

Biofarmacotécnica

Planejamento de Estudos de Biodisponibilidade Relativa e Bioequivalência de Medicamentos



Introdução

Resoluções:

- **RDC 16/07**: Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos
- **RDC 17/07**: Regulamento Técnico para Medicamento Similar
- **RE 894/03**: Guia para Elaboração de Protocolo de Estudo de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência
- **RE 895/03**: Guia para Elaboração de Relatório Técnico de Estudo de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência
- **RE 898/03**: Guia para Planejamento e Realização da Etapa Estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência
- **RE 899/03**: Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos
- **RE 1170/06**: Guia para Provas de Biodisponibilidade Relativa / Bioequivalência de Medicamentos



Introdução

Considerações iniciais ao planejar ensaio de bioequivalência:

1. O que deve ser estudado, ou qual é o objetivo de ensaio?
2. Como os dados serão obtidos, ou qual será o desenho empregado?
3. Como os dados serão analisados, ou que métodos estatísticos serão utilizados?



Objetivo do ensaio



No ensaio de bioequivalência pretende-se comparar a biodisponibilidade do produto Teste, administrado por via-extravasacular, à biodisponibilidade do produto Referência, também administrado por via extra-vascular, e determinar bioequivalência em termos de velocidade e extensão da absorção.

Deve-se garantir que qualquer diferença observada entre os produtos é realmente devida aos produtos e não a um ensaio mal planejado ou mal conduzido.

Assim, os fatores que podem afetar a biodisponibilidade devem ser identificados e controlados.

Desenho do ensaio



- É determinado por:
- ↳ questão a ser respondida
 - ↳ natureza do produto Referência e da forma farmacêutica a ser avaliada
 - ↳ disponibilidade de métodos analíticos
 - ↳ análise risco-benefício para os voluntários

Desenho do ensaio



- Segundo FDA (1998), o ensaio deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível:
- ↳ ensaio in vivo em seres humanos com determinação da concentração do fármaco em fluidos biológicos ou ensaio in vivo em animais com correlação
 - ↳ ensaio in vivo em seres humanos com determinação da excreção urinária do fármaco
 - ↳ ensaio in vivo em seres humanos com determinação de efeito farmacológico agudo
 - ↳ ensaio clínico controlado
 - ↳ ensaio in vitro

Ensaio in vivo em seres humanos



Bioequivalence Study of Two Oral Formulations of Cefadroxil in Healthy Volunteers
Eunice Kazue Kano, Valentina Porta, Eunice Emiko Mori Koono, Simone Grigoletto Schramm Cristina Helena dos Reis Serra
Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2008;58(1):42-47

Ensaio in vivo em seres humanos



- 24 voluntários, 12 homens e 12 mulheres
- Administração de dose única correspondente a uma cápsula de 500 mg de cefadroxil
- Coleta de amostras de sangue: 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 6 e 8 horas
- Obtenção de plasma por centrifugação
- Armazenamento do plasma a -20°C

Ensaio in vivo em seres humanos

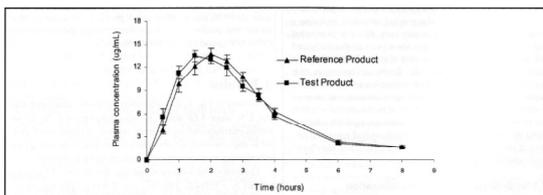


Fig. 2: Mean plasma cefadroxil concentration-time profiles following single oral dose administration of 500 mg cefadroxil of either reference or test product to 24 healthy human volunteers. Bars indicate mean standard error (upper bars for the reference product and lower bars for the test product).

