

Biobaliokidetasuna



24. gaia

Edukien indizea

1. Biobaliokidetasuna. Kontzeptua
2. Biobaliokidetasun saioen beharra
3. Definizioak
4. Biobaliokidetasun saioak egiteko metodologia:
 1. Protokoloa
 2. Diseinua
 3. Partaideak
 4. Administrazio baldintzak
 5. Lagin biologikoen eskuratzea eta manipulazioa
 6. Metodologia analitikoa
 7. Parametroen konparaketa

Kontzeptua

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

Definizioak

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

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

Definizioak

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

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

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

Definizioak

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia

- Biobaliokidetasuna *in vitro* (salbuespena)

- Biobaliokidetasun saioak:

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

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

Egoera bereziak non bakarrik *in vitro* saioak egiten biobaliokidetasuna onar daitekeen

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

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

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

Baliokidetasuna in vitro

□ Aho bidetik administratzeko eta eragin sistemikoa duten berehalako askapeneko formulazioak

- Formulazioak:

- Aho-biderako Soluzio urtsuak: Osagai aktiboaren kontzentrazio berdina

□ Formulazio parenteralak

- Formulazioak:

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

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

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

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

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

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

□ Aho bidetik administratzeko eta eragin sistemikoa duten berehalako askapeneko formulazioak

- Formulazioak :
 - Kapsulak
 - Konprimituak
 - Aho-bidezko esekidurak
 - Ezin ezarri ahozko xurgapena edo mihipekoa duten produktuekin edo askapen aldatua duten edo ahoan barreiarriak diren formulazioekin (ahoxurgapenik ez dagoela demostratzen denean izan ezik)

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

EMA (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence

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

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

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

✓ Disoluzioa oso azkarra (>85% 15 minututan)

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

Sailkapen biofarmazeutikoan oinarrituak

FDA

I MOTA:

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



BIOBALIOKIDEAK f_2 BETETZEN BADA

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

DISOLBAGARRITASUN ALTUA:

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

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

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

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

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

XURGAPENA

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

Biobaliokidetasun saioak egiteko salbuespenak

APLIKAGARRITASUNIK EZ

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

Biobaliokidetasun saioak.

Helburua

HELBURUA

Erreferentziakoarekin konparatuz, formulazio baten bioerabilgarritasun erlatiboaren zehaztapena

I.go faseko ikerkuntza klinikoa



Boluntario osasuntsuak

Biobaliokidetasun saioen metodologia

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

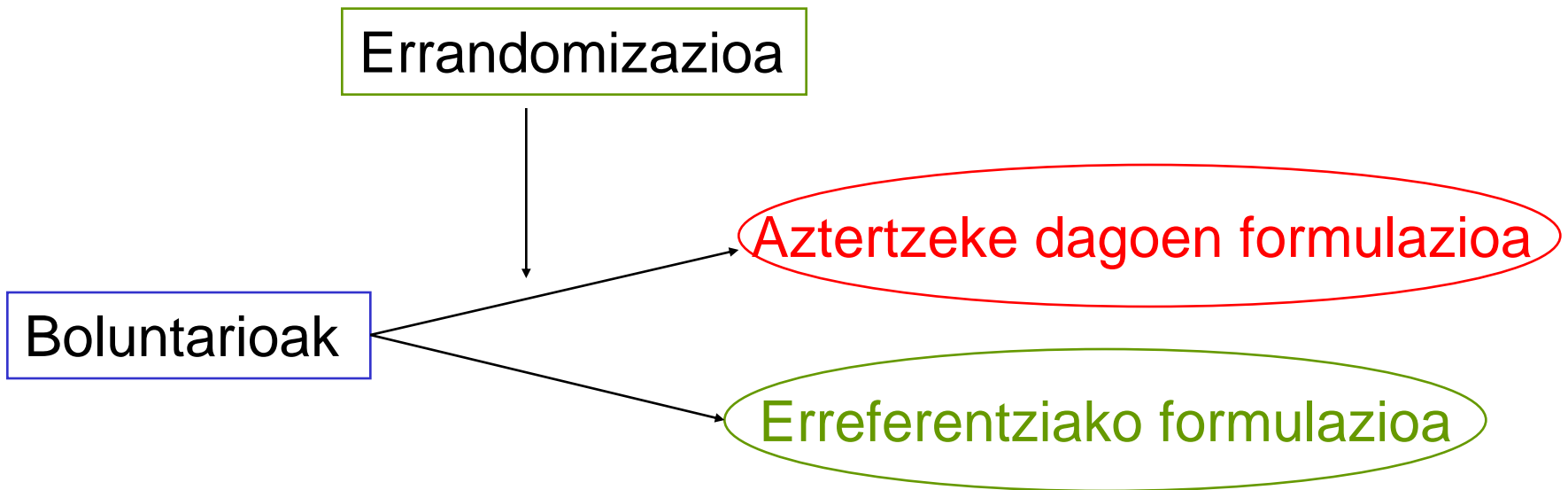
Biobaliokidetasun saioen metodologia. Protokoloa

1. Laburpena
2. Indizea
3. Informazio orokorra
4. Justifikazioa eta helburuak
5. Mota eta diseinua
6. Partaideen aukeraketa
7. Tratamenduaren deskribapena
8. Saioaren garapena eta erantzunaren ebaluazioa
9. Aurkako eraginak
10. Alde etikoak
11. Kontsiderazio praktikoak
12. Analisi estatistikoa
13. Bibliografia
14. Sinadura orria

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

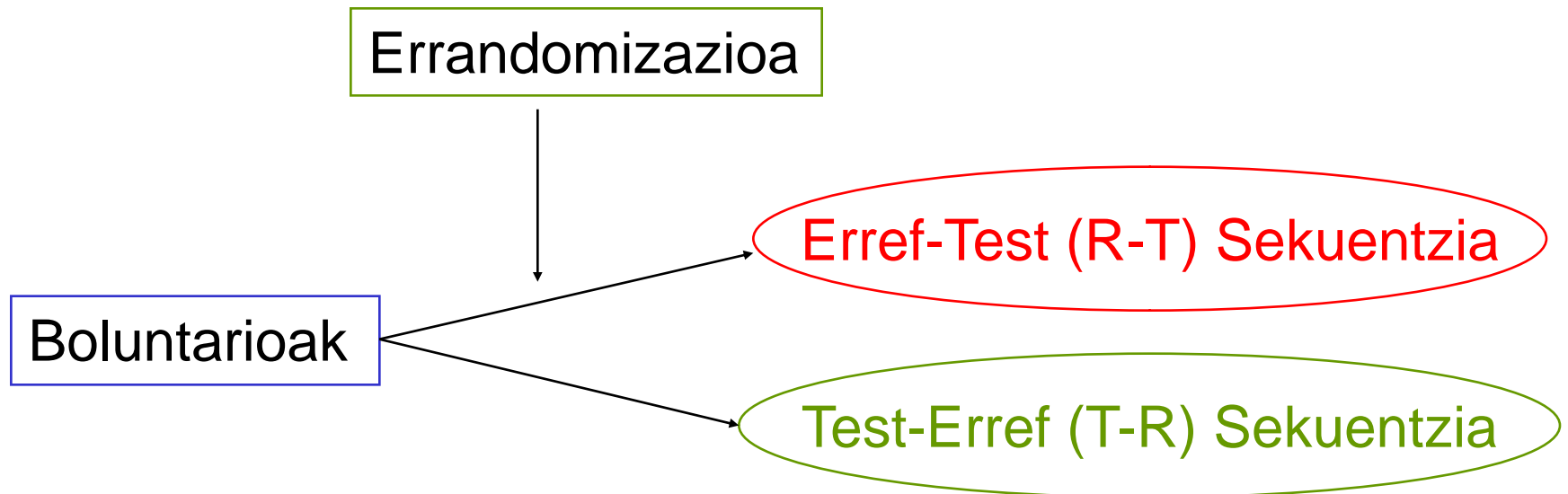
Diseinua

Diseinu paraleloak



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

Diseinu gurutzatuak



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

Diseinu gurutzatuak

Abantailak:

