



Consideraciones Generales para la Elaboración de un Protocolo de un Estudio de Bioequivalencia desde un Centro de Investigación Independiente

María G. VOLONTÉ ^{1*}, Laura A. SÁNCHEZ ¹, Juan M. FRAGUELA ² & Perla M. de BUSCHIAZZO ³

¹Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos. Facultad de Ciencias Exactas. UNLP.

²Servicio de Docencia e Investigación.

Hospital Interzonal General de Agudos "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata.

³Centro Universitario de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP.

Centro Colaborador de OPS/OMS para la Enseñanza de Farmacoterapéutica Basada en Problemas.

RESUMEN. La evaluación de la bioequivalencia es un procedimiento dentro del análisis de medicamentos que permite comparar el desempeño *in vivo* de distintos productos farmacéuticos. Para su realización, las autoridades sanitarias que regulan las investigaciones clínicas con medicamentos exigen la presentación del protocolo correspondiente, junto con la autorización del Comité de Docencia e Investigación del Centro donde se realizará el estudio y de un Comité de Ética independiente, entre otros documentos. En esta publicación se brinda una serie de pautas a tener en cuenta por los investigadores independientes a la hora de diseñar un protocolo de un estudio de Bioequivalencia (BE). Se resumen aquellos aspectos que se consideran más importantes, como por ejemplo la información general y clínica a incluir, así como la estructura en particular que debe tener un protocolo, resaltándose los aspectos éticos que posee este tipo de estudio donde se incluyen a voluntarios sanos. En qué consiste un consentimiento informado, cómo se determina el número de voluntarios, cuáles son los criterios de inclusión y exclusión de los mismos, cómo se debe armar un cronograma de muestreo, cómo analizar las muestras biológicas y qué criterios estadísticos se siguen para determinar BE, son algunos de los puntos desarrollados en el trabajo.

SUMMARY. "Recommendations for the Elaboration of a Protocol of Bioequivalence Study in an Independent Center". Determination of bioequivalence is a procedure included into the pharmaceutical product evaluation, used for determining if two products meet the same or comparable *in vivo* effects. National drug regulatory authorities require that clinical trials should be carried out in accordance with a written protocol. This protocol and other relevant documentation should be reviewed from a scientific and ethical focus - point by one or more review bodies, e.g. institutional review board, peer review committee, ethics committee or drug regulatory authority, constituted appropriately for this purpose and independent of the investigators and sponsor. In this work we provided a guidelines for the design of an appropriate *in vivo* bioequivalence study protocol. Guidelines included general and clinical information, ethical principles, selection of subjects, clear criteria for inclusion and exclusion, general study design, validation of the bioanalytical method, statistical analysis, acceptance criteria, acceptance ranges and other important aspects.

INTRODUCCIÓN

La Biodisponibilidad (BD) se define como la cantidad relativa de un medicamento que accede a la circulación sistémica luego de su administración y la velocidad a la cual se produce dicho acceso. Dos formulaciones, de distinto origen, conteniendo el mismo principio activo, que presenten la misma BD serán equivalentes biológicas o bioequivalentes.

La evaluación de la Bioequivalencia (BE) es un procedimiento dentro del análisis de medicamentos, que permite comparar el desempeño *in*

in vivo de distintos productos farmacéuticos. Para su realización y desde el punto de vista regulatorio, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoridad sanitaria de nuestro país que regula las investigaciones clínicas con medicamentos, exige la presentación del protocolo correspondiente, junto con la autorización del Comité de Docencia e Investigación del Centro donde se realizará el estudio y de un Comité de Ética independiente, entre otros documentos. A su vez el Comité de Ética suele exigir una póliza

PALABRAS CLAVE: Biodisponibilidad. Bioequivalencia. Estudios Clínicos. Protocolo.

