



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Año 2022

DIRECTORA:

Dra. Alicia Mattiazzi

AUTOR:

Damián Ariel Fusaro, Biotecnólogo

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Alejandro Botbol.

CO DIRECTORA DE TESIS:

Lic. Andrea Federico.

2.0. ÍNDICE

2.0. ÍNDICE	2
3.0. OBJETIVO	4
3.1. Objetivo Primario	4
4.0. DISEÑO DEL ESTUDIO	4
4.1. Visión General	4
4.2. Criterios de Inclusión	5
4.3. Criterios de Exclusión	6
4.4. Criterio de Randomización	9
4.5. Requisitos de Estilo de Vida y Pautas de Estudio	9
4.5.1. Comidas y restricciones dietarias	9
4.5.2. Actividad	10
4.5.3. Administración de Dosis	10
4.5.4. Tratamiento (s) concomitante (s)	11
4.5.5. Screening	12
4.5.6. Obtención de muestras	13
4.5.7. Período de lavado	15
4.5.8. Prueba de embarazo	15
4.5.9. Exámenes físicos	16
4.5.10. Presión arterial y frecuencia cardíaca	16
4.5.11. Temperatura	16
4.5.12. Electrocardiograma (ECG)	16
4.5.13. Análisis de plasma de Alprazolam	17
4.5.14. Volumen de sangre	17
5.0 RESUMEN GENERAL	17
5.1 Antecedentes	17
5.2. Marco teórico liposomas	19
5.3. Información General del Estudio	20
5.4. Programa de Muestreo	21
5.5. Procedimiento Analítico	21
5.6. Criterios de Evaluación	21
5.6.1. Farmacocinética	21
5.6.2. Seguridad	21
5.6.3. Resultados	21
6.0. OBJETIVO	22
6.1. Primario	22
7.0. HIPOTESIS	22
8.0. DISEÑO DEL ESTUDIO	22
9.0. TAMAÑO DE LA MUESTRA	23
11.0. MUESTRAS RECOLECTADAS	26

12.0. TRANSPOLACION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS _____	27
13.0. TOMA DE SIGNOS VITALES _____	27
14.0. EVENTOS ADVERSOS _____	28
18.0. TOMA DE MUESTRA DE SANGRE _____	30
19.0. CONCENTRACIONES DE ANALITO EN PLASMA _____	30
20.0. INFORME FARMACOCINÉTICO – ESTADÍSTICO _____	57
20.1. Estadística descriptiva de los datos de las variables demográficas _____	58
20.2. Concentración en el fluido biológico con respecto al tiempo. _____	58
20.3. Tablas de los parámetros farmacocinéticos. _____	62
21.0. IMPACTO DE LAS MUESTRAS FALTANTES _____	66
22.0. ANÁLISIS DE VARIANZA _____	68
23.0. VARIABILIDAD INTRASUJETOS _____	69
24.0. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO _____	70
25.0. INTERVALOS DE CONFIANZA _____	70
26.0. MÉTODOS ESTADÍSTICOS _____	71
27.0. ASPECTOS ÉTICOS: INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DEL SUJETO. _____	71
28.0. CONCLUSIÓN _____	73
ANEXOS _____	76
Anexo 1 _____	76
Anexo 2 _____	78
Anexo 3 _____	79
Anexo 4 _____	80
Anexo 5 _____	81
Anexo 6 _____	85
Anexo 7 _____	86
Anexo 8 _____	88

3.0. OBJETIVO

3.1. Objetivo Primario

Evaluar y comparar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

4.0. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

La tabla de actividades proporciona una descripción general de las visitas y los procedimientos del protocolo (ver Anexo 1, Tabla de actividades y cronograma del estudio).¹

4.1. Visión General

Los participantes fueron asignados al azar a una de las dos secuencias de tratamiento (ver anexo 2, esquema de secuencias). Un total de aproximadamente 28 participantes adultos sanos entre las edades de 18-55 años, inclusive, fueron inscriptos en el estudio para obtener perfiles farmacocinéticos evaluables. Cada secuencia de tratamiento constó de dos períodos de 2 días de duración cada uno, separados por al menos 7 días entre administraciones de dosis.

Los participantes estuvieron confinados desde el período nocturno del día -1 de cada período hasta el período nocturno del día 1 (es decir, desde las 12 horas antes hasta las 14 horas posteriores a la administración de la dosis del producto en investigación el día 1). El intervalo entre los períodos (período de lavado) debe ser de al menos 5 vidas medias de eliminación del ingrediente activo en sangre². Como tal, para alprazolam, el período de lavado del estudio debe ser de al menos 72 horas para asegurar la eliminación completa de los fármacos. En este estudio, el período de lavado fue de 7 días desde la administración de la dosis en el Período 1 hasta la administración de la dosis en el período

¹ Schuirman, D. J. A comparison of the two one sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. 1987, 715:657-680.