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

Desabantailak:

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

Diseinu paraleloak

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

Diseinu gurutzatuak

Diseinu estandarra 2x2

	TARTEA	
	I	II
SEKUENTZIA: 1	R	T
SEKUENTZIA: 2	T	R

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

Balaam diseinua 4x2

	TARTEA	
	I	II
SEKUENTZIA: 1	T	T
SEKUENTZIA: 2	R	R
SEKUENTZIA: 3	T	R
SEKUENTZIA: 4	R	T

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

Tarte gehigarria (2x3)

	TARTEA		
	I	II	III
SEKUENTZIA: 1	R	T	T
SEKUENTZIA: 2	T	R	R

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

4x4 Diseinua

	TARTEA			
	I	II	III	IV
SEKUENTZIA: 1	T	T	R	R
SEKUENTZIA: 2	R	R	T	T
SEKUENTZIA: 3	T	R	R	T
SEKUENTZIA: 4	R	T	T	R

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Diseinua

Saioaren diseinuaren aukeraketa. Kontutan hartu beharreko faktoreak

1. Konparatu nahi diren formulazioen kopurua
2. Farmakoaren ezaugarriak eta bere ezaugarri farmakozinetikoak
3. Boluntarioak eskuratzeko aukera
4. Gizabanakoen arteko eta barneko aldakortasuna
5. Entseguaren iraupena edo onartzen diren tarte kopuruak
6. Boluntarioak gehitzea suposatzen duen kostua tarteak gehitzea suposatzen duenarekin.
7. Bertan behera usten duten boluntarioen portzentajea.

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Partaideen aukeraketa

Partaideak

Arau etikoak: informazioa eta borondatezko partaidetza
Talde homogeneoa



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Alde etikoak

Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa

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

Arazo etikoak  Arazo zientifikoak

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Alde etikoak

Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Alde etikoak

Ikerketa Klinikoetarako Batzorde Etikoa

- ❑ *Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*
- ❑ *LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.*
- ❑ *Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos*
- ❑ *Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano*
- ❑ *Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano*
- ❑ *Directiva 2005/28/CE de la Comisión por la que se establecen los principios y directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos*

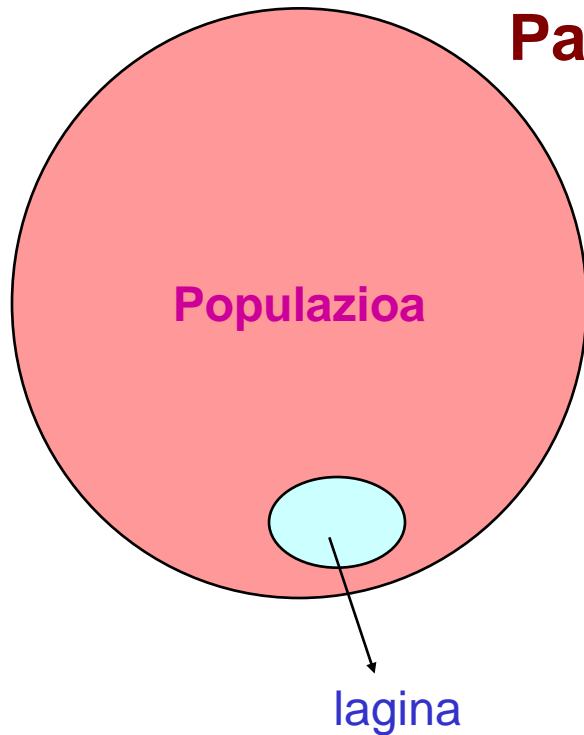
Biobaliokidetasun saioen metodologia. Partaideen aukeraketa

Partaide kopurua

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Partaideen aukeraketa

Partaide kopurua



Lagina
(estatistika)

Populazioa

	Bai	Ez
Bai	✓	α
Ez	β	✓

Esangura estatistikoa: α

Potentzia: $1 - \beta$

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Partaideen aukeraketa

Partaide kopurua

α : 0,05 eta β : 20%

$$N \geq 15,68 \frac{(CV)^2}{D^2} \longrightarrow N \geq 15,68 \frac{(CV)^2}{0.20^2}$$

$$N \geq 392(CV)^2$$

CV (%)	N
15	≥ 9 (12)
20	≥ 16
25	≥ 24
30	≥ 35
35	≥ 48
40	≥ 63

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu

Tratamenduen administrazioa

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu

Dosi anitza:

Dosi bakarra vs dosi anitza

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Laginketa denborak

Laginketa fasea

- Lagin kopurua
- Noiz:
 - T_{\max} , C_{\max} : ez lehenengo datua eliminazio fasean laginak: 3-4
- Iraupena: $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty} > 0,80$

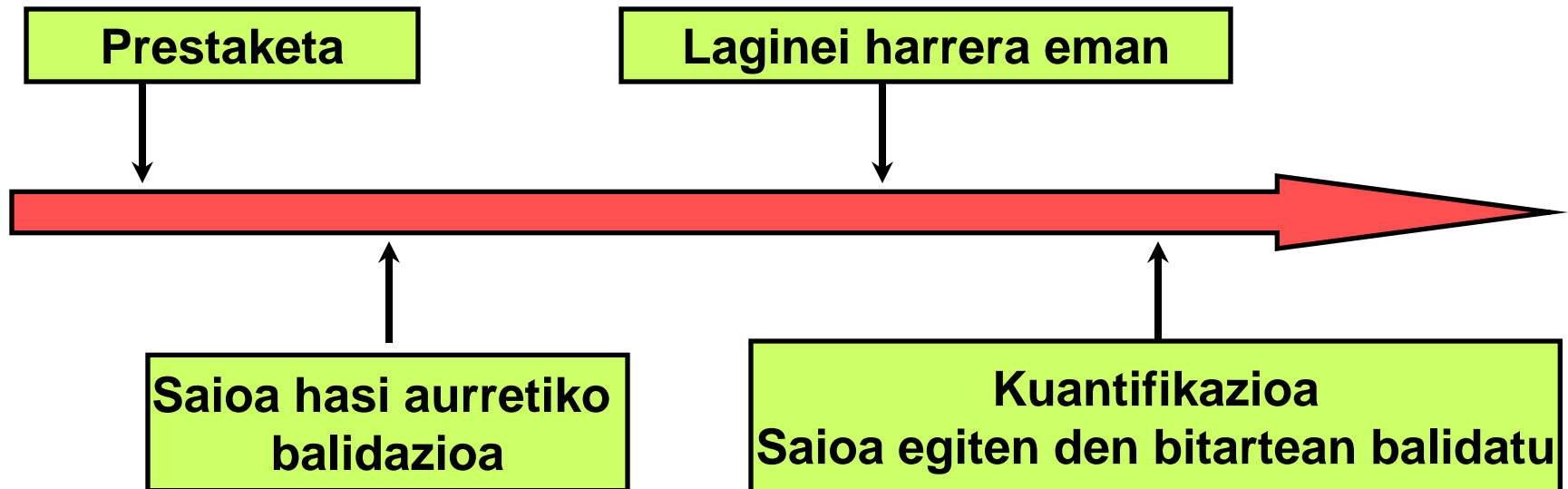
Eliminazio erdibizitza handia bada,
72 h arte laginak hartu, nahiz eta ez bete $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty} > 0,80$