KEY WORDS: Bioavailability. Bioequivalence. Clinical trials. Protocol.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: kv@biol.unlp.edu.ar

de seguro que respalde tanto a los voluntarios como a los investigadores que participan en el estudio. Este requerimiento, al menos en nuestro ámbito nacional, resulta de compleja resolución debido a la inexistencia de aseguradoras que otorguen coberturas a estos ensayos. En una investigación clínica convencional, en la cual un patrocinante o sponsor financia el estudio, la presentación de estos documentos está a cargo del patrocinante. En una investigación independiente, donde el investigador principal asume las responsabilidades del patrocinante, esta función debe ser llevada a cabo por el equipo de investigación.

El objetivo principal de esta publicación consiste en brindar una serie de pautas que podrían ser de utilidad a un investigador independiente a la hora de diseñar un protocolo de un estudio de BE, debido a la complejidad que existe en la instancia de interpretar los requerimientos existentes para la realización de este tipo de estudio. Se resumen aquellos aspectos que se consideran más importantes en la preparación de dicho protocolo. Se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (GCPs-ICH) ¹, la Guía de Buenas Prácticas Clínicas propuesta por la Organización Panamericana de la Salud ², las disposiciones de ANMAT sobre el Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica ³⁻⁵ y en estudios de BE ⁶⁻⁹ y los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki ¹⁰.

CONSIDERACIONES GENERALES

A continuación se detalla la información que es conveniente incluir en un protocolo de un estudio de BD/BE:

Información General

En este punto se recomienda adjuntar la máxima información disponible sobre la droga y las formulaciones en estudio.

La droga en estudio

Nombre genérico o denominación común internacional, clasificación CAS (Chemical Abstract Service), Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), propiedades fisicoquímicas, acción farmacológica, propiedades químicas, mecanismo de acción, propiedades farmacocinéticas, toxicidad y reacciones adversas e interacciones farmacológicas. Esta información puede ser obtenida de la bibliografía científica disponible de la droga o del prospecto de la for-

mulación de referencia, si se trata de un producto ya aprobado o del manual del investigador, en el caso de un producto en investigación. El manual del investigador es una recopilación de los datos clínicos y no clínicos del producto en investigación que son relevantes para el estudio ¹.

Las formulaciones en estudio

Tanto de la Formulación Test como de la Formulación Referencia consignar el nombre comercial, fabricante, fórmula cuali-cuantitativa, forma farmacéutica, dosis, Número de lote, Número de certificado de autorización del Ministerio de Salud, Fecha de Vencimiento.

De acuerdo a las exigencias de ANMAT para estudios de BE ⁶, se deben realizar los siguientes ensayos de calidad a cada una de las especialidades medicinales incluidas en el estudio de BE:

1. Contenido de principio activo: Para determinar si el contenido de la droga activa del producto test con respecto al de referencia no difiere en más de un 5%. Si esto ocurre, esta diferencia debe ser tenida en cuenta en el cálculo de los datos de BD, para facilitar la comparación de ambos productos farmacéuticos.

2. Ensayos de disolución in vitro (test y perfil de disolución) del producto de referencia y del producto test.

Información Preclínica

No es imprescindible la presentación de información preclínica para estudios de BE, pero se puede adjuntar si se tiene disponible.

Información Clínica

En este punto se debe declarar el tipo de estudio a realizar. Hay que tener en cuenta que el estudio se debe llevar a cabo de forma tal de minimizar cualquier efecto que no esté relacionado con las formulaciones en estudio. A fin de disminuir la variabilidad interindividual el diseño más aconsejado es el cruzado, en los cuales cada voluntario es su propio control ya que recibe el producto test y el producto de referencia (uno en cada período) Dichos períodos deben estar separados por un tiempo suficiente, conocido como período de wash-out, no menor a 5 vidas medias, para permitir la eliminación de la dosis previa. En un diseño cruzado clásico de dos periodos, dos secuencias y dos tratamientos, cada individuo recibe dos formulaciones, test y referencia, pero ambas se administran una sola vez, por lo que no se puede determinar la variabilidad intraindividual de ninguna de las formulaciones. Para drogas que presentan alta

variabilidad intraindividual, con un Coeficiente de Variación (CV%) mayor que 30, se aconseja un diseño cruzado replicado, de cuatro períodos, en los cuales cada voluntario recibe 2 veces la formulación test y dos veces la formulación de referencia, pudiendo determinarse la variabilidad intraindividual de cada formulación.