² Disposición 3185/99.

2. Los participantes de reemplazo deben recibir la misma secuencia de tratamiento que aquellos que abandonaron una secuencia determinada.

Los participantes fueron examinados dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del producto en investigación. Los participantes fueron admitidos el día -1, al menos 12 horas antes de la dosificación del día 1 en cada período de tratamiento y permanecieron confinados durante aproximadamente 26 horas durante cada período desde el Día -1 (al menos 12 horas antes de la dosificación) hasta que todos los procedimientos del estudio se completaron el Día 1 (aproximadamente 14 horas después de la administración del fármaco del estudio). Una vez dados de alta el día 1, los participantes regresaron a la clínica la mañana del día 2 para la recolección de muestras de sangre PK de 24, 36 y 48 horas y todos los demás procedimientos programados.

Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y después de que se hayan recolectado todas las evaluaciones previas a la dosis, incluida la recolección de la muestra de PK anterior a la dosis / 0 horas, los participantes recibieron el producto en investigación el día 1 aproximadamente a las 7:00 a.m. De acuerdo con las secuencias de tratamiento a las que han sido asignados al azar, los participantes recibieron: i) alprazolam 0.5 mg (Producto de referencia; Tratamiento A) como una dosis oral única o ii) alprazolam 0.5 mg (Producto de prueba; Tratamiento B). No se permitió ningún alimento o bebida líquida durante al menos 4 horas después de la administración de la dosis, excepto el agua comenzando 2 horas después de la administración de la dosis.

El día 1 de cada período, las muestras de PK se recolectaron dentro de los 30 minutos antes de la dosificación y en puntos de tiempo predefinidos hasta 48 horas después de la administración de la dosis en cada período de tratamiento. No hay restricciones de comida o agua el día 2.

4.2. Criterios de Inclusión

Los participantes debieron cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para ser elegibles para la inscripción en el estudio:

- a. Participantes femeninos y / o varones sanos que, en el momento del screening, tengan entre 18 y 55 años, inclusive.

(Saludable se define como ninguna anomalía clínicamente relevante identificada mediante un historial médico detallado, un examen físico completo, signos vitales, ECG de 12 derivaciones y pruebas de laboratorio clínico).

b. Las mujeres en edad fértil deben cumplir al menos 1 de los siguientes criterios:
Estado posmenopáusico alcanzado, definido de la siguiente manera: cese de la menstruación regular durante al menos 12 meses consecutivos sin una causa patológica o fisiológica alternativa, y tener un nivel sérico de hormona estimulante del folículo (FSH) confirmando el estado posmenopáusico;

Haber sido sometido a una histerectomía documentada

Tiene insuficiencia ovárica médicamente confirmada.

Todas las demás mujeres (incluidas las mujeres con ligadura de trompas) se consideran en edad fértil.

- c. Índice de masa corporal (IMC) de 18,5 kg / m² a 24,9 kg / m². El límite superior puede variar hasta 15% para permitir la participación de participantes con un IMC de 18,5 kg / m² a 28,63 kg / m²; y un peso corporal total > 50 kg.
- d. Evidencia de un documento de consentimiento informado fechado y firmado personalmente que indique que el sujeto ha sido informado de todos los aspectos pertinentes del estudio.
- e. Participantes que estén dispuestos y puedan cumplir con todas las visitas programadas, plan de tratamiento, pruebas de laboratorio y otros procedimientos del estudio.

4.3. Criterios de Exclusión

No se incluyeron en el estudio participantes con alguna de las siguientes características / condiciones:

- a. Evidencia o antecedentes de enfermedades hematológicas, renales, endocrinas, pulmonares, gastrointestinales, cardiovasculares, hepáticas, psiquiátricas, neurológicas o alérgicas clínicamente significativas (incluidas las alergias a medicamentos, pero excluidas las alergias estacionales no tratadas, asintomáticas al momento de la dosificación).