Garbiketa fasea

- Iraupena: $> 5 t_{1/2}$

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Metodo analitikoa

- ★ Teknika analitikoa prestatu
- ★ Teknika analitikoa balidatu
- ★ Laginei harrera eman
- ★ Laginak kuantifikatu



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Metodo analitikoa

Metodologia analitikoa

1. Teknika analitikoaren deskribapena
2. Balidazioa:
 - a) Selektibitatea
 - b) Matrize eragina
 - c) *Carry over* (arrastea)
 - d) Linealtasuna
 - e) Doitasuna
 - f) Zehaztasuna
 - g) Kuantifikazio mugak
 - h) Egonkortasuna
3. Analisia
 - a) Balidazioa saioa egiten den bitartean
 - b) Berrazterketa boluntarioen % 20

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Parametroen konparaketa

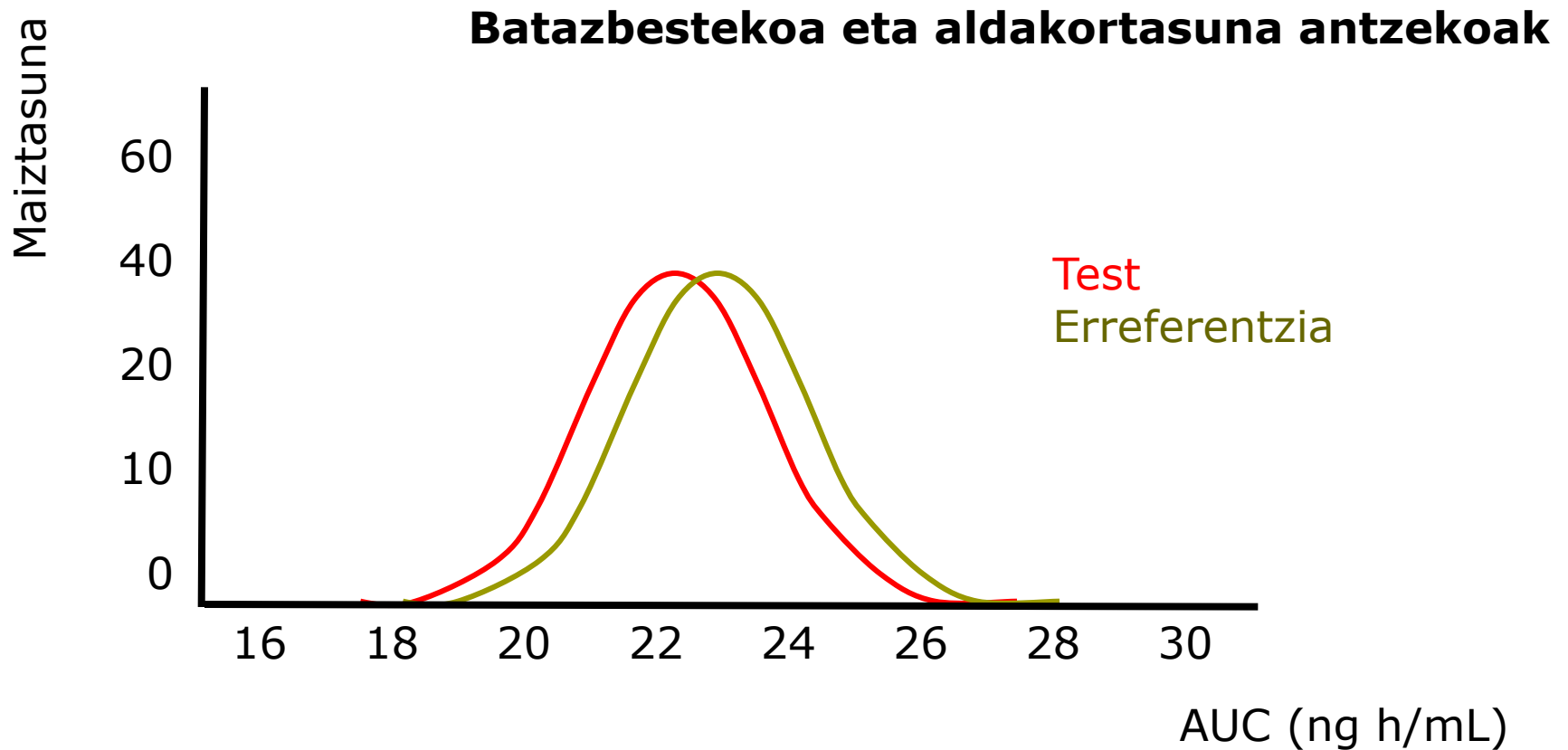
Dosi bakarrean egindako saioa

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