También se debe indicar la Fase del procedimiento de investigación. Los estudios de BE son estudios de Fase I, si se trata de un nuevo principio activo o nueva formulación o de Fase IV o estudios postcomercialización, si se trata de productos ya aprobados.

ESTRUCTURA DEL PROTOCOLO

Título del protocolo

Por ejemplo: “Estudio de Bioequivalencia de Carbamacepina administrada como dosis única de un comprimido de 200 mg de la Formulación Test XX y la Formulación de Referencia Tegretol® de Laboratorio Novartis, en voluntarios sanos”.

Nombre del investigador principal

Corresponde al responsable de conducir el estudio, además se consignarán los subinvestigadores, determinándose la función que tendrá cada uno de ellos en el estudio.

Nombre de los centros donde se llevará a cabo el estudio

Precisar los lugares físicos y la dependencia institucional.

Nombre del patrocinante

En caso de no existir un patrocinante, el investigador principal debe aclarar que asume esa responsabilidad.

Objetivos y propósitos del estudio

Incluir una descripción detallada de los objetivos del estudio y de las razones que justifican su ejecución.

Antecedentes

Indicar las referencias de la literatura y toda información relevante para el estudio que proporcione antecedentes para el mismo.

Aspectos éticos

Los individuos que participan en estos ensayos deben ser voluntarios humanos sanos, debido a que generalmente un paciente puede tener sus funciones fisiológicas alteradas y esto puede influir en la farmacocinética de la droga en

cuestión y podrán hallarse diferencias significativas entre ambas formulaciones, producidas posiblemente por el estado patológico del paciente y no debidas a diferencias en la BD de ambos productos. Sin embargo, si el principio activo presenta una elevada toxicidad, se justificaría realizar el ensayo en enfermos.

En el caso de no existir contraindicaciones desde el punto de vista toxicológico con relación a la reproducción, se recomienda el uso de voluntarios de ambos sexos.

Los investigadores deben comprometerse a respetar los derechos de los voluntarios, su integridad física y psíquica, y a conducir el estudio siguiendo el protocolo presentado, respetando los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki ¹⁰. Además el protocolo debe ser puesto a consideración de un Comité de Ética independiente para su aprobación.

Número de voluntarios

El número de individuos que participarán en el estudio debe justificarse siempre desde un punto de vista estadístico. La ANMAT exige un mínimo de 12 voluntarios sanos ⁶. Para determinar el número de voluntarios sanos (N) que participarán en el estudio se deben tener en cuenta algunos factores ¹¹ como por ejemplo la diferencia máxima que se pretende detectar entre formulaciones (D). Teniendo en cuenta los intervalos de BE fijados por las autoridades sanitarias, el valor de D es de 0,2 es decir que los parámetros de BD entre ambas formulaciones no deben diferir en más de un 20%. El uso de un $\pm 20\%$ se justifica por el hecho de que la experiencia clínica permite suponer que una variabilidad de ese orden no modifica la respuesta clínica.

Otro factor a tener en cuenta es el nivel de significación estadística (α) adoptado para comparar las formulaciones. Se recomienda fijar este valor en 0,05. Por otra parte se debe establecer la potencia del ensayo ($1-\beta$); es decir, la probabilidad de detectar D, si es que existe. Se recomienda trabajar con un valor de β de 0,1-0,2 es decir que la potencia del ensayo sería de 0,9-0,8. También cabe mencionar el Coeficiente de Variación intraindividual del producto de referencia (σ). Una aproximación de este dato se puede obtener de la bibliografía médica o de un estudio piloto con la formulación de referencia.

Consentimiento Informado

El consentimiento informado es la documentación que confirma la participación voluntaria de las personas en un estudio clínico en particu-

lar, después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar ^{1,3}.

