉTICA .....	35
1.1. Introducción .....	35
1.2. Conceptos básicos en biofarmacia .....	37
1.3. Conceptos básicos en farmacocinética .....	41
1.4. Conclusiones .....	49
Cuestiones y problemas .....	49
2. ABSORCIÓN DE FÁRMACOS .....	51
2.1. Introducción .....	51
2.2. Vías de administración y acceso de los fármacos a la circulación sistémica .....	52
2.2.1. Estructura y composición de las membranas absorbentes .....	52
2.2.2. Circulación y procesos de reabsorción de fármacos .....	54
2.2.3. Procesos de pérdida durante la absorción .....	56
2.3. Mecanismos de absorción y secreción de los fármacos .....	58
2.3.1. Difusión por membrana lipóidea y por poros acuosos .....	58

2.3.2. Mecanismos especializados de transporte .....	63
2.3.3. Secreción activa mediada por la glicoproteína P .....	67
2.3.4. Otros mecanismos de absorción .....	68
2.4. Predicción de la absorción en el desarrollo de fármacos .....	69
2.4.1. Teoría del pH-reparto y su cuantificación .....	70
2.4.2. Teorías compartimentales y modelos biofísicos de absorción gastrointestinal .....	71
Cuestiones y problemas .....	75
3. DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS EN EL ORGANISMO .....	77
3.1. Introducción .....	77
3.2. Definición y conceptos fisiológicos relacionados .....	77
3.2.1. Fluidos y espacios acuosos corporales .....	78
3.2.2. Volumen de distribución aparente .....	79
3.3. Velocidad y grado de distribución tisular: factores condicionantes .....	80
3.3.1. Factores tisulares .....	80
3.3.2. Grado de vascularización del tejido .....	80
3.3.3. Afinidad por estructuras tisulares: coeficiente de reparto .....	83
3.3.4. Permeabilidad de las membranas .....	84
3.4. Unión a proteínas plasmáticas .....	85
3.4.1. Tipos de proteínas plasmáticas .....	86
3.4.2. Cinética de la unión a proteínas .....	88
3.4.3. Métodos de cuantificación del grado de unión .....	97
3.5. Espacios corporales especiales desde el punto de vista de distribución .....	101
3.5.1. Sistema Nervioso Central (SNC) .....	101
3.5.2. Barrera placentaria .....	102
3.6. Factores fisiopatológicos que modifican la distribución .....	103
3.6.1. Factores fisiológicos .....	103
3.6.2. Factores patológicos .....	106
Cuestiones y problemas .....	109
4. METABOLISMO DE FÁRMACOS .....	111
4.1. Introducción .....	111
4.2. Concepto y características generales .....	112
4.2.1. Importancia farmacocinética y farmacodinámica .....	113
4.2.2. Tipos de metabolitos .....	114
4.2.3. Metabolismo de capacidad limitada .....	115
4.3. Metabolismo hepático .....	116
4.3.1. Fisiología del hígado .....	116
4.3.2. Tipos de reacciones metabólicas .....	117
4.3.3. Sistema CYP-450 .....	119
4.3.4. Reacciones de conjugación .....	123
4.4. Metabolismo extrahepático .....	125

4.5. Metabolismo presistémico .....	128
4.5.1. Concepto y tipos .....	128
4.5.2. Significación clínica del efecto de primer paso .....	130
4.6. Factores que afectan al metabolismo .....	133
4.6.1. Factores genéticos .....	133
4.6.2. Factores fisiológicos o endógenos .....	139
4.6.3. Factores ambientales o externos .....	140
4.6.4. Inducción del metabolismo .....	141
4.6.5. Inhibición del metabolismo .....	143
4.7. Métodos de estudio .....	146
4.7.1. Estudios <i>in vitro</i> .....	147
4.7.2. Estudios <i>in vivo</i> .....	154
4.7.3. Sustratos para evaluar la actividad <i>in vivo</i> .....	155
Cuestiones y problemas .....	156
5. EXCRECIÓN DE FÁRMACOS .....	159
5.1. Introducción .....	159
5.2. Excreción renal .....	160
5.2.1. Anatomofisiología del riñón .....	160
5.2.2. Mecanismos de excreción renal .....	160
5.2.3. Influencia de los mecanismos de excreción en el aclaramiento renal .....	167
5.2.4. Factores fisiopatológicos que modifican la excreción renal .....	167
5.3. Excreción biliar .....	176
5.3.1. Anatomofisiología del hígado .....	176
5.3.2. Mecanismos de excreción biliar .....	176
5.3.3. Factores que influyen en la excreción biliar .....	177
5.3.4. Ciclo enterohepático .....	178
5.4. Excreción salival .....	180
5.5. Excreción pulmonar .....	181
5.6. Excreción láctea o mamaria .....	181
5.7. Otras vías secundarias de excreción .....	182
5.8. Implicaciones terapéuticas de los procesos de excreción .....	183
5.8.1. Farmacológicas .....	183
5.8.2. Toxicológicas .....	183
5.8.3. Farmacocinéticas .....	184
Cuestiones y problemas .....	185
6. ACLARAMIENTO .....	187
6.1. Introducción .....	187
6.2. Concepto .....	188
6.3. Tipos de aclaramiento .....	189