Dosi anitza

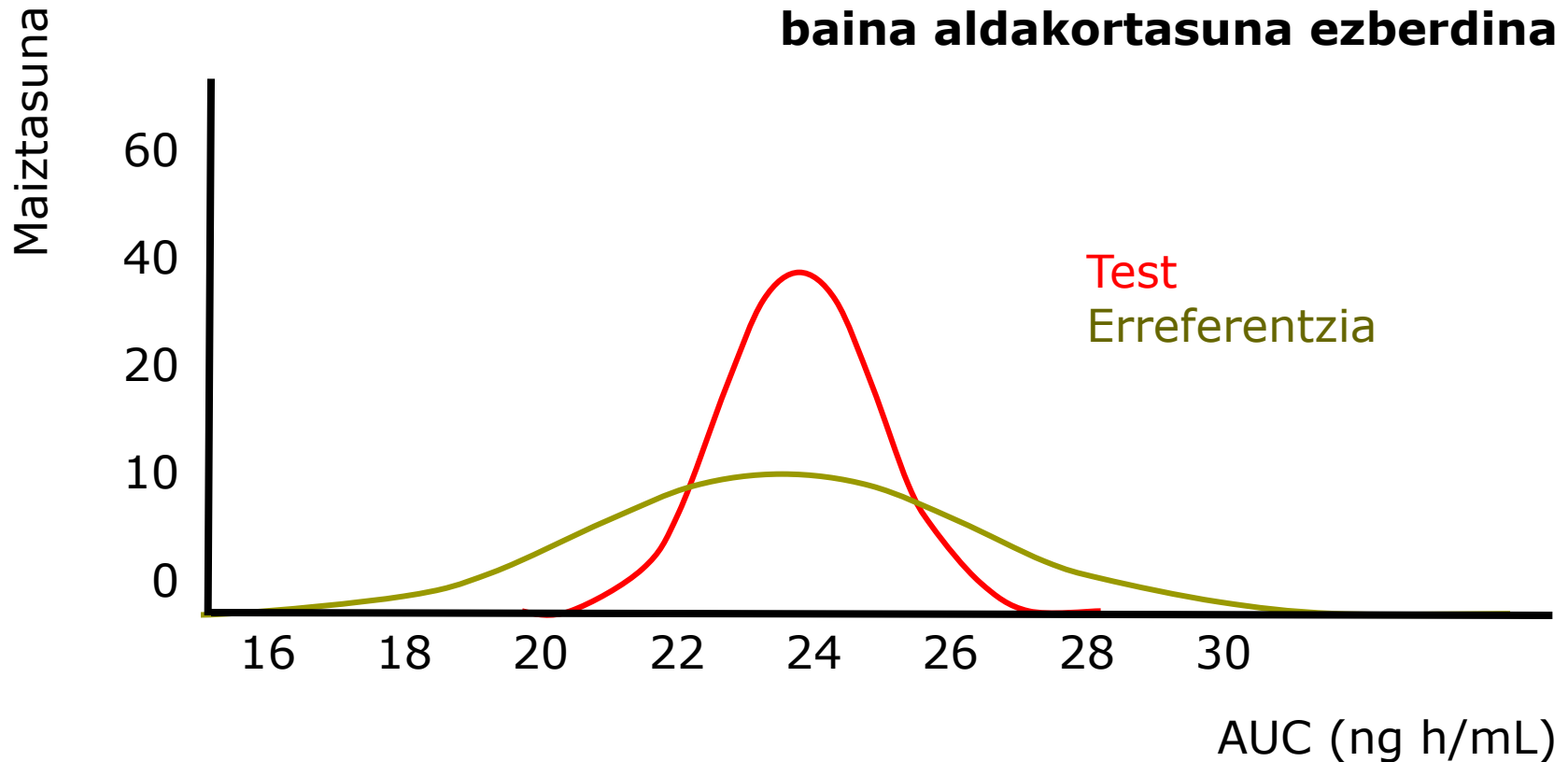
- AUC_z
- $C_{max,ss}$

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estatistikoa



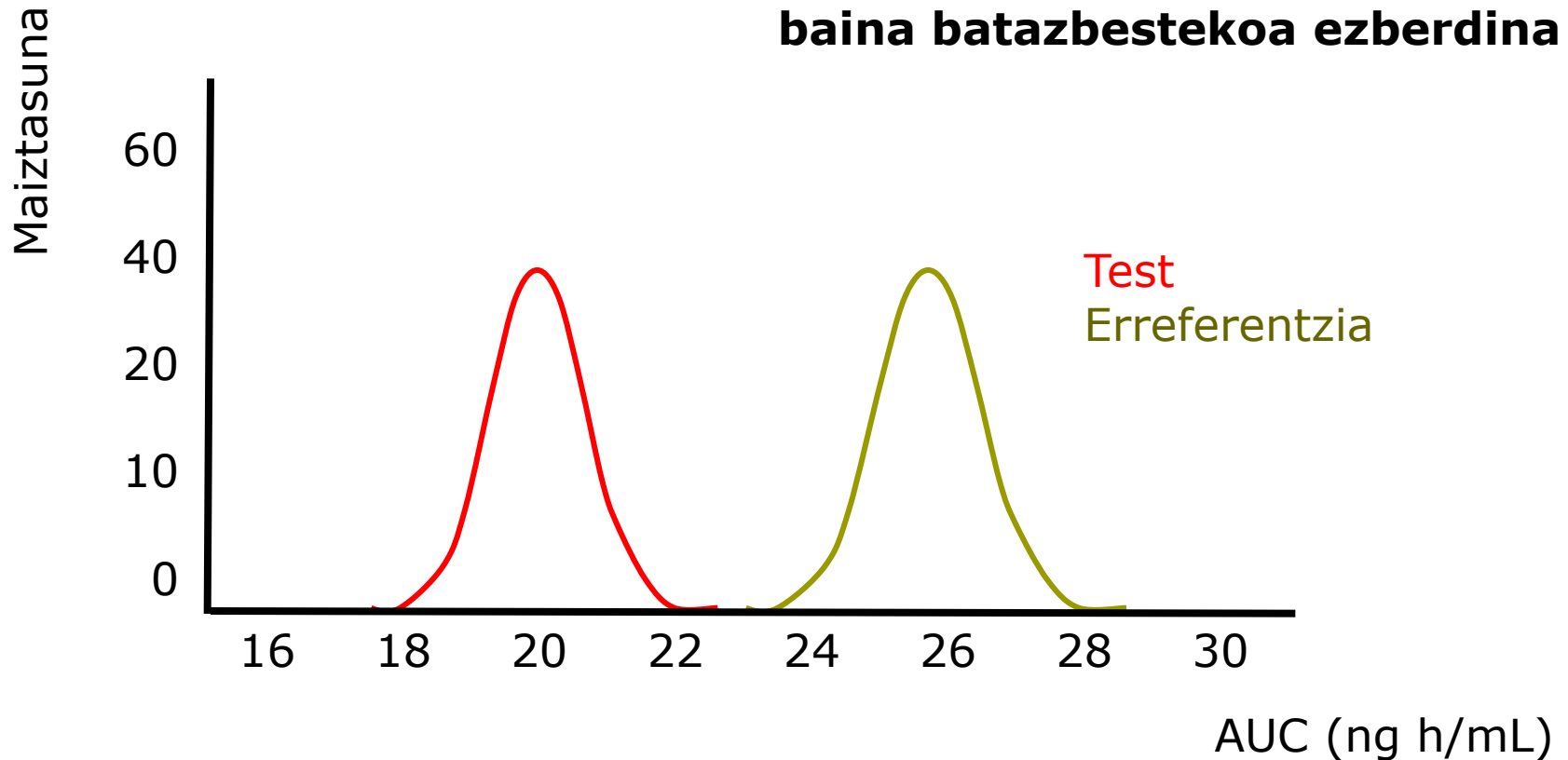
Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estatistikoa

Batazbestekoa antzekoa baina aldakortasuna ezberdina



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estatistikoa

**Aldakortasuna antzekoa
baina batazbestekoa ezberdina**



Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estatistikoa

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

Biobaliokidetasun saioen metodologia. Tratamendu estatistikoa

BARIANTZA ANALISIA (ANOVA)

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

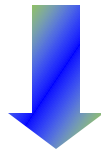
Baldintza hauek betetzen ez badira:
Log-transformazioa

Bariantza analisia neurketa errepikatuentzat (ANOVA)