Los voluntarios deben ser informados en forma oral y escrita acerca de las características y objetivos del estudio, teniendo en cuenta que es un estudio no-terapéutico, sin beneficio directo para los participantes, deberán conocer los posibles riesgos y/o molestias que pueda acarrearle. Saber de la confidencialidad de la información y de que es libre de retirar su consentimiento de participación en cualquier momento sin explicar las causas. Se recomienda entregar una copia de dicha información al voluntario, acompañada de una declaración de consentimiento informado, que deberá firmar delante de un testigo, el cual debe ser una persona no relacionada con el equipo de investigación y que pueda dar fe que este acto fue realizado en forma voluntaria ³. El lenguaje utilizado debe ser práctico, sencillo, directo y comprensible para una persona de cualquier nivel de escolaridad. En el caso de usarse terminología médica, es conveniente que el investigador explique su significado a los voluntarios y además debe estar disponible para contestar cualquier inquietud o consulta que pueda surgir por parte de los sujetos participantes.

Se deben implementar medidas para promover y controlar el cumplimiento de las instrucciones referidas al desarrollo del estudio, por lo cual antes de comenzar el estudio, es conveniente que los voluntarios reciban indicaciones detalladas acerca de la conducta a seguir antes y durante el desarrollo del estudio (dieta, actividades que no pueden realizar, etc.). Además deben ser informados sobre la importancia del cumplimiento de esta conducta, de la influencia de estos factores en la confiabilidad de los resultados obtenidos y de que su incumplimiento puede significarle su retiro del estudio. No obstante, es recomendable realizar un control clínico durante el tiempo que dure el estudio para verificar que los voluntarios hayan respetado las premisas exigidas. Es habitual y conveniente por esta razón, que el voluntario permanezca internado las primeras 24 hs del estudio, para luego continuar con un período ambulatorio.

Cronograma de Trabajo

Se deben especificar los tiempos de comienzo, duración y finalización del estudio. Además se debe detallar la duración de cada período y del período de wash-out, el cronograma de toma de muestras y las actividades a desarrollar durante cada período. Es conveniente decidir

los tiempos de toma de muestra tras una experiencia piloto, determinando el perfil plasmático del fármaco en cuestión, luego de la administración de una dosis del mismo a un voluntario sano.

El cronograma de toma de muestra se debe diseñar de manera tal que se tengan, al menos, tres o cuatro muestras durante la fase ascendente de la curva de niveles plasmáticos, tres alrededor del nivel plasmático máximo y otras tres ó cuatro en la fase descendente de la curva de concentración. Esta planificación permite obtener una buena estimación de la Concentración máxima ($C_{máx}$) y cubrir en la curva de concentración plasmática vs tiempo, un lapso suficiente para lograr una estimación confiable de la magnitud de absorción. Esto se logra si el Area Bajo la Curva (ABC) experimental es por lo menos 80% del ABC extrapolada a infinito ($ABC_{0-\infty}$)

Criterios diagnósticos de admisión

Antes de ser aceptado, cada voluntario deberá ser evaluado por un profesional, que confeccionará su historia clínica y le indicará una serie de análisis bioquímicos, como los que se detallan a continuación: Hemograma, ERS, Plaquetas, Hemostasia, Glucemia, T3, T4, TSH, HIV (previa autorización del participante), test de embarazo (en voluntarios de sexo femenino), sedimento urinario y otros análisis específicos dependiendo de los efectos adversos y/o farmacológicos que pueda producir la droga en cuestión. Adicionalmente se debe realizar un examen clínico, un screening para la detección de síntomas, signos, y/o patologías asociadas, y se deben verificar los resultados de los estudios requeridos en los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

- * Voluntarios sanos, preferentemente ambos sexos, entre 21 y 55 años de edad.
- * No fumadores, sin historia de alcoholismo o abuso de drogas.
- * Peso normal, dentro del rango de 19-27 kg/m², expresado como Índice de Masa Corporal (IMC).
- * Normalidad bioquímica.
- * HIV negativo.
- * Rx de Tórax y ECG normales.
- * En voluntarios de sexo femenino, test de embarazo negativo.

