

8 de junio de 2012

**ANEXO DE LA GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS
DE BIOEQUIVALENCIA PARA MEDICAMENTOS
VETERINARIOS: GRÁFICOS Y TABLAS.**



AUTOR

- **Dr. Enrique A. Formentini** (Universidad Nacional del Litoral - UNL - Profesor Adjunto de la Cátedra de Farmacología y Director del Laboratorio de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral).

COLABORADORES

Colaboraron en la confección del Anexo las instituciones representadas por las siguientes personas (aparición según orden alfabético):

- **Dr. Jorge Errecalde** (Universidad Nacional de La Plata - UNLP - Profesor Titular de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias y Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Académico, Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria).
- **Dr. Juan Martín Etchegoyen** (Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios - CLAMEVET).
- **Dr. Carlos Francia** (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios - CAPROVE).
- **Dr. Juan Walter Ostermann** (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios - CAPROVE).
- **Dr. Sergio F. Sánchez Bruni** (Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires - UNCPBA - Profesor Asociado Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Bs. As. – Tandil. Investigador independiente del CONICET).
- **Dra. Laura C. Sbordi** (Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria - SENASA - Supervisora Técnica de la Dirección de Productos Veterinarios y Alimentos para Animales. Dirección Nacional de Agroquímicos, Productos Veterinarios y Alimentos).
- **Dr. Esteban Turic** (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios - CAPROVE).

Coordinación del grupo a cargo del Dr. Javier Pardo (Fundación PROSAIA).

ANEXO DE LA GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE
BIOEQUIVALENCIA PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS: GRÁFICOS Y
TABLAS.

Figura 1. Representación esquemática del fundamento de un estudio para demostrar bioequivalencia entre una formulación de Referencia y una formulación Test. Si ambas formulaciones son equivalentes farmacéuticos y sus biodisponibilidades (velocidad y cantidad absorbida del principio activo) luego de su administración a la misma dosis molar son similares dentro de límites pre-establecidos, se asume que sus efectos en lo que respecta a eficacia y seguridad son los mismos.

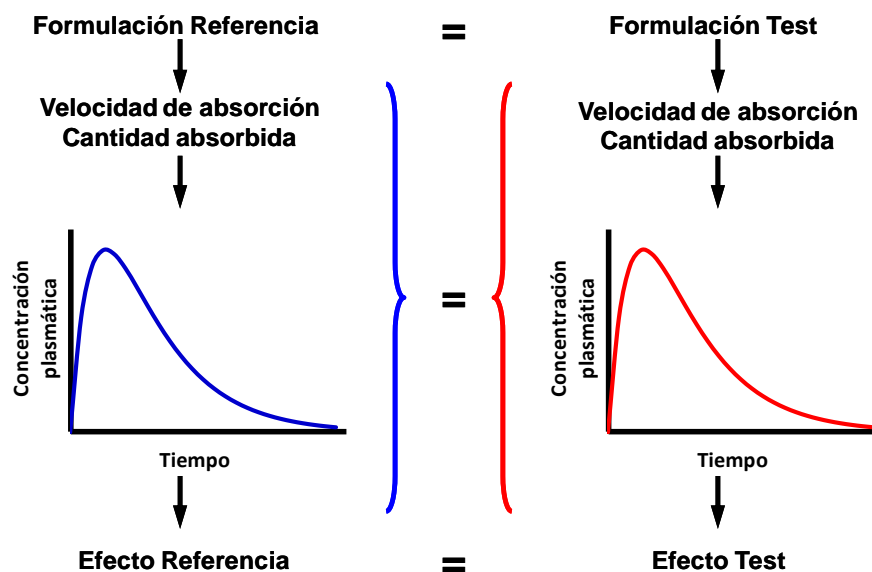


Figura 2. Representación esquemática diseño experimental cruzado de dos secuencias (TR/RT), dos períodos (Período 1/Período 2), dos tratamientos (Referencia y Test), aleatorizado, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado.

	Secuencia 1 (TR)	Secuencia 2 (RT)
Período 1	Testigo ₁	Referencia ₁
Período 2	Referencia ₂	Testigo ₂

Figura 3. Representación esquemática de un diseño experimental paralelo. En este diseño participan dos grupos (grupo 1 y grupo 2), con idéntico número de animales cada uno donde un grupo recibe solo una única dosis de un producto distinto del asignado al otro grupo.