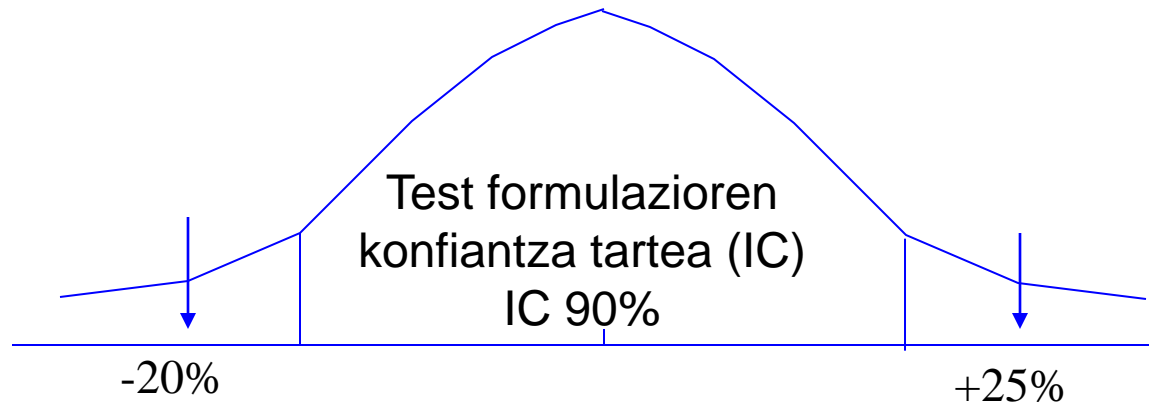
- ✓ Biobaliokidetasuna erabakitzeko arau bezala ez erabili.
- ✓ Aldakortasun iturriak aztertzen ditu (gizabanakoak, formulazioak, sekuentziak, tarteak eta hondar-aldakortasuna):
 - ❑ Sekuentzia (taldea edo ordena)
 - ❑ Tarte (edo fasea)
 - ❑ Gizabanakoak
 - ❑ Tratamendua (edo formulazioa)
 - ❑ Hondar-aldakortasuna (ausazko errorea gehi identifikatu ezin direnak, besteak beste: metodo analitikoaren aldakortasuna, osagai aktiboarena, e.a.)

Konfiantza tarteak

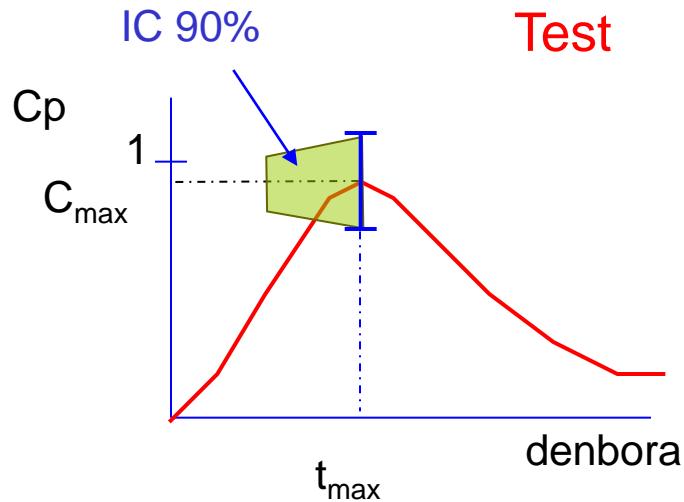
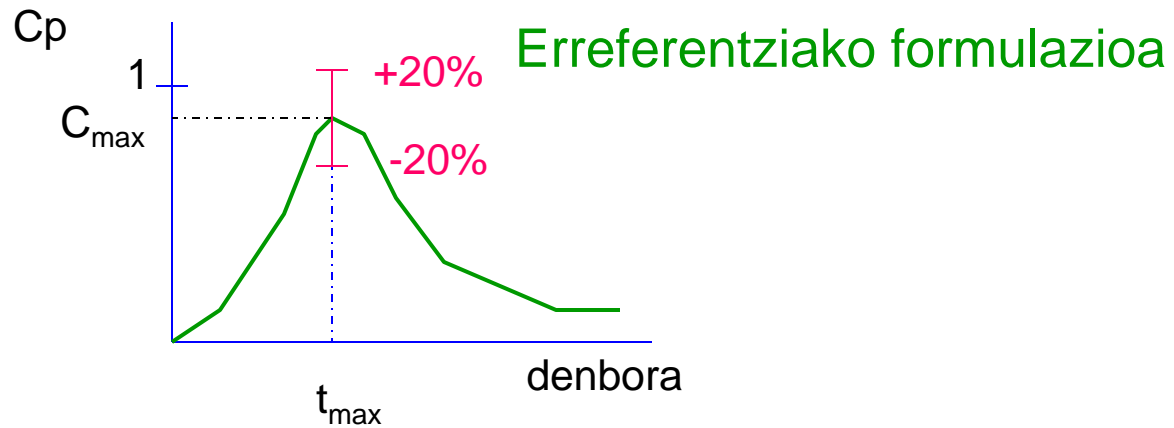
Test/erreferentzia formulazioen %90ko konfiantza tarteak 0.8-1.25 tartean egon behar (log transformatutako datuekin)



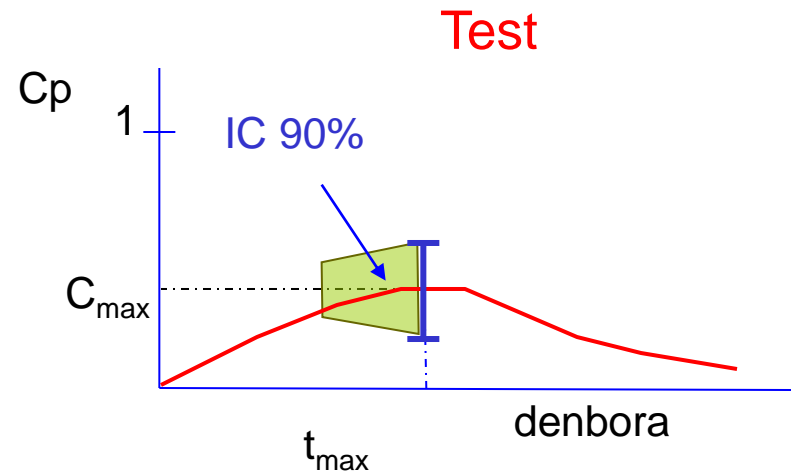
Bi formulazio biobaliokidetzat hartuko dira xurgapen abiadura eta magnitudean dauden ezberdintasunak tarte honetan mugitzen badira: $-20\%/+25\%$



Biobaliokidetasun saioen tratamendu estatistikoa: konfiantza tartean oinarritutako metodoak

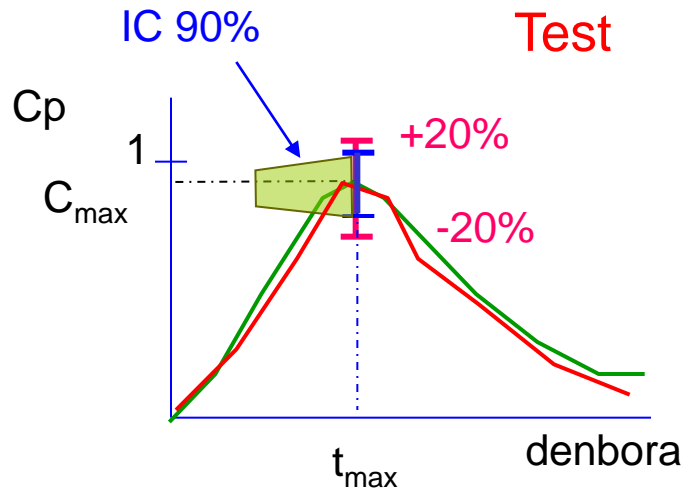
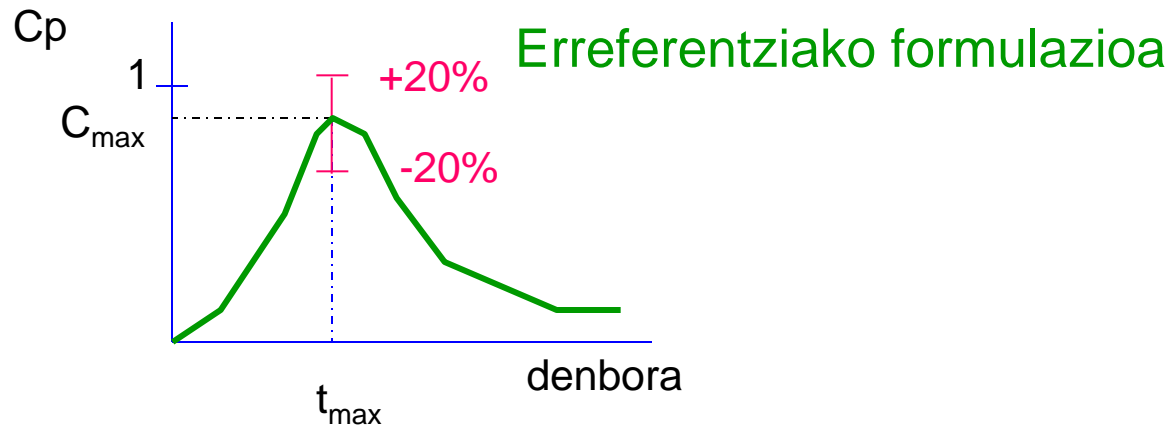