Ensaio in vivo em animais



Suitability of the dog as an animal model for evaluating theophylline absorption and food effects from different formulations

C.S. Cook, C.L. Hauswald, A.Y. Grahn, K. Kowalski, A. Karim, R. Koch, G.L. Schoenhard and J.A. Oppermann

International Journal of Pharmaceutics, 60 (1990) 125-132

Ensaio in vivo em animais



Formulações:

- ⇒ seres humanos: cápsulas contendo 300 mg de teofilina – A, B, C, Theo-24
- ⇒ cachorros: cápsulas contendo 200 mg de teofilina – A, B, C, Theo-24

Ensaio in vivo em animais

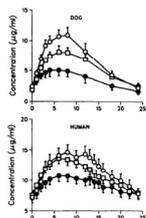


Fig. 2. Mean (±SE) serum concentrations (µg/ml) of theophylline after repetitive daily single-dose administration of three Searle CR formulations to six beagle dogs (200 mg/animal) and 18 subjects (300 mg/subject) under fasting conditions.

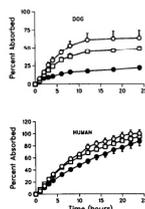


Fig. 3. Mean (±SE) percentages of the dose absorbed after repetitive daily single-dose administration of three Searle CR formulations to six beagle dogs (200 mg/animal) and 18 subjects (300 mg/subject) under fasting conditions.

Ensaio in vivo em animais

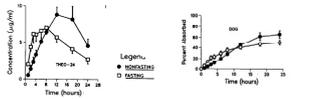


Fig. 4. Mean (± SE) serum concentrations of theophylline after a single oral dose (200 mg) (normal administration of the drug in 10 healthy subjects under fasting conditions and immediately after a high fat breakfast).

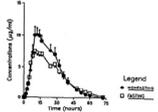


Fig. 5. Mean (± SE) serum concentrations of theophylline after a single oral dose (200 mg) (normal administration of the drug in 10 healthy subjects under fasting conditions and immediately after a high fat breakfast).

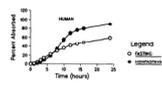


Fig. 6. Mean (± SE) percentage of the drug absorbed after single oral dose administration of the drug as Test (200 mg formulation) in 10 healthy subjects under fasting conditions and immediately after a high fat breakfast.

Desenho do ensaio

Segundo FDA (1998), o ensaio deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível:

- ensaio in vivo em seres humanos com determinação da concentração do fármaco em fluidos biológicos ou ensaio in vivo em animais com correlação
- ensaio in vivo em seres humanos com determinação da excreção urinária do fármaco
- ensaio in vivo em seres humanos com determinação de efeito farmacológico agudo
- ensaio clínico controlado
- ensaio in vitro

Excreção urinária

Determination of bioequivalence of lomefloxacin tablets using urinary excretion data

Shailesh A. Shah*, Ishwarsinh S. Rathod, Shrinivas S. Savale, Dharmesh B. Patel

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis
30 (2002) 1319–1329

Excreção urinária



- ⇒ Estudo piloto com 6 voluntários, homens
- ⇒ Comprimidos T e R contendo 400 mg de lomefloxacinó
- ⇒ Coleta de urina: 0-1; 1-2; 2-3; 3-4; 4-5; 5-6; 6-8; 8-10; 10-12; 12-24; 24-36; 36-48 horas
- ⇒ Determinação do volume de urina e armazenamento de alíquotas de 10 ml a -20°C

Excreção urinária

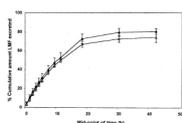


Fig. 1. Average % cumulative lomefloxacin excreted in urine after administration of lomefloxacin 400 mg tablets (A) and 400 mg tablets (B) to six healthy male volunteers. The vertical line indicates 100% of cumulative excretion corresponding to complete excretion.

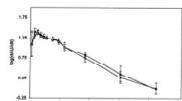


Fig. 2. Average log excretion rate (logarithmic) versus midpoint of time after administration of lomefloxacin 400 mg tablets (A) and 400 mg tablets (B) to six healthy male volunteers. The vertical line indicates 100% of cumulative excretion corresponding to complete excretion.