Grupo 1	Grupo 2
Testigo	Referencia

Figura 4. Representación esquemática de un diseño experimental replicado de dos secuencias y cuatro períodos.

		Secuencia 1 (TRTR)	Secuencia 2 (RTRT)
Período 1	Replica 1	Testigo ₁	Referencia ₁
Período 2		Referencia ₂	Testigo ₂
Período 3	Replica 2	Testigo ₁	Referencia ₁
Período 4		Referencia ₂	Testigo ₂

Ecuación 1. Algoritmo propuesto por D. Hauschke & col. (1992) para estimar el número de individuos necesarios para realizar un estudio de bioequivalencia promedio.

$$\text{Si } 1 < \mu_T/\mu_R < \Theta_S, \text{ entonces } N \geq \left[t_{2N-2}^{1-\alpha} + t_{2N-2}^{1-\beta} \right]^2 \left[\frac{CV}{\ln\Theta_S - \ln(\mu_T/\mu_R)} \right]^2$$

$$\text{Si } \Theta_I < \mu_T/\mu_R < 1, \text{ entonces } N \geq \left[t_{2N-2}^{1-\alpha} + t_{2N-2}^{1-\beta} \right]^2 \left[\frac{CV}{\ln\Theta_I - \ln(\mu_T/\mu_R)} \right]^2$$

donde, μ_R y μ_T son las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones Referencia y Test respectivamente, $\ln\Theta_S$ y $\ln\Theta_I$ son los logaritmos naturales de los límites superior e inferior para demostrar bioequivalencia, CV es el coeficiente de variación interindividual, t es el estadístico del test unilateral de t , α (0,05) y β (0,20) son los errores de consumidor (5%) y de la industria farmacéutica (20%), $2N-2$ es grado de libertad para un diseño experimental cruzado clásico, este valor en un diseño paralelo debe ser reemplazado por $N-1$.

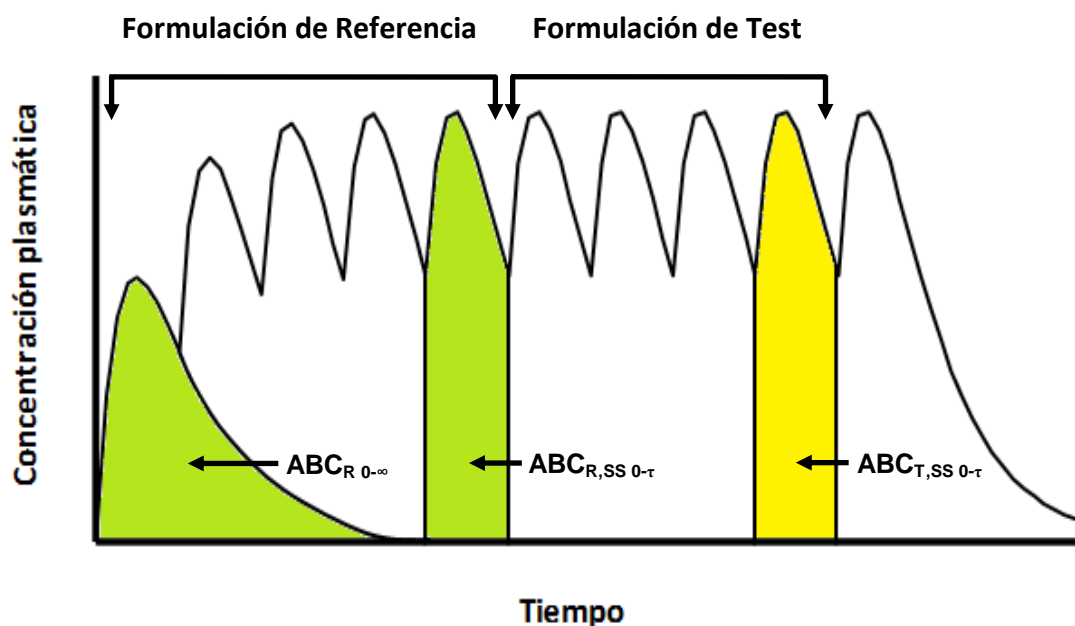
Tabla 1. Tamaños de muestra (número de individuos) para obtener una potencia estadística del 70%, 80% y 90% y varios valores de coeficientes de variación interindividual (CV%) cuando se aplica un modelo multiplicativo para demostrar bioequivalencia donde; $\alpha = 0,05$ (5%), $\Theta_1 = 0,8$ y $\Theta_S = 1,25$. Los valores no enteros fueron redondeados a su valor inmediato superior y se presentan en *itálica*.