- b. Cualquier afección que posiblemente afecta la absorción del medicamento (por ejemplo, gastrectomía).
- c. Positivo para detección de sustancias controladas en orina (metanfetaminas, opiáceos, tetrahidrocanabinoides, anfetaminas, cocaína y benzodiazepinas) o una prueba de alcohol positiva antes de los periodos 1 y 2.
- d. Antecedentes de consumo regular de alcohol que exceda 7 bebidas/ semana para sujetos de sexo femenino o 14 bebidas/ semana para sujetos de sexo masculino (1 bebida = 150 mL de vino o 360 mL de cerveza o 45 mL de licor fuerte) dentro de 6 meses antes de la visita de selección.
- e. Participantes con antecedentes o evidencia actual de estrechamiento gastrointestinal severo.
- f. Antecedentes o resultados positivos actuales para cualquiera de las siguientes pruebas serológicas: antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo de hepatitis B (HBcAb), anticuerpo anti-hepatitis C (Ab del VHC) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2.
- g. Malignidad o antecedentes de malignidad, con la excepción de cáncer de células basales o de células escamosas no metastásico adecuadamente tratado o extirpado de la piel o carcinoma cervical in situ.
- h. Una prueba de drogas en orina positiva.
- i. Prueba positiva de alcohol.
- j. Uso de productos que contienen tabaco o nicotina en exceso del equivalente a 5 cigarrillos por día. Para mascar tabaco, una masticación equivale aproximadamente a 2-3 cigarrillos, por lo que los participantes estarían limitados a 2 o menos masticaciones por día.
- k. Tratamiento con un fármaco en investigación dentro de los 6 meses 14 o 5 semividas anteriores a la primera dosis del producto en investigación (lo que sea más largo).
- l. Detección de presión arterial en decúbito supino ≥ 140 mm Hg (sistólica) o ≥ 90 mm Hg (diastólica), después de al menos 5 minutos de reposo supino. Si la presión arterial (PA) es ≥ 140 mm Hg (sistólica) o ≥ 90 mm Hg (diastólica), la PA debe repetirse 2 veces más y debe usarse el promedio de los 3 valores de PA para determinar la elegibilidad del participante.

- m. ECG de 12 derivaciones en decúbito supino que demuestra un intervalo QT (QTc) corregido > 450 mseg o un intervalo QRS > 120 mseg. Si QTc excede 450 mseg, o QRS excede 120 mseg, el ECG debe repetirse 2 veces más y debe usarse el promedio de los 3 valores QTc o QRS para determinar la elegibilidad del sujeto.
- n. Participante con cualquiera de las siguientes anomalías en las pruebas de laboratorio clínico en el momento de la selección, según lo evaluado por el laboratorio específico del estudio y confirmado por una única prueba repetida, si se considera necesario:

Niveles de Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) nivel $\geq 1.5 \times$ por encima del límite normal (ULN); Nivel de bilirrubina total $\geq 1.5 \times$ ULN;

- o. Mujeres embarazadas; mujeres que amamantan; varones fértiles y mujeres en edad fértil que no deseen o no puedan utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz como se describe en este protocolo desde al menos 14 días antes de la primera dosis del producto en investigación hasta al menos 28 días después de la última dosis de producto en investigación. Una prueba de gonadotropina coriónica humana (β -hCG) positiva para mujeres en edad fértil.
- p. Uso de medicamentos recetados o de venta libre y suplementos dietéticos dentro de los 14 días o 5 semividas (lo que sea mayor) antes de la primera dosis del producto en investigación. Los suplementos de hierbas deben haberse discontinuado al menos 28 días antes de la primera dosis del producto en investigación.
- q. Uso de métodos anticonceptivos hormonales (incluidos anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, dispositivos intrauterinos liberadores de progesterona [DIU], anillo vaginal y métodos anticonceptivos poscoitales) o terapia de reemplazo hormonal dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis de producto en investigación.
- r. Donación de sangre (excluidas las donaciones de plasma) de aproximadamente 500 ml o más en los 3 meses previos a la selección.
- s. Antecedentes de sensibilidad a la heparina o reacciones alérgicas a la heparina, como trombocitopenia inducida por heparina.
- t. Consumo de productos o derivados que contienen chocolate dentro de 10 horas antes de la administración del medicamento del estudio.

- u. No está dispuesto o no puede cumplir con los criterios de la sección Requisitos de estilo de vida de este protocolo.

4.4. Criterio de Randomización

Los participantes fueron asignados al azar al estudio siempre que hayan cumplido con todos los criterios de elegibilidad. La lista de aleatorización se generó mediante un software llamado vWEB BIO, que aleatorizo a los sujetos para cada una de las secuencias de forma automática, y al mismo tiempo, estratificó los géneros de los sujetos en forma equilibrada (medicamento de referencia – medicamento de prueba [RP] o medicamento de prueba – medicamento de referencia [PR]).

4.5. Requisitos de Estilo de Vida y Pautas de Estudio

4.5.1. Comidas y restricciones dietarias

4.5.1.1. Para evaluaciones de laboratorio de detección / seguridad:

Los participantes se abstuvieron de toda comida y bebida (excepto agua) al menos 12 horas antes de la recolección de muestras para pruebas de laboratorio.