6.3.1. Aclaramiento hepático .....	190
6.3.2. Aclaramiento renal .....	198
6.3.3. Aclaramiento pulmonar .....	204
6.4. Estimación del aclaramiento .....	204
6.4.1. Aclaramiento total .....	204
6.4.2. Aclaramientos parciales .....	205
6.5. Aclaramiento como parámetro farmacocinético .....	209
Cuestiones y problemas .....	210

PARTE II  
ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO. DOSIS ÚNICAS

7. ADMINISTRACIÓN DE BOLUS INTRAVENOSO: MODELO INDEPENDIENTE...	215
7.1. Introducción .....	215
7.1.1. Inconvenientes del tratamiento cinético compartimental.....	216
7.1.2. Filosofía del tratamiento farmacocinético no compartimental .....	216
7.2. Administración de bolus intravenoso.....	217
7.2.1. Cálculo de la pendiente de la fase monoexponencial terminal de la curva de niveles plasmáticos .....	218
7.2.2. Semivida biológica.....	219
7.2.3. Área bajo la curva de niveles plasmáticos .....	219
7.2.4. Concepto de tiempo medio de residencia ( <i>MRT</i> ).....	223
7.2.5. Los momentos estadísticos aplicados a la farmacocinética .....	227
7.2.6. Cálculo del tiempo medio de residencia .....	229
7.2.7. Volumen de distribución y aclaramiento plasmático .....	231
7.2.8. Cálculo del volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario .....	232
7.2.9. Relación entre el tiempo medio de residencia y los parámetros farmacocinéticos compartimentales .....	234
7.2.10. Diferencias conceptuales entre semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) y tiempo medio de residencia ( <i>MRT</i> ) .....	235
Cuestiones y problemas .....	235
8. ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL: MODELO INDEPENDIENTE .....	237
8.1. Constante de velocidad de eliminación y semivida biológica .....	237
8.2. Área bajo la curva de niveles plasmáticos .....	240
8.3. Volumen de distribución y aclaramiento plasmático .....	241
8.4. Valores de $C_{\max}$ y $t_{\max}$ .....	242
8.5. Tiempo medio de residencia extravasal ( $MRT_{e.v.}$ ) .....	244
8.6. Relación entre el tiempo medio de residencia y los parámetros farmacocinéticos compartimentales .....	245