Desenho do ensaio



Segundo FDA (1998), o ensaio deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível:

- ⇒ ensaio in vivo em seres humanos com determinação da concentração do fármaco em fluidos biológicos ou ensaio in vivo em animais com correlação
- ⇒ ensaio in vivo em seres humanos com determinação da excreção urinária do fármaco
- ⇒ ensaio in vivo em seres humanos com determinação de efeito farmacológico agudo
- ⇒ ensaio clínico controlado
- ⇒ ensaio in vitro

Efeito farmacológico agudo



Prolongation of the PQ interval as a measure of therapeutic inequivalence between two formulations of diltiazem

O.E.Della Paschoa · V.Luckow · D.Trenk · E.Jähnchen
S.R.C.J.Santos
Eur J Clin Pharmacol (1995) 48: 45–49

Efeito farmacológico agudo

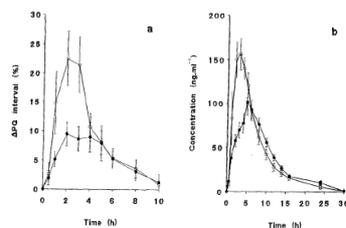


- ↳ 20 voluntários sadios, homens;
- ↳ Formulações T (comprimido) e R (cápsula) de liberação modificada, contendo 180 mg de diltiazem;
- ↳ ECG: 0; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 24 e 30 horas, determinação do intervalo PQ e de ΔPQ (variação percentual em relação ao valor basal)
- ↳ Amostras de sangue (8 vols.): mesmos tempos que ECG, separação do plasma e armazenamento a -20°C.

Efeito farmacológico agudo



Fig. 1a,b Time course of the average (a) ΔPQ interval (n = 20) and (b) plasma concentrations of diltiazem (n = 8) after p.o. administration of a modified-release capsule (○) and a retained-release tablet (●) containing 180 mg diltiazem (mean with SEM). Prolongation of the PQ interval was statistically significant up to 10 h after administration (P < 0.05)



Desenho do ensaio



Segundo FDA (1998), o ensaio deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível:

- ⇒ ensaio in vivo em seres humanos com determinação da concentração do fármaco em fluidos biológicos ou ensaio in vivo em animais com correlação
- ⇒ ensaio in vivo em seres humanos com determinação da excreção urinária do fármaco
- ⇒ ensaio in vivo em seres humanos com determinação de efeito farmacológico agudo
- ⇒ ensaio clínico controlado
- ⇒ ensaio in vitro

Ensaio clínico



Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime
Ekaterini Mostoraki, Argyris Michalopoulos*, Ioannis Kriaras,
Ero Mouchtouri, Mattheos Palagas, Dimitra Karatza, Stefanos Geroulanos
Journal of Infection (2008) 56, 35–39

Ensaio clínico



- ⇒ 618 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca:
- ⇒ 313: cefuroxima referência
- ⇒ 305: cefuroxima genérica
- ⇒ Avaliação da incidência de infecções no período pós-operatório

Ensaio clínico

Table 2 Postoperative infections in the compared groups of patients

Postoperative infections	Patients who received oCFX (n = 313)		Patients who received gCFX (n = 305)		p value
	n	%	n	%	
Surgical site infections	6	1.9	31	10.1	<0.0001
Bacteremia	2	0.6	8	2.6	0.10
Septic shock	0	0	6	2.0	0.04
Total postoperative infections	8	2.5	39	12.8	<0.001

oCFX: original cefuroxime, gCFX: generic cefuroxime.
p < 0.05 statistically significant.