Biobaliokideak?

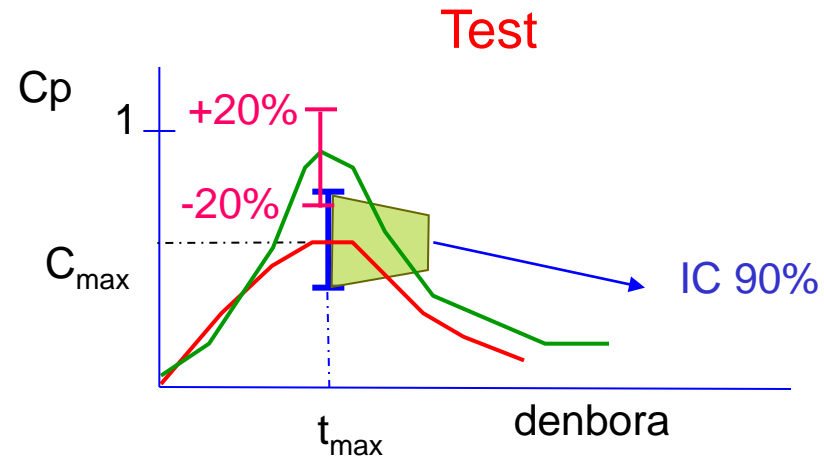


Biobaliokideak?

Biobaliokidetasun saioen tratamendu estatistikoa: konfiantza tartean oinarritutako metodoak



Biobaliokidetasuna



EZ

Biobaliokidetasun saioen tratamendu estatistikoa: konfiantza tartean oinarritutako metodoak

Konfiantza tartea transformatu gabeko datuekin

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

\overline{AUC}_P Test formulazioarekin lortutako batzbestekoa

\overline{AUC}_R Erreferentziako formulazioarekin lortutako batzbestekoa

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

V_r : hondar-bariantza (saioaren aldakortasuna)

n: boluntario kopurua

Onarpen irizpidea $80 < IC < 120$

Konfiantza tartea transformatutako datuekin

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

Onarpen irizpidea $80 < IC < 125$

Adibidea:

Norfloxazino bi formulazioen biobaliokidetasuna

Norfloxazinoren kontzentrazio plasmatikoak (mg/ml) test formulazioa administratu eta gero

Boluntarioa	Denbora (h)													
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4	6	7	8	10	12	24
1	0	357,59	1466,80	1678,29	1148,38	831,26	675,93	485,18	317,94	272,59	226,56	163,33	119,14	36,44
2	0	222,03	891,02	826,18	615,21	516,49	423,56	351,77	241,64	198,23	193,95	129,46	116,53	30,62
3	0	210,35	938,08	1082,13	730,58	658,49	653,01	409,49	291,96	285,08	219,49	151,86	111,20	35,93
4	0	155,00	508,28	808,84	781,63	879,89	695,04	477,02	275,42	251,25	196,91	134,04	90,28	25,83
5	0	712,52	2437,14	2155,60	1584,47	1273,13	1073,34	873,58	607,48	512,54	468,05	322,11	264,13	49,44
6	0	133,47	1050,90	1257,53	1078,43	948,26	820,12	655,02	408,63	321,35	242,74	151,50	99,29	<LQ ¹
7	0	116,15	995,84	749,43	629,55	865,26	1076,10	738,07	419,20	335,23	266,18	196,12	132,80	26,54
8	0	532,64	992,18	1389,10	1159,22	898,83	806,48	558,61	393,04	336,33	264,01	176,60	130,26	29,52
9	0	56,12	464,14	886,25	1284,86	949,12	850,31	626,01	413,32	327,89	278,86	203,50	152,88	28,34
10	0	713,44	719,92	519,90	401,19	289,74	255,16	193,85	143,43	116,10	105,18	82,72	64,11	<LQ ¹
11	0	74,53	393,85	722,58	573,73	434,23	399,00	315,00	222,53	179,99	135,64	103,01	75,31	<LQ ¹
12	0	410,01	924,35	735,32	505,06	393,52	322,75	239,93	160,34	132,02	124,19	74,50	66,57	<LQ ¹
13	0	140,72	423,24	339,15	326,70	325,37	307,93	235,15	139,95	113,33	92,36	67,14	48,28	<LQ ¹
14	0	1156,57	1514,39	1198,91	971,04	770,33	638,69	488,38	351,05	261,70	236,92	178,08	126,06	29,52
15	0	45,27	341,44	1460,55	1561,39	1299,07	1039,41	777,63	535,01	428,83	373,71	306,73	208,18	52,05
16	0	133,60	1359,09	2281,20	1949,24	1480,64	1262,52	879,59	526,95	431,55	346,57	254,84	203,07	39,32
17	0	641,77	823,12	635,33	544,61	586,10	430,48	297,00	174,10	146,48	126,92	84,96	71,21	<LQ ¹
18	0	52,47	331,54	656,40	823,48	1307,69	1300,02	652,79	358,84	299,22	266,90	152,91	141,19	33,86
19	0	1006,76	1322,89	1005,39	675,42	552,39	498,83	300,14	181,78	190,70	142,96	98,63	88,82	<LQ ¹
20	0	445,88	1087,75	1124,36	933,88	900,11	677,12	445,76	261,76	224,68	186,35	142,98	116,66	32,31
21	0	<LQ ¹	155,97	534,83	1176,41	1096,07	957,70	538,65	280,27	226,69	218,10	55,71	96,59	<LQ ¹
22	0	389,02	702,19	1005,39	908,18	761,62	633,47	487,73	283,55	227,68	205,93	138,68	97,85	<LQ ¹
23	0	803,94	625,74	520,52	427,03	352,43	303,17	236,94	172,59	121,84	109,44	128,19	79,27	<LQ ¹
24	0	831,53	1389,74	1165,18	1181,64	1255,39	906,50	640,52	408,14	317,29	287,53	199,34	134,48	<LQ ¹
Batazbestekoa	0	406,15	910,82	1030,77	915,47	817,73	708,61	495,99	315,37	260,77	221,48	154,04	118,09	34,59
D.E.	0	333,94	507,95	492,87	412,58	345,90	307,24	203,79	130,07	105,55	91,22	69,25	50,21	8,20