8.7. Diferencias conceptuales entre el tiempo medio de residencia en el lugar de absorción ( $MAT$ ) y $C_{max}$ y $t_{max}$ .....	246
Cuestiones y problemas .....	246
9. ADMINISTRACIÓN POR INFUSIÓN INTRAVENOSA CONTINUA:	
MODELO INDEPENDIENTE .....	247
9.1. Introducción .....	247
9.2. Curva de nivel plasmático .....	248
9.2.1. Fase de infusión .....	248
9.2.2. Fase post-infusión: caída de niveles plasmáticos .....	252
9.3. Cálculo de parámetros farmacocinéticos .....	255
9.3.1. Aclaramiento plasmático .....	255
9.3.2. Semivida de eliminación .....	256
9.3.3. Tiempo medio de residencia .....	257
9.3.4. Volumen de distribución .....	258
9.4. Obtención de la concentración en estado de equilibrio estacionario .....	258
Cuestiones y problemas .....	261
10. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO COMPARTIMENTAL.	
ADMINISTRACIÓN POR BOLUS INTRAVENOSO .....	263
10.1. Introducción .....	263
10.2. Modelo monocompartimental.....	264
10.2.1. Esquema, expresión matemática y representación gráfica .....	264
10.2.2. Constante de velocidad de eliminación ( $k_e$ ) .....	266
10.2.3. Semivida biológica de eliminación ( $t_{1/2}$ ) .....	268
10.2.4. Volumen de distribución ( $V_d$ ) .....	269
10.2.5. Área bajo la curva de niveles plasmáticos frente al tiempo ( $AUC$ )....	271
10.2.6. Aclaramiento plasmático ( $CL_p$ ) .....	274
10.2.7. Relaciones entre aclaramiento plasmático, área bajo la curva de niveles plasmáticos y volumen de distribución.....	275
10.2.8. Influencia de la dosis, de la semivida biológica, del volumen de distribución y del aclaramiento plasmático en el perfil de las curvas de niveles plasmáticos frente al tiempo .....	276
10.3. Modelo bicompartimental.....	278
10.3.1. Esquema, expresión matemática y representación gráfica .....	280
10.3.2. Estimación de las constantes de velocidad de disposición por el método de los residuales.....	284
10.3.3. Cálculo de las microconstantes.....	286
10.3.4. Área bajo la curva de niveles plasmáticos frente al tiempo ( $AUC$ ) ...	286
10.3.5. Semivida biológica de eliminación.....	288
10.3.6. Volúmenes de distribución.....	288
10.3.7. Aclaramiento plasmático .....	292

10.3.8. Cantidad de fármaco en organismo.....	293
10.3.9. Parametrización del modelo bicompartimental con parámetros fisiológicos .....	294
Cuestiones y problemas .....	295
11. ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL:	
APROXIMACIÓN COMPARTIMENTAL .....	297
11.1. Introducción .....	297
11.2. Modelo monocompartimental .....	299
11.2.1. Modelo monocompartimental. Morfología y significación de las curvas de niveles plasmáticos .....	301
11.2.2. Período de latencia .....	302
11.2.3. Área bajo la curva de niveles plasmáticos .....	304
11.2.4. Cálculo de las áreas bajo la curva de niveles plasmáticos en función del tiempo .....	305
11.2.5. Cálculo de $C_{\max}$ y $t_{\max}$ .....	308
11.2.6. Estimación de la constante de velocidad de absorción .....	310
11.2.7. Función de Bateman .....	323
11.2.8. Consideraciones acerca del proceso de absorción .....	325
11.2.9. Fenómeno <i>flip-flop</i> .....	326
11.2.10. Estimación de las cantidades de fármaco en organismo .....	328
11.2.11. Efecto de los cambios en los parámetros de absorción, volumen de distribución, aclaramiento plasmático y biodisponibilidad .....	331
11.3. Modelo bicompartimental .....	334
11.3.1. Morfología de las curvas de niveles plasmáticos .....	338
11.3.2. Cálculo de $C_{\max}$ y $t_{\max}$ .....	341
11.3.3. Período de latencia .....	343
11.3.4. Área bajo la curva de niveles plasmáticos .....	344
11.3.5. Estimación de la constante de velocidad de absorción por el método de los residuales.....	347
11.3.6. Cálculo de la constante de velocidad de absorción conocidos los parámetros farmacocinéticos estimados por vía intravenosa (método de Loo y Riegelman) .....	351
11.3.7. Cálculo del período de latencia .....	360
11.3.8. Curvas de cantidad de fármaco en organismo y en los lugares de absorción .....	362
Cuestiones y problemas .....	365
12. ADMINISTRACIÓN POR INFUSIÓN INTRAVENOSA CONTINUA:	
APROXIMACIÓN COMPARTIMENTAL .....	367
12.1. Introducción .....	367
12.2. Modelo monocompartimental .....	367