Desenho do ensaio

Segundo FDA (1998), o ensaio deve ser conduzido utilizando-se o método mais exato, preciso e reprodutível:

- ensaio in vivo em seres humanos com determinação da concentração do fármaco em fluidos biológicos ou ensaio in vivo em animais com correlação
- ensaio in vivo em seres humanos com determinação da excreção urinária do fármaco
- ensaio in vivo em seres humanos com determinação de efeito farmacológico agudo
- ensaio clínico controlado
- ensaio in vitro

Desenho do ensaio

A administração dos produtos, em geral, é feita em dose única, mas existem situações em que pode ser interessante a administração em doses múltiplas:

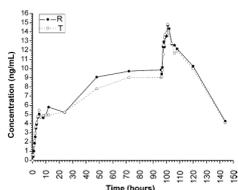
- método analítico pouco sensível
- formas farmacêuticas de liberação modificada
- farmacocinética dose-dependente
- grande variabilidade intra ou inter-individual
- impossibilidade de utilização de voluntários sadios
- impossibilidade de definir com exatidão o valor de kel
- produtos com mesma extensão, mas diferentes velocidades de absorção

Doses múltiplas



Liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry method for determination of indapamide in serum for single/multiple dose bioequivalence studies of sustained release formulations
 Florin Albu^a, Cristina Georgijă^a, Victor David^b, Andrei Medvedovici^{b,*}
 Journal of Chromatography B, 816 (2005) 35–40

Doses múltiplas



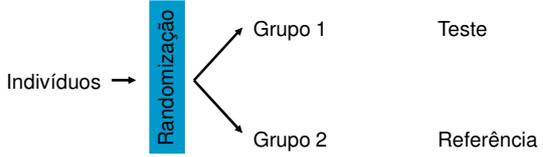
Randomização

Para que as inferências estatísticas sejam válidas, os erros nas observações devem estar distribuídos de forma independente, o que é garantido pela randomização.

- ↳ desenho paralelo: os voluntários são designados de forma aleatória para receber uma das formulações em estudo
- ↳ desenho cruzado: as formulações são randomizadas para cada voluntário

Desenho paralelo

Desenho totalmente aleatório em que cada indivíduo recebe apenas uma das formulações em estudo.



```

    graph LR
      A[Indivíduos] --> B[Randomização]
      B --> C[Grupo 1]
      B --> D[Grupo 2]
      C --- E[Teste]
      D --- F[Referência]
  
```

Desenho paralelo

Neste tipo de desenho não é possível distinguir o que é variabilidade inter-indivíduo e o que é variabilidade intra-indivíduo na variabilidade das observações. A variabilidade intra-indivíduo é importante na determinação da bioequivalência entre formulações.

Conseqüentemente, para o mesmo número de voluntários, o desenho paralelo fornece uma inferência estatística menos precisa que o desenho cruzado.

Desenho cruzado



Desenho aleatório em blocos, em que cada bloco recebe mais de uma formulação em diferentes períodos de tempo. Um bloco pode ser um indivíduo ou conjunto de indivíduos. Blocos diferentes recebem seqüências diferentes de formulações.

O desenho cruzado é denominado cruzado completo quando todas as seqüências contêm todas as formulações.

No desenho cruzado, não é necessário que o número de formulações em cada seqüência seja igual ou maior que o número de formulações a serem avaliadas.

Desenho cruzado



- O desenho cruzado apresenta as seguintes vantagens:
- ⇒ cada indivíduo serve como seu próprio controle, o que permita uma comparação intra-indivíduo entre as formulações
 - ⇒ remove a variabilidade inter-indivíduo da comparação entre as formulações
 - ⇒ permite a obtenção de melhores estimativas para as diferenças entre formulações

“Washout”



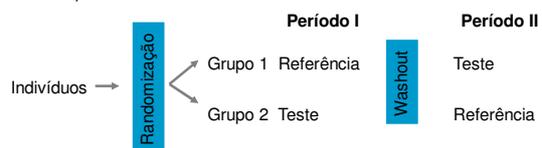
O período de “washout” é definido como o intervalo de tempo entre dois períodos de tratamento, necessário para que o efeito da formulação administrada em um período de tratamento não exerça influência no tratamento seguinte (efeito residual).

O período de “washout” em ensaios de bioequivalência corresponde, geralmente a 7 vezes a meia-vida de eliminação do fármaco .