CV (%)	Potencia (%)	μ_T/μ_R							
		0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20
5.0	70	<i>10</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>6</i>	<i>16</i>
7.5		<i>16</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>10</i>	<i>34</i>
10.0		<i>28</i>	<i>10</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>16</i>	<i>58</i>
12.5		<i>42</i>	<i>14</i>	<i>8</i>	<i>8</i>	<i>8</i>	<i>12</i>	<i>24</i>	<i>90</i>
15.0		<i>60</i>	<i>18</i>	<i>10</i>	<i>10</i>	<i>10</i>	<i>16</i>	<i>32</i>	<i>128</i>
17.5		<i>80</i>	<i>22</i>	<i>12</i>	<i>12</i>	<i>12</i>	<i>20</i>	<i>44</i>	<i>172</i>
20.0		<i>102</i>	<i>30</i>	<i>16</i>	<i>14</i>	<i>16</i>	<i>26</i>	<i>56</i>	<i>224</i>
22.5		<i>128</i>	<i>36</i>	<i>20</i>	<i>16</i>	<i>20</i>	<i>30</i>	<i>70</i>	<i>282</i>
25.0		<i>158</i>	<i>44</i>	<i>24</i>	<i>20</i>	<i>22</i>	<i>38</i>	<i>84</i>	<i>344</i>
27.5		<i>190</i>	<i>52</i>	<i>28</i>	<i>24</i>	<i>26</i>	<i>44</i>	<i>102</i>	<i>414</i>
30.0	<i>224</i>	<i>60</i>	<i>32</i>	<i>28</i>	<i>32</i>	<i>52</i>	<i>120</i>	<i>490</i>	
5.0	80	<i>12</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>22</i>
7.5		<i>22</i>	<i>8</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>12</i>	<i>44</i>
10.0		<i>36</i>	<i>12</i>	<i>8</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>10</i>	<i>20</i>	<i>76</i>
12.5		<i>54</i>	<i>16</i>	<i>10</i>	<i>8</i>	<i>10</i>	<i>14</i>	<i>30</i>	<i>118</i>
15.0		<i>78</i>	<i>22</i>	<i>12</i>	<i>10</i>	<i>12</i>	<i>20</i>	<i>42</i>	<i>168</i>
17.5		<i>104</i>	<i>30</i>	<i>16</i>	<i>14</i>	<i>16</i>	<i>26</i>	<i>56</i>	<i>226</i>
20.0		<i>134</i>	<i>38</i>	<i>20</i>	<i>16</i>	<i>18</i>	<i>32</i>	<i>72</i>	<i>294</i>
22.5		<i>168</i>	<i>46</i>	<i>24</i>	<i>20</i>	<i>24</i>	<i>40</i>	<i>90</i>	<i>368</i>
25.0		<i>206</i>	<i>56</i>	<i>28</i>	<i>24</i>	<i>28</i>	<i>48</i>	<i>110</i>	<i>452</i>
27.5		<i>248</i>	<i>68</i>	<i>34</i>	<i>28</i>	<i>34</i>	<i>58</i>	<i>132</i>	<i>544</i>
30.0	<i>292</i>	<i>80</i>	<i>40</i>	<i>32</i>	<i>38</i>	<i>68</i>	<i>156</i>	<i>642</i>	
5.0	90	<i>14</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>28</i>
7.5		<i>28</i>	<i>10</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>6</i>	<i>8</i>	<i>16</i>	<i>60</i>
10.0		<i>48</i>	<i>14</i>	<i>8</i>	<i>8</i>	<i>8</i>	<i>14</i>	<i>26</i>	<i>104</i>
12.5		<i>74</i>	<i>22</i>	<i>12</i>	<i>10</i>	<i>12</i>	<i>18</i>	<i>40</i>	<i>162</i>
15.0		<i>106</i>	<i>30</i>	<i>16</i>	<i>12</i>	<i>16</i>	<i>26</i>	<i>58</i>	<i>232</i>
17.5		<i>142</i>	<i>40</i>	<i>20</i>	<i>16</i>	<i>20</i>	<i>34</i>	<i>76</i>	<i>312</i>
20.0		<i>186</i>	<i>50</i>	<i>26</i>	<i>20</i>	<i>24</i>	<i>44</i>	<i>100</i>	<i>406</i>
22.5		<i>232</i>	<i>64</i>	<i>32</i>	<i>24</i>	<i>30</i>	<i>54</i>	<i>124</i>	<i>510</i>
25.0		<i>284</i>	<i>78</i>	<i>38</i>	<i>28</i>	<i>36</i>	<i>66</i>	<i>152</i>	<i>626</i>
27.5		<i>342</i>	<i>92</i>	<i>44</i>	<i>34</i>	<i>44</i>	<i>78</i>	<i>182</i>	<i>752</i>
30.0	<i>404</i>	<i>108</i>	<i>52</i>	<i>40</i>	<i>52</i>	<i>92</i>	<i>214</i>	<i>888</i>	

