



## Bioequivalencia Promedio Teniendo en Cuenta el Género de los Sujetos

Nicolás GONZÁLEZ, Pietro FAGIOLINO \*, Marta VÁZQUEZ & Rosa EIRALDI

*Área Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas,  
Facultad de Química, Universidad de la República. CC 1157, 11800 Montevideo, Uruguay*

**RESUMEN.** Los mayores obstáculos para la toma de decisiones en bioequivalencia promedio están referidos al tamaño de la variabilidad residual. Se ha visto que en ella incide mucho las características de los individuos reclutados para el ensayo. El presente trabajo propone una metodología que estudia la varianza residual según el género de los voluntarios y construye intervalos de confianza para el cociente de medias Test / Referencia (T/R), de los parámetros de biodisponibilidad, tanto en hombres como en mujeres. Asimismo se analizan las varianzas totales producidas por los medicamentos T y R, a los efectos de complementar la toma de decisiones. Las anteriores pautas fueron aplicadas a 3 estudios de bioequivalencia llevados a cabo con fármacos sustratos de la isoenzima CYP3A4 (itraconazol, alprazolam, claritromicina), algunos de los cuales son también sustratos del transportador de eflujo P-glicoproteína. Las mujeres presentaron menor exposición a los fármacos sustratos de CYP3A4 que los hombres. Los medicamentos T y R, conteniendo tales fármacos, mostraron biodisponibilidades relativas dependientes del sexo de los voluntarios, principalmente a causa de probables diferencias de disolución, originadas por la diferente fisiología del tracto digestivo que presentan hombres y mujeres. Como conclusión de este trabajo se entiende que la toma de decisiones en bioequivalencia debería tener en cuenta los resultados obtenidos en cada género, para apoyar tanto que T y R sean bioequivalentes como que sean bioinequivalentes.

**SUMMARY.** "Average Bioequivalence Taking into Account the Gender of Subjects." Conclusions on average bioequivalence are mainly impaired because of the study variability. Very often individual characteristics play a major role in determining the size of the trial residual variance. The ANOVA residual variance and the point estimate for the test / reference (T/R) ratio of bioavailability means were analyzed in this paper taking into account the gender of subjects. Total variances issued by each drug product, in each group of volunteers, were also considered in this new proposal. The method was applied to data collected in 3 previous bioequivalence studies carried out with CYP3A4 isoenzyme substrates (itraconazole, alprazolam and clarithromycin), being some of them also P-glycoprotein substrates. Women showed lower plasma drug exposure than men. Test and reference products containing such CYP3A4 substrates displayed relative bioavailabilities mainly dependent on the gender gastrointestinal physiology. Difference in drug dissolution in the gastrointestinal tract seems to be the main reason for some test-reference bioequivalence trends. As a conclusion, drug product performances in men and women should be considered for bioequivalence decision making.

**PALABRAS CLAVE:** Bioequivalencia: género; Sustratos de CYP3A4 y de Pgp; Variabilidad y cociente test / referencia.

**KEY WORDS:** Bioequivalence, CYP3A4 and Pgp substrates; Gender; Variability and T/R point estimate.

\* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia. E-mail: pfagioli@fq.edu.uy