12.2.1. Fase de infusión .....	368
12.2.2. Fase post-infusión .....	369
12.2.3. Cálculo de parámetros farmacocinéticos .....	372
12.2.4. Obtención de la concentración en estado de equilibrio estacionario .....	374
12.3. Modelo bicompartimental .....	376
12.3.1. Fase de infusión .....	377
12.3.2. Fase post-infusión .....	378
12.3.3. Cálculo de parámetros farmacocinéticos .....	381
12.3.4. Obtención de la concentración en estado de equilibrio estacionario ...	385
Cuestiones y problemas .....	387
13. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO DE LOS METABOLITOS .....	389
13.1. Introducción .....	389
13.1.1. Convenciones y símbolos utilizados .....	391
13.2. Modelos farmacocinéticos más comunes .....	391
13.2.1. Cadena metabólica .....	391
13.2.2. Efecto de primer paso .....	393
13.2.3. Ciclo enterohepático .....	394
13.3. Conceptos generales .....	396
13.3.1. Compartimiento .....	396
13.3.2. Momentos estadísticos .....	400
13.3.3. Tiempo medio de tránsito y tiempo medio de residencia .....	401
13.3.4. Matriz de tiempos medios de residencia y sistemas en estado estacionario .....	403
13.3.5. Tiempos medios no corregidos .....	407
13.4. Cadenas metabólicas .....	408
13.4.1. Semividas biológicas medias .....	409
13.4.2. Fracciones metabolizadas .....	409
13.4.3. Fracciones excretadas por la orina .....	410
13.4.4. Interpretación de las curvas de niveles plasmáticos-tiempo .....	410
13.4.5. Análisis gráfico de las curvas de niveles plasmáticos-tiempo .....	412
13.5. Efecto de primer paso hepático .....	412
13.5.1. Administración intravenosa (i.v.) tipo bolus .....	414
13.5.2. Administración oral .....	417
13.5.3. Tasa de extracción hepática .....	418
13.5.4. Análisis de los momentos .....	419
13.5.5. Aclaramiento plasmático y tasa de extracción .....	420
13.5.6. Tiempos medios de residencia en el sistema y estado estacionario ...	421
13.5.7. Análisis de las curvas de niveles plasmáticos-tiempo .....	422
13.6. Conclusión .....	422
13.7. Consideraciones matemáticas .....	423
13.7.1. Conceptos básicos de álgebra lineal .....	423

13.7.2. Resolución de un modelo farmacocinético con álgebra computacional .....	424
Cuestiones y problemas .....	426
14. CINÉTICA DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE FÁRMACOS .....	429
14.1. Introducción: mecanismos de excreción renal .....	429
14.2. Curvas de excreción urinaria distributivas o directas .....	431
14.2.1. Velocidad de excreción .....	431
14.2.2. Construcción de las curvas distributivas .....	434
14.2.3. Significación farmacocinética .....	434
14.2.4. Ecuaciones y su representación gráfica .....	434
14.3. Curvas acumulativas de excreción urinaria .....	439
14.3.1. Construcción de curvas acumulativas .....	440
14.3.2. Ecuaciones y su representación gráfica .....	440
14.3.3. Cálculo de los valores asintóticos $U_{\infty}$ .....	446
14.4. Alcance y limitaciones de las curvas de excreción urinaria .....	447
Cuestiones y problemas .....	448

### PARTE III ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO. DOSIS MÚLTIPLES

15. CINÉTICA DE LAS DOSIS MÚLTIPLES .....	453
15.1. Introducción .....	453
15.2. Modelo monocompartmental .....	454
15.2.1. Administración intravenosa (i.v.) tipo bolus .....	454
15.2.2. Perfusión intravenosa (incorporación de orden cero) .....	463
15.2.3. Administración extravascular con absorción de primer orden .....	464
15.3. Modelo bicompartmental .....	467
15.3.1. Administración intravenosa (i.v.) tipo bolus .....	467
15.3.2. Perfusión intravenosa (incorporación de orden cero) .....	471
15.3.3. Administración extravascular con absorción de primer orden .....	472
Cuestiones y problemas .....	474
16. REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN .....	477
16.1. Introducción .....	477
16.2. Conceptos .....	478
16.3. Administración continua: infusión intravenosa .....	478
16.4. Administración intermitente .....	479
16.4.1. Selección del intervalo de dosificación .....	479
16.4.2. Selección de la dosis de mantenimiento .....	481
16.5. Utilización de la concentración media .....	481
16.6. Cálculo de la dosis de choque .....	482

16.7. Formulaciones de liberación retardada .....	485
16.8. Administración de fármacos en regímenes de dosis múltiples irregulares .....	485
Cuestiones y problemas .....	488