Criterios de Exclusión

- * Hallazgos anormales en las pruebas bioquímicas, ECG o radiología.

* Obesos (en el rango de 27,5-40 kg/m² de IMC) ó desnutridos.

* Patologías asociadas (enfermedades cardiovascular, pulmonares, renales, hepáticas, hematológicas, metabólicas, gastrointestinales, inmunológicas, endocrinas, neoplásicas o psiquiátricas).

* Embarazo o amamantamiento (en voluntarios de sexo femenino)

* Antecedentes de alergia.

* Ingesta crónica de medicamentos.

* Ingesta de cualquier medicamento en la semana previa al estudio.

* Adicciones a drogas.

* Ingesta de alimentos asados al carbón en la semana previa al estudio.

* Ingesta de alcohol 48 horas antes del estudio.

* Participación en otro estudio clínico como voluntario en los últimos 30 días.

* Donación de sangre en los últimos 3 meses.

* Ingesta de bebidas conteniendo xantinas (té, mate, café), 24 horas antes del estudio.

* Actividad física intensa 24 horas antes del estudio.

Criterios de retiro de los voluntarios del estudio

El equipo de investigación puede decidir dar por terminada la participación de un voluntario en el estudio en el caso que no cumpla con la conducta a seguir exigida antes y durante el estudio o si se presentara un evento adverso serio relacionado con el fármaco en estudio, que represente un riesgo potencial para la salud del voluntario. Se deben especificar los procedimientos de retiro de los sujetos, indicando cuando y cómo se retira a los mismos del estudio, si estos se reemplazarán y como se hará este reemplazo. Por otra parte se deberá realizar un seguimiento para los sujetos retirados del estudio, se recomienda hacerlo durante al menos 30 días luego de haberse retirado, a fin de detectar la aparición de eventos adversos relacionados con su participación en el estudio.

Método de asignación aleatoria

El método de asignación de los tratamientos a los voluntarios seleccionados debe ser aleatorizado y balanceado, es decir, se debe tratar en lo posible que no existan diferencias significativas entre los grupos asignados a cada secuencia. Un método recomendado es el método de asignación aleatoria restrictiva por bloques ¹².

Administración de los tratamientos

En este punto debemos contemplar dos aspectos, la estandarización de los períodos de tratamiento y la duración de los mismos. En cuanto al primer aspecto es importante considerarlo, ya que durante la realización de este estudio, pueden presentarse diferencias en la variable estudiada debidas a varios factores, tales como:

* La secuencia en que se administran los fármacos: *Efecto Secuencia*.

* El período de administración: *Efecto Período*.

* La formulación de que se trata (Test o Referencia): *Efecto Formulación*.

* La influencia sobre la formulación administrada en el segundo período: *Efecto de arrastre o carry over*.

Todos estos factores se deben evaluar realizando un test de análisis de varianza (ANOVA) ¹³. Con el fin de disminuir al máximo la variabilidad de los factores involucrados, excepto el correspondiente al producto que se está probando, las condiciones de la administración de los tratamientos deben estar estandarizadas (dieta, ingesta de líquidos, ejercicio, postura del voluntario, etc.) Se debe especificar el momento del día en que se realiza la administración, generalmente en ayunas y la cantidad de agua con la que se ingiere el medicamento, la cual debe ser constante. Cuando se demuestra que el medicamento se debe administrar en presencia de alimentos, se utilizará una dieta uniformada normocalórica y se normalizará el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la ingesta de comida. Una vez realizada la administración, se cuidarán todos los detalles experimentales que puedan modificar la absorción del fármaco. Se estandarizará la ingesta de líquidos, pues estos modifican el tránsito gastrointestinal y se evitarán las bebidas y comidas que puedan interaccionar con la función renal, circulatoria, hepática y gastrointestinal (por ejemplo, bebidas alcohólicas, bebidas que contienen xantinas, determinados jugos de frutas, alimentos con alto contenido graso, etc.). Es conveniente además que durante el tiempo que dure cada período los voluntarios no realicen actividad física, no consuman tabaco ni medicamentos.