Desenho cruzado para duas formulações



O desenho mais comum para ensaio de bioequivalência entre duas formulações (Teste – T e Referência – R) é o desenho cruzado de duas seqüências e dois períodos, ou desenho cruzado 2 x 2. Os indivíduos são designados de forma aleatória para uma das seqüências.



Desenho cruzado para duas formulações



- O desenho cruzado 2 x 2 apresenta algumas limitações:
- ⇒ não permite detecção de efeito residual, que aparece junto com o efeito período
 - ⇒ não permite estimativas de variabilidade intra-indivíduo

Desenho cruzado para duas formulações



Para superar as limitações do desenho cruzado 2 x 2 podemos utilizar desenhos cruzados com número de seqüências ou de períodos superior ao número de formulações.

Desenho cruzado para duas formulações



Seqüência	Período	
	I	II
1	T	T
2	R	R
3	R	T
4	T	R

- ⇒ desenho de Balaam
- ⇒ duas seqüências adicionais (1 e 2) em relação ao desenho cruzado 2 x 2
- ⇒ permite estimativa do efeito residual usando as diferenças intra-indivíduo
- ⇒ permite determinação da variabilidade intra-indivíduo

Desenho cruzado para duas formulações



Seqüência	Período		
	I	II	III
1	T	R	R
2	R	T	T

- ⇒ período adicional (III) em relação ao desenho cruzado 2 x 2
- ⇒ permite determinação da variabilidade intra-indivíduo
- ⇒ reduz a variância do efeito residual em 75% em comparação ao desenho de Balaam

Desenho cruzado para duas formulações



Seqüência	Período			
	I	II	III	IV
1	T	T	R	R
2	R	R	T	T
3	T	R	R	T
4	R	T	T	R

- ⇒ períodos I e II equivalem ao desenho de Balaam
- ⇒ permite a maior redução na variância para o efeito residual entre os desenhos descritos

Desenho cruzado para 3 ou + formulações



Seqüência	Período		
	I	II	III
1	R	T1	T2
2	T1	T2	R
3	T2	R	T1
4	R	T2	T1
5	T1	R	T2
6	T2	T1	R

Desenho cruzado para 3 ou + formulações



Seqüência	Período			
1	R	T1	T2	T3
2	T1	R	T3	T2
3	T2	T3	R	T1
4	T3	T2	T1	R
5	R	T3	T1	T2
6	T1	T2	R	T3
7	T2	T1	T3	R
8	T3	R	T2	T1
9	R	T2	T3	T1
10	T1	T3	T2	R
11	T2	R	T1	T2
12	T3	T1	R	T2

Desenho cruzado para 3 ou + formulações



Seqüência	Período			
	I	II	III	IV
1	R	T3	T1	T2
2	T1	R	T2	T3
3	T2	T1	T3	R
4	T3	T2	R	T1

Desenho cruzado para 3 ou + formulações

Seqüência	Período		
	I	II	III
1	T1	T2	T3
2	T2	T3	R
3	T3	R	T1
4	R	T1	T2

Substância a ser quantificada

Na maioria dos ensaios, quantifica-se o fármaco.

Quantifica-se o metabólito nos casos a seguir:

- ↳ quando não é possível quantificar o fármaco (em função da farmacocinética ou de questões analíticas)
- ↳ quando o metabólito for melhor indicador de biodisponibilidade que o fármaco (fármacos que sofrem extenso metabolismo de primeira passagem originando metabólito ativo)

Tamanho da amostra

O número de voluntários no ensaio deve ser suficiente para garantir a obtenção de resultados estatisticamente significativos, mas a utilização de amostras excessivamente grandes não é eticamente recomendável.

O tamanho da amostra depende basicamente da variabilidade dos produtos a serem avaliados.