PARTE IV  
LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

17. CRIBADO BIOFARMACÉUTICO EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS Y ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN .....	491
17.1. Introducción .....	491
17.2. El cribado fisicoquímico y biofarmacéutico en la etapa de descubrimiento de fármacos .....	494
17.2.1. Proceso de cribado: justificación y objetivos .....	494
17.2.2. Cribado fisicoquímico, biofarmacéutico y toxicológico (ADMET) .....	496
17.2.3. Integración de resultados .....	504
17.3. Preformulación .....	506
17.3.1. Objetivos y etapas .....	506
17.3.2. Caracterización del fármaco en estado sólido .....	507
17.3.3. Caracterización del fármaco en disolución .....	514
17.3.4. Estudios de estabilidad .....	517
17.3.5. Compatibilidad con excipientes .....	519
17.3.6. Perfil ADMET .....	521
Cuestiones y problemas .....	523
18. CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE FÁRMACOS .....	525
18.1. El sistema de clasificación biofarmacéutica .....	525
18.1.1. Definición de las magnitudes adimensionales $A_n$ , $D_n$ y $D_o$ .....	528
18.2. Clases del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) e implicaciones farmacéuticas .....	532
18.3. Clasificación de permeabilidad: aproximaciones experimentales .....	536
18.3.1. Estudios farmacocinéticos en el hombre .....	537
18.3.2. Métodos de permeabilidad intestinal .....	537
18.3.3. Validez de los resultados .....	541
18.4. Clasificación de solubilidad, determinación experimental .....	543
18.5. Solicitudes de bioexención: bioequivalencia <i>in vitro</i> .....	543
18.6. Extensiones y aplicaciones futuras del BCS .....	544
Cuestiones y problemas .....	546

19. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN RÁPIDA .....	549
19.1. Introducción .....	549
19.2. Velocidad de disolución <i>in vitro</i> : objetivos y metodología .....	553
19.3. Cinética de la disolución: parametrización de las curvas .....	556
19.4. Formas farmacéuticas de liberación rápida .....	557
19.4.1. Parámetros puntuales empíricos .....	559
19.4.2. Parámetros funcionales .....	559
19.4.3. Parámetros no funcionales: modelo independiente de la cinética del proceso .....	567
19.4.4. Parámetros modelo independientes para la comparación de perfiles de disolución .....	571
19.5. Tratamiento de los datos experimentales .....	572
19.5.1. Estudio de la cinética de velocidad de disolución con la que se ha desarrollado el proceso .....	573
19.6. Estudio estadístico comparativo de los datos en los ensayos de disolución ....	574
Cuestiones y problemas .....	575
20. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA .....	577
20.1. Introducción .....	577
20.2. Terminología .....	579
20.3. Ventajas e inconvenientes de los sistemas orales de liberación modificada ...	581
20.3.1. Ventajas .....	581
20.3.2. Inconvenientes .....	582
20.4. Consideraciones en el diseño de sistemas orales de liberación modificada ...	586
20.5. Estudios de velocidad de liberación/disolución de sistemas de liberación modificada .....	588
20.5.1. Metodología para el estudio de la velocidad de liberación/disolución .....	588
20.5.2. Mecanismos de liberación y modelos de ajustado .....	590
20.5.3. Parámetros amodelísticos .....	598
20.5.4. Tratamiento de los datos experimentales y estudio estadístico .....	601
20.6. Concepto y cálculo de los coeficientes de difusión <i>early time</i> ( $D_E$ ) y <i>late time</i> ( $D_L$ ) .....	603
20.6.1. Concepto .....	603
20.6.2. Cálculo .....	604
Cuestiones y problemas .....	606
21. BIODISPONIBILIDAD .....	607
21.1. Introducción .....	607
21.2. Concepto y relevancia de los estudios de biodisponibilidad .....	607
21.3. Objetivos de los estudios de biodisponibilidad .....	608
21.4. Principales parámetros farmacocinéticos utilizados en los estudios de biodisponibilidad .....	609