El otro aspecto a tener en cuenta es la duración de los períodos de tratamiento. Se debe especificar la duración de cada período, detallando el tiempo en que permanecerá internado el voluntario, el período ambulatorio y el período de lavado farmacológico o *wash-out*. Además se

debe indicar el orden de administración de los tratamientos, de acuerdo a una randomización de los voluntarios.

Registro y Reporte de Eventos Adversos

Desde la firma del consentimiento informado hasta 30 días después de la última dosis de la droga, los voluntarios deberán tener un control clínico a fin de identificar la aparición de cualquier evento adverso (EA) que pueda estar relacionado con su participación en el estudio. Todos los EA serios registrados en este período, que estén asociados con la administración de la droga del estudio, deben ser reportados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia dentro de las 48 hs de haberse registrado, según lo especificado en la disposición 2124/05, y a los Comité de Docencia e Investigación y de Ética, quienes evaluarán, junto con el Investigador Principal si este EA está relacionado con la administración del medicamento, es decir si es una reacción adversa medicamentosa (RAM) y decidirán si el voluntario deberá retirarse del estudio. Se debe llevar un registro individual de todos los EA observados en cada voluntario. Las RAM deben ser comunicadas en forma detallada a la ANMAT en un plazo no menor a 15 días hábiles. Las RAM que sean a su vez serias e inesperadas ó que amenacen la vida del voluntario deben ser informadas de la misma forma que en el caso anterior y deben ser reportadas a la brevedad en un plazo no mayor a 7 días hábiles a partir de su aparición, seguido de un informe de seguimiento dentro de los 7 días hábiles adicionales. Las RAM que se hayan descritas en el prospecto de la droga o en el manual del investigador, se comunicarán a ANMAT en el caso de que por su magnitud excedan la descripción que figura en dichos documentos.

Conservación y almacenamiento de la medicación de estudio

Los comprimidos de los lotes utilizados en el estudio de la formulación Test y Referencia deben ser almacenados bajo llave teniendo en cuenta las condiciones de conservación indicadas en el prospecto del producto o en el manual del investigador³. Generalmente se conservan en un lugar destinado exclusivamente para tal fin, al abrigo de la humedad, en envases herméticos y resistentes a la luz, a temperaturas no superiores a 25 °C (o a la temperatura que indique el prospecto o el manual del investigador), bajo la custodia del investigador principal o del integrante del equipo de investigación designado por él, quien será responsable del uso correcto de los mismos.

En cuanto a la reserva de muestras, el investigador principal deberá guardar una cantidad suficiente de cada lote en condiciones de conservación adecuadas, que debe estar a disposición de las autoridades sanitarias en caso de ser requerida⁶.

Metodología Analítica

El método bioanalítico a utilizar en la determinación de las concentraciones del principio activo, en el fluido biológico seleccionado, deberá estar validado convenientemente de manera de obtener resultados confiables y consistentes⁸.

Posibles desvíos del protocolo

Durante el desarrollo del estudio clínico pueden presentarse desvíos del protocolo establecido, como por ejemplo, variación en el horario de toma de muestra, variación en la dieta ingerida por el voluntario durante el período ambulatorio, incumplimiento por parte del voluntario de la conducta exigida para participar en el estudio, etc. Deberá indicarse en el protocolo la conducta a seguir en caso de presentarse estos desvíos. Cualquier error o modificación en el llenado de los formularios de recolección de datos serán tachados con una sola línea, de forma tal que se pueda leer el dato original. El investigador responsable deberá firmar, fechar y justificar dicha modificación.