¹: Kuantifikazio muga baino baxuagoa

Adibidea:

Norfloxazino bi formulazioen biobaliokidetasuna

Norfloxazinoren kontzentrazio plasmaticoak (mg/ml) erreferentziako formulazioa administratu eta gero

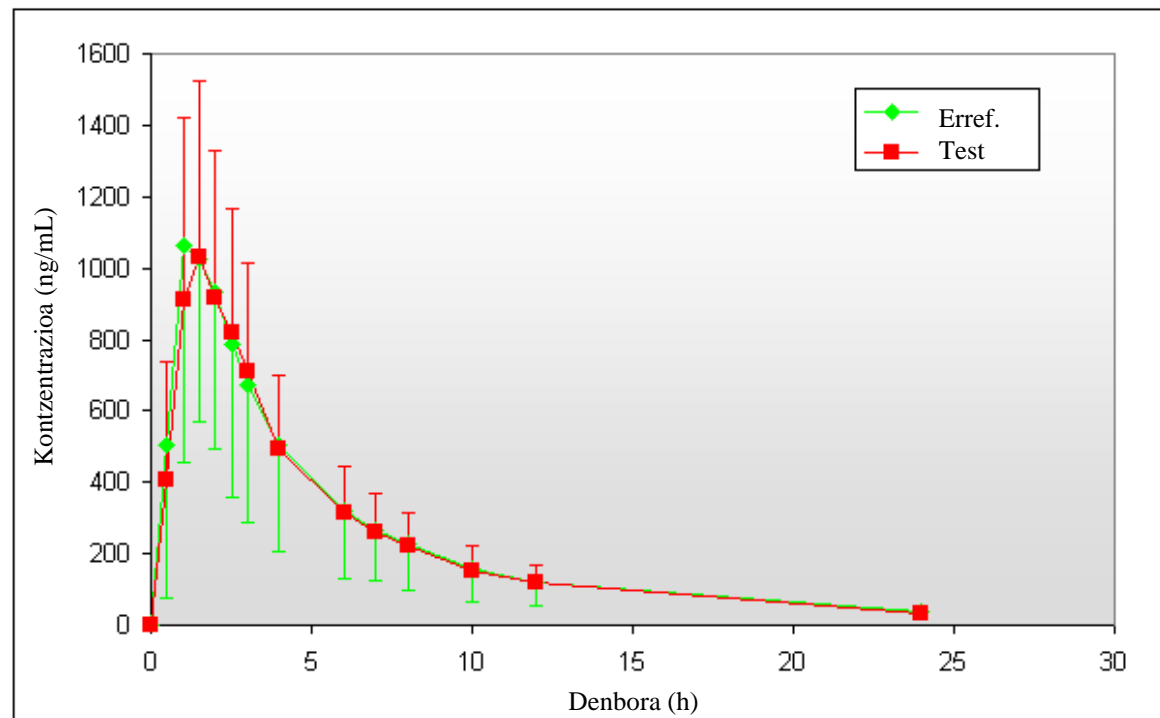
Boluntarioa	Denbora (h)													
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	4	6	7	8	10	12	24
1	0	1340,15	1146,90	1064,00	690,61	527,80	485,26	337,64	205,83	214,49	145,24	117,74	86,69	27,75
2	0	60,86	783,21	945,69	658,77	515,33	503,93	326,63	205,22	181,92	130,91	103,20	86,91	28,67
3	0	717,23	1305,27	1240,36	906,23	735,03	629,68	487,58	307,52	268,89	254,58	175,50	138,67	42,40
4	0	365,61	367,34	327,91	323,40	220,57	186,16	160,40	90,81	68,01	63,17	41,14	32,90	<LQ ¹
5	0	992,99	2349,72	1592,97	1242,71	1017,43	889,43	689,75	477,18	396,25	360,00	239,23	175,48	42,34
6	0	457,10	1756,61	1243,96	1086,33	906,17	797,77	595,40	376,59	375,89	283,82	183,72	105,34	<LQ ¹
7	0	39,03	706,59	1291,37	1585,11	1293,62	1113,62	810,17	488,75	428,02	334,19	220,88	160,88	29,07
8	0	506,57	1343,51	1747,92	1670,25	1272,52	983,35	726,33	441,13	334,50	281,31	191,02	141,16	26,31
9	0	126,66	1078,39	885,35	887,89	678,42	577,19	442,74	297,06	227,48	197,54	132,00	98,08	<LQ ¹
10	0	874,27	1609,98	1311,86	1005,67	791,77	659,43	506,25	353,89	321,40	288,04	198,21	141,16	36,44
11	0	158,05	393,18	548,46	581,21	605,18	489,40	357,97	221,19	191,01	162,26	110,09	87,74	<LQ ¹
12	0	126,63	236,95	222,60	201,68	170,01	148,07	108,36	72,61	58,38	50,05	43,41	28,63	<LQ ¹
13	0	46,96	236,02	518,74	677,46	467,12	407,74	339,19	224,61	186,60	157,92	102,71	76,95	<LQ ¹
14	0	1146,71	1355,96	1158,79	832,38	614,11	505,98	394,43	243,57	194,41	178,66	121,25	85,03	25,60
15	0	<LQ ¹	134,58	774,82	1214,00	1343,69	1574,97	1132,20	656,93	505,07	467,12	386,47	252,07	68,60
16	0	150,70	1321,10	1992,52	1881,50	1913,78	1604,52	1235,06	803,71	621,50	546,39	418,31	285,21	52,32
17	0	612,83	1083,26	703,89	612,04	489,88	434,30	313,23	211,62	175,23	155,07	90,08	94,25	25,68
18	0	661,60	1444,34	937,10	811,85	663,54	432,11	307,77	194,27	171,47	151,91	99,68	83,86	26,06
19	0	1255,26	1563,90	972,96	815,34	604,34	489,73	365,58	230,11	202,49	176,83	140,07	93,30	<LQ ¹
20	0	131,11	318,67	267,18	226,30	209,91	169,20	141,11	94,48	79,33	66,65	46,67	38,01	<LQ ¹
21	0	566,17	1740,16	1516,20	1160,34	931,40	742,20	458,57	268,43	236,63	178,15	124,41	91,26	<LQ ¹
22	0	26,15	311,90	1054,09	1538,68	1516,32	1185,56	998,27	706,29	478,32	405,94	138,52	206,60	33,17
23	0	969,35	1299,42	1009,40	763,59	624,42	512,87	371,32	247,01	178,22	146,44	102,27	73,94	<LQ ¹
24	0	237,27	1672,05	1220,00	989,78	791,63	627,25	487,18	323,02	283,63	246,67	267,70	136,78	<LQ ¹
Batazbestekoa	0	503,01	1064,96	1022,84	931,80	787,67	672,91	503,88	322,58	265,80	226,20	158,10	116,70	35,72
D.E	0	424,59	607,90	452,91	437,18	427,87	387,38	295,13	189,80	142,52	126,16	95,63	63,78	12,89

¹: Kuantifikazio muga baino baxuagoa

Adibidea:

Norfloxazino bi formulazioen biobaliokidetasuna

Norfloxazinoren kontzentrazio plasmaticoak (mg/ml) erreferentziako eta test formulazioak administratu eta gero



Adibidea:

Norfloxazino bi formulazioen biobaliokidetasuna

Norfloxazinoren banakako parametro farmakozinetikoak: test formulazioa

Boluntarioa	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (h ⁻¹)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	AUC _{0-t} (ng h/mL)	AUC _{0-∞} (ng h/mL)	% AUC _{ext}	C_{max}/AUC (h ⁻¹)
1	1,50	1678,29	0,12	5,86	6444,50	6752,51	4,56	0,25
2	1,00	891,02	0,11	6,15	4490,76	4762,65	5,71	0,19
3	1,50	1082,13	0,12	5,90	5263,76	5569,82	5,49	0,19
4	2,50	879,89	0,13	5,28	4818,40	5014,97	3,92	0,18
5	1,00	2437,14	0,14	4,89	11112,41	11460,87	3,04	0,21
6	1,50	1257,53	0,24	2,91	5532,61	5948,87	7,00	0,21
7	3,00	1076,10	0,15	4,62	6436,68	6613,64	2,68	0,16
8	1,50	1389,10	0,14	4,89	6692,81	6901,07	3,02	0,20
9	2,00	1284,86	0,15	4,76	6410,35	6604,81	2,94	0,19
10	1,00	719,92	0,14	5,07	2522,81	2992,12	15,69	0,24
11	1,50	722,58	0,18	3,81	2869,79	3284,17	12,62	0,22
12	1,00	924,35	0,17	4,19	2860,47	3263,23	12,34	0,28
13	1,00	423,24	0,17	3,96	2005,62	2281,51	12,09	0,19
14	1,00	1514,39	0,13	5,21	6576,56	6798,55	3,27	0,22
15	2,00	1561,39	0,13	5,47	8474,79	8885,57	4,62	0,18
16	1,50	2281,20	0,14	4,92	9777,08	10056,32	2,78	0,23
17	1,00	823,12	0,15	4,49	3222,97	3684,70	12,53	0,22
18	2,50	1307,69	0,13	5,39	6275,13	6538,58	4,03	0,20
19	1,00	1322,89	0,15	4,48	4069,65	4644,33	12,37	0,28
20	1,50	1124,36	0,11	6,10	5615,76	5899,98	4,82	0,19
21	2,00	1176,41	0,23	2,98	4229,14	4644,59	8,94	0,25
22	1,50	1005,39	0,18	3,95	4427,01	4983,99	11,18	0,20
23	0,50	803,94	0,12	5,79	2828,15	3490,52	18,98	0,23
24	1,00	1389,74	0,19	3,65	6446,35	7154,48	9,90	0,19
Batazbestekoa	1,5 ¹	1211,53	0,15	4,78	5391,82	5759,66	7,69	0,21
D.E.	(0,50-3,00) ²	464,92	0,03	0,92	2271,62	2230,23	4,75	0,03

¹: mediana; ²: tartea

Adibidea:

Norfloxazino bi formulazioen biobaliokidetasuna

Norfloxazinoren banakako parametro farmakozinetikoak: erreferentziako formulazioa

Boluntarioa	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	λ_z (h ⁻¹)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	AUC _{0-t} (ng h/mL)	AUC _{0-∞} (ng h/mL)	% AUC _{ext}	C_{max}/AUC (h ⁻¹)
1	0,50	1340,15	0,11	6,16	5005,04	5251,62	4,70	0,26
2	1,50	945,69	0,11	6,58	4022,73	4295,07	6,34	0,22
3	1,00	1305,27	0,11	6,30	6343,82	6729,47	5,73	0,19
4	1,00	367,34	0,17	4,14	1596,80	1793,51	10,97	0,20
5	1,00	2349,72	0,13	5,20	8912,49	9230,02	3,44	0,25
6	1,00	1756,61	0,22	3,11	6055,80	6529,08	7,25	0,27
7	2,00	1585,11	0,16	4,44	7913,10	8099,39	2,30	0,20
8	0,50	1747,92	0,19	3,71	8043,57	8184,44	1,72	0,21
9	1,00	1078,39	0,18	3,80	4256,82	4794,56	11,22	0,22
10	1,00	1609,98	0,13	5,43	6938,20	7223,45	3,95	0,22
11	2,50	605,18	0,16	4,35	3121,15	3671,30	14,99	0,16
12	1,00	236,95	0,14	4,86	1110,35	1310,89	15,30	0,18
13	2,00	677,46	0,18	3,80	2830,51	3252,59	12,98	0,21
14	1,00	1355,96	0,12	5,66	5344,17	5553,14	3,76	0,24
15	3,00	1574,97	0,12	5,67	9786,89	10348,01	5,42	0,15
16	1,50	1992,52	0,15	4,66	12479,44	12830,98	2,74	0,16
17	1,00	1083,26	0,11	6,13	4265,78	4492,86	5,05	0,24
18	1,00	1444,34	0,11	6,27	4678,43	4914,26	4,80	0,29
19	1,00	1563,90	0,15	4,73	4707,91	5344,23	11,91	0,29
20	1,00	318,67	0,15	4,47	1367,53	1612,87	15,21	0,20
21	1,00	1740,16	0,19	3,74	5448,22	5940,94	8,29	0,29
22	2,00	1538,68	0,16	4,37	8679,07	8888,38	2,35	0,17
23	1,00	1299,42	0,20	3,40	4321,60	4684,74	7,75	0,28
24	1,00	1672,05	0,12	5,71	5466,92	6594,25	17,10	0,25
Batazbestekoa	1,00 ¹	1299,57	0,15	4,86	5529,01	5898,75	7,72	0,22
D.E.	(0,50-3,00) ²	543,05	0,03	1,03	2772,42	2786,40	4,78	0,04

¹: mediana ; ²: tartea

Adibidea:

Norfloxazino bi formulazioen biobaliokidetasuna

Biobaliokidetasuna zehazteko emaitzak

NORFLOXAZINO N=24	TEST	ERREFER.	RATIO (R) T/E	KONFIDANTZA TARTEA
AUC _(0-t) (ng h/mL), batazbestekoa (D.E.)	5391,82 (2271,62)	5529,01 (2772,42)	0,975	83,8-111,1 %
Ln AUC _(0-t) (ng h/mL), batazbestekoa (D.E.)	8,51 (0,44)	8,47 (0,61)	0,933	85,4-124,8%
AUC _(0-∞) (ng h/mL), batazbestekoa (D.E.)	5759,66 (2230,23)	5898,75 (2786,40)	0,976	85,1-110,2%
Ln AUC _(0-∞) (ng h/mL), batazbestekoa (D.E.)	8,59 (0,39)	8,55 (0,57)	1,005	86,9-123,5%
C _{max} (ng/mL), batazbestekoa (D.E.)	1211,53 (464,92)	1299,57 (543,05)	0,932	81,6-104,9%
Ln C _{max} (ng/mL), batazbestekoa (D.E.)	7,03 (0,38)	7,04 (0,60)	0,955	82,4-119,9%
C _{max} / AUC _(0-∞) (h ⁻¹), batazbestekoa (D.E.)	0,21 (0,03)	0,22 (0,04)	0,955	88,4-102,3%
Ln C _{max} / AUC _(0-∞) (h ⁻¹), batazbestekoa (D.E.)	-1,55 (0,14)	-1,51 (0,20)	1,026	89,5-103,4%
T _{max} (h), mediana (tartea)	1,50 (2,50)	1,00 (2,50)		86,6-134,16%