Tabla 2. Tamaños de muestra (número de individuos) para obtener una potencia estadística del 70%, 80% y 90% y varios valores de coeficientes de variación interindividual (CV%) cuando se aplica un modelo multiplicativo para demostrar bioequivalencia donde; $\alpha = 0,05$ (5%), $\Theta_1 = 0,7$ y $\Theta_S = 1,43$. Los valores no enteros fueron redondeados a su valor inmediato superior y se presentan en *itálica*.

CV (%)	Potencia (%)	μ_T/μ_R												
		0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20	1.25	1.30	1.35
15.0	70	46	14	8	6	6	6	6	6	8	10	14	26	68
		80	24	12	8	8	8	8	8	10	14	24	44	118
		122	34	18	12	10	10	10	12	14	22	34	66	180
		172	48	24	16	12	12	14	20	30	48	94	256	
		230	64	32	20	16	16	20	26	38	64	124	342	
		296	80	40	26	20	20	24	32	48	80	160	438	
		366	100	48	30	24	24	28	40	60	100	198	544	
		444	120	58	36	30	28	30	34	48	72	120	238	658
		524	142	68	42	34	32	34	40	56	84	142	282	780
		60.0	610	164	80	50	40	38	40	46	64	98	164	328
15.0	80	60	18	10	8	6	6	6	8	8	12	18	34	88
		104	30	16	10	8	8	8	10	12	18	30	56	154
		160	44	22	14	12	10	12	14	18	28	44	86	236
		226	62	30	20	16	14	16	18	26	38	62	122	336
		302	82	40	26	20	18	20	24	32	50	82	162	448
		388	106	52	32	24	22	24	30	42	62	106	208	576
		482	130	62	38	30	28	30	36	50	78	130	258	714
		582	158	76	46	36	32	34	44	62	94	158	312	864
		688	186	90	54	42	38	40	50	72	110	186	370	1022
		60.0	802	216	104	62	48	44	46	58	84	128	216	430
15.0	90	82	24	12	8	8	6	8	8	10	16	24	46	122
		144	40	20	14	10	10	10	12	16	24	40	78	212
		220	60	30	18	14	12	14	18	24	36	60	120	326
		312	86	42	26	18	18	18	24	34	50	86	168	464
		418	114	54	34	24	22	24	32	44	68	114	224	620
		536	144	70	42	30	28	30	40	56	86	144	288	796
		666	180	86	52	38	34	38	48	70	106	180	358	988
		806	216	104	62	46	40	44	58	84	128	216	432	1196
		954	256	122	74	52	48	52	68	98	152	256	512	1416
		60.0	1108	298	142	86	62	54	60	80	114	176	298	594

Figura 5. Diseño experimental para demostrar bioequivalencia mediante condiciones de estado de equilibrio estacionario.



donde $ABC_{R,0-\infty}$ es el área bajo la curva del producto referencia si este hubiese sido administrado en una única dosis, $ABC_{R,SS,0-\tau}$ y $ABC_{T,SS,0-\tau}$ son las áreas bajo la curva de los productos Referencia y Test estimadas durante los intervalos entre administraciones ($0-\tau$), luego de alcanzarse para uno y otro el estado de equilibrio estacionario.

Bibliografía:

D. Hauschke & coll. (1992). Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 20:557-561.

Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. (1992) Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*; (30), Supplement N°1. pp S51-58.