Obligaciones y responsabilidades dentro del equipo de investigación

El investigador principal es responsable de la conducción apropiada del estudio. Deberá confeccionar una planilla de delegación de funciones, donde se indiquen las tareas que llevarán a cabo cada uno de los integrantes del equipo de investigación, los cuales deberán estar calificados para realizar las funciones desempeñadas. Toda la información surgida del estudio deberá ser registrada y documentada. Se debe confeccionar una planilla de registro clínico para cada uno de los voluntarios. La documentación debe ser archivada de tal forma que permita una identificación sencilla de cada voluntario.

Métodos estadísticos a utilizar

La metodología estadística debe estar extensa y claramente expresada, estableciéndose los límites de riesgo de declarar falsamente la BE entre dos productos. Se debe incluir la estadística descriptiva y la inferencial.

Se deben procesar estadísticamente los resultados obtenidos, demostrando en una primera

instancia, mediante un ANOVA, la inexistencia de variabilidades debidas al efecto secuencia, efecto arrastre o carry-over, efecto período y efecto tratamiento, luego realizar los cálculos de los Intervalos de Confianza correspondientes, para establecer criterios de BE. Previo al análisis estadístico, los parámetros farmacocinéticos (ABC y C_{max}) se recomienda logotransformarlos.

El análisis estadístico de los datos en un estudio de BE se basa en un modelo lineal de dos etapas para los parámetros transformados logarítmicamente ¹³.

La verificación de la BE se basa en los intervalos de confianza de la BD relativa, basados en los valores de BD promedio. La medida de la BD relativa se expresa a partir del cociente de las medias de los parámetros logotransformados de la formulación Test (T) y Referencia (R) (por ejemplo ABC_T/ABC_R). El ámbito de decisión positiva para la BE es del 80-125% (para los parámetros logotransformados). Para la toma de decisión se propone utilizar el test de Schuirman, basado en dos ensayos t unilaterales ¹³.

CONCLUSIÓN

La estructura general del protocolo, desarrollada en este trabajo, recopila la información indispensable que debe incluirse en el diseño de un protocolo de un estudio de BE, pudiendo adaptarse a cada caso en particular. Siempre deben cumplirse los requerimientos de las autoridades regulatorias locales, sin embargo, es recomendable seguir los lineamientos de las guías de organismos internacionales ^{2, 3, 13}.

El diseño de este tipo de estudios requiere un trabajo multidisciplinario que implica la coordinación de un equipo de investigación en el cual estén predeterminadas las funciones y responsabilidades que cada integrante deberá llevar a cabo en el desarrollo del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conferencia Internacional de Armonización (CIARM-ICH) "Guía tripartita armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización" Mayo 1996.
2. Organización Panamericana de la Salud (2005) "Guía de Buenas Prácticas de la Organización Panamericana de la Salud". Marzo 2005.
3. ANMAT, Argentina (1997) Disposición 5330: Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica.
4. ANMAT, Argentina (2005) Disposición 690: Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos
5. ANMAT, Argentina (2005) Disposición 2124: Modificación de la Disposición 5330/97.
6. ANMAT, Argentina (1999) Disposición 3185: Cronograma para exigencia de estudios de equivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo.
7. ANMAT, Argentina (2002) Disposición 3598 Declaración Jurada del Investigador Principal.
8. ANMAT, Argentina (2005) Disposición 4844 Normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de Estudios de BD/BE
9. ANMAT, Argentina (2006) Disposición 5040 Régimen de Buenas Prácticas para la realización de Estudios de BD/BE.
10. Asociación Médica Mundial (2000). Declaración de Helsinki de la Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52^a. Asamblea General. Edimburgo. Escocia.
11. Doménech Berrozpe, J., J. Martínez Lanao & M. Plá Delfina (1998) "Biofarmacia y Farmacocinética" Volumen II "Biofarmacia". Capítulos 2 y 3. Editorial Síntesis, Madrid.
12. Bakke, O.M., X. Carne Cladellas & F. García Alonso (1994) "Ensayos Clínicos con Medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica". Ediciones Doyma, págs. 93-5.
13. Food and Drug Administration, USA (1999) "FDA Guidance for Industry: Average, Population and Individual Approaches to Establishing Bioequivalence".