21.4.1. Parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis únicas .....	610
21.4.2. Parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples .....	610
21.5. Factores que influyen en la biodisponibilidad .....	612
21.6. Determinación de la biodisponibilidad .....	613
21.6.1. Determinación de la biodisponibilidad en magnitud .....	614
21.6.2. Corrección de la biodisponibilidad en el caso de la existencia de diferencias aleatorias en el aclaramiento plasmático del fármaco entre las dos administraciones .....	617
21.6.3. Determinación de la biodisponibilidad a partir de dosis múltiples ..	618
21.6.4. Determinación de la biodisponibilidad a partir de datos de excreción urinaria .....	620
21.6.5. Determinación de la biodisponibilidad en aquellos casos en los que el comportamiento farmacocinético es no lineal .....	623
21.6.6. Determinación de la biodisponibilidad en presencia de un ciclo enterohepático .....	625
21.6.7. Determinación de la biodisponibilidad en velocidad .....	625
Cuestiones y problemas .....	627
22. ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA: METODOLOGÍA .....	629
22.1. Introducción .....	629
22.2. Definiciones .....	631
22.3. Circunstancias que obligan a la realización de estudios de bioequivalencia .....	632
22.3.1. Medicamentos que contienen principios activos nuevos .....	633
22.3.2. Medicamentos que contienen principios activos aprobados .....	633
22.4. Exenciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) ...	635
22.4.1. Requisitos que se deben cumplir para obviar la realización de estudios de bioequivalencia .....	636
22.4.2. Características relacionadas con el principio activo .....	636
22.4.3. Características relacionadas con la forma de dosificación .....	637
22.5. Diseño, realización y evaluación de los estudios de bioequivalencia .....	638
22.5.1. Diseño del estudio .....	638
22.5.2. Tamaño muestral y potencia estadística .....	648
22.5.3. Medicamento de referencia y medicamento de ensayo .....	657
22.5.4. Individuos participantes en el estudio .....	659
Cuestiones y problemas .....	660
23. ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA: REALIZACIÓN DEL ESTUDIO .....	661
23.1. Introducción .....	661
23.2. Características a investigar .....	663

23.3. Dosis a evaluar para medicamentos que presentan distintas dosis del mismo fármaco .....	665
23.4. Determinación analítica .....	667
23.5. Evaluación de los estudios de bioequivalencia .....	668
23.6. Fármacos con estrecho margen terapéutico .....	681
23.7. Fármacos de alta variabilidad .....	681
23.8. Presentación de los resultados y preparación del informe final del estudio de bioequivalencia .....	682
23.9. Directrices relacionadas con los estudios de bioequivalencia .....	683
Cuestiones y problemas .....	683
 BIBLIOGRAFÍA .....	 687
 ÍNDICE DE TÉRMINOS .....	 695



# Relación de autores

## EDITORES:

*Doménech Berrozpe, José*

Catedrático en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

*Martínez-Lanao, José*

Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

*Peraire Guitart, Concepción*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona.

## COLABORADORES:

*Alonso González, Ana Celia*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

*Álvarez Lorenzo, Carmen Isabel*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

*Bermejo Sanz, María del Val*

Catedrática del Departamento de Ingeniería (Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica) en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

*Calpena Campmany, Ana Cristina*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona.

*Casabó Alós, Vicente G.*

Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

*Cendrós Carreras, José M.<sup>a</sup>*

Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéu-

tica en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona.

*Colino Gandarillas, Clara Isabel*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

*Colom Codina, Helena*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona.

*Concheiro Nine, Ángel*

Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

*Díez Martín, Ignacio*

Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona.

*Escribano Ferrer, Elvira*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona.

*Fernández de Gatta García, M.<sup>a</sup> del Mar*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

*Garrigues Pelufo, Teresa M.<sup>a</sup>*

Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

*González Alonso, Isabel*

Profesora Titular y colaboradora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Universidad de Salamanca.

*González López, Francisco*

Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

*Lauroba Viladrosa, Jacinto*

Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona.

*Llabrés Martínez, Matías*

Catedrático del Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de La Laguna.

*Martín Villodre, Adela*

Catedrática Honoraria del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

*Merino Sanjuán, Matilde*

Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

*Merino Sanjuán, Virginia*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

*Nacher Alonso, Amparo*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

*Obach Vidal, Rosendo*

Excedencia de profesor Titular en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

*Peris Ribera, José Esteban*

Profesor Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

*Sánchez Navarro, Amparo*

Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

*Santos Buelga, Dolores*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

*Santoveña Estévez, Ana M.<sup>a</sup>*

Profesora Titular del Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de La Laguna.

*Torres Molina, Francisca*

Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