- ↳ EMEA: mínimo 12 voluntários
- ↳ FDA: mínimo 24 voluntários
- ↳ ANVISA: mínimo 12 voluntários

Seleção dos voluntários



Critérios de inclusão:

- ⇒ voluntários saudáveis
- ⇒ 18 a 50 anos
- ⇒ peso ideal \pm 15 %

Critérios de exclusão:

- ⇒ fumo
- ⇒ bebidas alcoólicas
- ⇒ condições patológicas
- ⇒ medicamentos
- ⇒ AIDS, hepatite
- ⇒ drogas de abuso

Padronização do ensaio



O ensaio deve ser realizado em condições padronizadas, visando à minimização da variabilidade e à eliminação de quaisquer fatores que possam gerar diferença artificial entre os produtos. Estes fatores podem afetar de forma diferente fármacos pertencentes a classes biofarmacêuticas diferentes.

Influência dos alimentos na biodisponibilidade



O efeito dos alimentos na biodisponibilidade oral é extremamente complexo e pode variar para diferentes agentes. Assim, por exemplo, conteúdo calórico, presença de alimentos, alterações no pH do TGI, alterações na velocidade de esvaziamento gástrico podem ou não exercer influência na biodisponibilidade.

Alteração de pH



A presença de alimentos ocasiona elevação do pH gástrico:

- ↳ bases fracas pouco solúveis podem precipitar na presença de alimentos
- ↳ o grau de ionização de ácidos fracos pode aumentar na presença de alimentos, melhorando sua solubilidade e biodisponibilidade

Velocidade de esvaziamento gástrico



O tempo de residência gástrico aumenta com a presença de alimentos:

- ↳ fármacos instáveis em pH ácido podem sofrer degradação quando administrados com refeições
- ↳ fármacos que se dissolvem rapidamente podem ter sua absorção retardada quando administrados com refeições, pela demora em passar para o trato intestinal (classes I e III do SCB)

Velocidade de esvaziamento gástrico



O TGI apresenta atividade motora cíclica, observada em períodos de jejum, com ciclos de 90 a 120 minutos caracterizados por três fases:

- ↳ Fase I: repouso
- ↳ Fase II: contrações intermitentes e irregulares
- ↳ Fase III: breve período de intensas contrações

O aumento do volume de fluidos acelera o esvaziamento gástrico, independente da fase em que o TGI se encontra.

O volume de fluidos assume importância maior para fármacos que se dissolvem rapidamente e cuja passagem para o trato intestinal é limitada pela velocidade de esvaziamento gástrico (classes I e III do SCB).

Influência de nutrientes



Formação de complexos:

- ⇒ bases fracas podem apresentar diminuição da biodisponibilidade na presença de refeições com alto teor de gorduras devido à formação de complexos fármaco-ácido biliar
- ⇒ complexação entre o fármaco e íons presentes nos alimentos

Influência de nutrientes



Arrasto de solvente (solvent drag):

- ⇒ aumento da permeabilidade de compostos hidrofílicos e lipofílicos em função do fluxo de fluidos através das mucosas
- ⇒ é provável que o aumento da absorção de água induzido por uma refeição ocasione aumento da permeabilidade intestinal para moléculas hidrofílicas pequenas (PM de 60 a 5500)

Influência dos alimentos e SCB



- ⇒ Fármacos da classe I: a presença de alimentos não altera extensão da absorção, mas pode diminuir sua velocidade em função de aumento do tempo de esvaziamento gástrico
- ⇒ Fármacos da classe II: fatores que aumentam a dissolução in vivo favorecem sua absorção (refeições com alto teor de gordura que estimulam secreção gástrica e biliar)
- ⇒ Fármacos de classe III: fatores que alterem a permeabilidade afetarão sua absorção (viscosidade da refeição)

Padronização do ensaio

O ensaio deve ser realizado em condições padronizadas, visando à minimização da variabilidade:

- ⦿ administração em jejum ou com alimento
- ⦿ volume padronizado de água
- ⦿ refeições padronizadas
- ⦿ abstenção de outros medicamentos
- ⦿ abstenção de bebidas e alimentos que possam exercer influência nas funções renal, hepática, gastrointestinal e circulatória
- ⦿ esforço físico

Coleta de amostras biológicas

Os ensaios envolvem determinação das curvas de concentração sanguínea:

- ⦿ intervalos adequados para permitir estimativa da concentração sanguínea máxima
- ⦿ período de, no mínimo, 3,5 vezes a meia-vida de eliminação
- ⦿ intervalo entre coletas não deve ser superior à meia-vida de eliminação

Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos geralmente utilizados em ensaios de bioequivalência são:

- ⦿ ASC ou ASC_t
- ⦿ C_{max}
- ⦿ T_{max}

Análise estatística



O objetivo da análise estatística em ensaios de bioequivalência é verificar se a biodisponibilidade do produto teste é suficientemente semelhante à do referência, de forma que estes possam ser considerados bioequivalentes.

Assim, atualmente, consideram-se como mais adequados, os procedimentos baseados na determinação de intervalos de confiança.

Análise estatística



- análise multivariada (ANOVA) para C_{max} , t_{max} e ASC_{0-t} nas escalas original e logarítmica, para avaliação dos efeitos de seqüência, período e produto
- determinação do intervalo de confiança 90 % (I.C. 90 %) para as relações entre C_{max} e ASC_{0-t} dos produtos teste e referência, na escala logarítmica

Análise estatística



Dois produtos são considerados bioequivalentes se os intervalos de confiança 90 % (ou 95 %) para as relações entre os valores de C_{max} e ASC_{0-t} de ambos, calculados com base nas transformações logarítmicas, estiverem entre 80 e 125 %.

$$80\% \leq \frac{C_{maxT}}{C_{maxR}} \leq 125\%$$

$$80\% \leq \frac{ASC_{0-tT}}{ASC_{0-tR}} \leq 125\%$$

Análise estatística

Bioequivalence Study of Two Oral Formulations of Cefadroxil in Healthy Volunteers
 Eunice Kazue Kano, Valentina Porta, Eunice Emiko Mori Koono, Simone Grigoletto Schramm Cristina Helena dos Reis Serra
 Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2008;58(1):42-47

Análise estatística

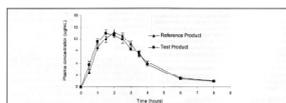


Fig. 1: Mean plasma (±S.D.) concentration-time profiles following single oral dose administration of 500 mg cefadroxil of the test and reference products to 24 healthy volunteers with similar mean (±S.D.) age, sex, weight and body mass index for the test products.

Table 1: Mean pharmacokinetic parameters (± S. D.) after oral administration of 500 mg cefadroxil to 24 healthy volunteers.

Pharmacokinetic parameter	Test product	Reference product
AUC ₀₋₂₄ (µg · h/ml)	52.38 (±11.63)	51.97 (±10.60)
AUC ₀₋₁₂ (µg · h/ml)	48.94 (±10.18)	48.51 (±9.02)
C _{max} (µg/ml)	16.04 (±4.94)	16.01 (±4.02)
t _{max} (h)	1.75 (±0.61)	2.10 (±0.61)
t _{1/2} (h)	1.78 (±0.54)	1.71 (±0.46)

Table 2: Analysis of variance (ANOVA) for the assessment of the product, period and group effects, and 90% confidence intervals (90% CI) for the ratio of C_{max}, AUC₀₋₁₂ and AUC₀₋₂₄ values for the test and reference products, using logarithmic transformed data, after administration of the reference and test product to 24 healthy volunteers. α = 0.05.

Pharmacokinetic parameter	ANOVA (p value)			90% Confidence Interval
	Product	Period	Group	
C _{max}	0.8571	0.1353	0.2753	82.01-107.00
AUC ₀₋₁₂	0.8110	0.8655	0.3847	86.80-104.51
AUC ₀₋₂₄	0.8233	0.9183	0.8233	96.42-104.94

Análise estatística

Determination of bioequivalence of lomefloxacin tablets using urinary excretion data

Shailesh A. Shah*, Ishwarsinh S. Rathod, Shrinivas S. Savale, Dharmesh B. Patel

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis
 30 (2002) 1319-1329