El ayuno comenzó después de la cena por la noche del día -1. Los participantes no comieron ni tomaron bebidas (que no sea agua) durante al menos 10 horas antes de recibir el producto en investigación el día 1 (aproximadamente a las 07:00 a.m.) hasta 4 horas después de la administración de la dosis. El agua se puede consumir sin restricciones excepto desde 2 horas antes hasta 2 horas después de la dosificación el día 1 de cada período de tratamiento.

Las bebidas sin cafeína (excepto pomelo o los jugos de frutas cítricas relacionadas con el pomelo) se pueden consumir con las comidas y por la tarde. El almuerzo se proporcionó aproximadamente 4 horas después de la dosis. Se proporciono un refrigerio por la tarde aproximadamente 8 horas después de la dosis.

La cena se proporcionó aproximadamente 12 horas después de la dosis.

No hubo restricciones de alimentos o líquidos el día 2 de cada período de tratamiento.

No se permitió que los participantes coman o beban pomelo o frutas cítricas desde 7 días antes de la primera dosis del producto en investigación hasta la recolección de la muestra de sangre PK final (Período 2, Día 2).

No se permitieron vitaminas, u otros suplementos dietéticos en los 14 días anteriores a la primera dosis del producto en investigación hasta la recolección de la muestra de sangre PK final (período 2, día 2). (Ver Anexo 6 tabla de actividades)

4.5.1.2. Alcohol, cafeína y tabaco

Los participantes se abstuvieron de consumir alcohol durante las 24 horas previas y continuaron absteniéndose de consumir alcohol hasta la recolección de la muestra final de PK de cada período de estudio.

Los participantes se abstuvieron de los productos que contengan cafeína durante las 24 horas anteriores al inicio de la dosificación hasta la obtención de la muestra PK final para ese período.

Los participantes se abstuvieron del uso de productos que contengan tabaco o nicotina durante 24 horas antes de la dosificación y durante el estudio.

4.5.2. Actividad

Los participantes se abstuvieron de hacer ejercicio extenuante (por ejemplo, levantamiento de pesas, entrenamiento con pesas, calistenia y aeróbicos) durante al menos 48 horas antes de cada extracción de sangre para las pruebas de laboratorio clínico. Se permitió caminar a un ritmo normal.

Se requirió que los participantes se abstengan de acostarse durante al menos las primeras 4 horas después de la dosis (excepto cuando sea necesario para medir la presión arterial y la frecuencia del pulso, y para usar el baño)

4.5.3. Administración de Dosis

Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, los participantes recibieron el producto del estudio, alprazolam 0.5 mg, equivalente a 1 comprimido del fármaco de prueba aproximadamente a las 07:00 horas (más o menos 2 horas).

Se administro el producto del estudio durante cada período con agua a temperatura ambiente (sin gas) hasta un volumen total de 200 ml. Los participantes tragaron el producto de estudio entero y no masticaron el producto de estudio antes de tragarlo. Para estandarizar las condiciones en el muestreo farmacocinético, todos los participantes debieron abstenerse de acostarse (excepto cuando sea necesario para medir la presión arterial, la frecuencia del pulso y el ECG), comer y beber bebidas distintas del agua

durante las primeras 4 horas después de la administración. El agua solo se pudo consumir 2 horas después de la administración.

4.5.4. Tratamiento (s) concomitante (s)

Los participantes se abstuvieron de todos los tratamientos concomitantes, excepto el tratamiento de eventos adversos.

El uso de medicamentos recetados o de venta libre y suplementos dietéticos dentro de los 14 días o 5 semividas (lo que sea mayor) antes de la primera dosis del producto en investigación y durante el transcurso del estudio (es decir, hasta completar el seguimiento posterior al tratamiento evaluación) no estuvo permitido. No se permitió el uso de suplementos a base de hierbas dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del producto en investigación y durante el transcurso del estudio. Se pudo permitir el uso limitado de medicamentos de venta libre que no afecten la seguridad del participante o los resultados generales del estudio. Los medicamentos que contienen alprazolam no se usaron dentro de los 7 días anteriores a la primera dosis del producto en investigación hasta después de que se complete la recolección de la muestra PK final (Período 2 Día 2). Se permitió el uso de anticonceptivos hormonales (incluidos anticonceptivos orales y transdérmicos, progesterona inyectable, implantes subdérmicos de progestina, DIU liberadores de progesterona, anillo vaginal y métodos anticonceptivos poscoitales) y terapia de reemplazo hormonal dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio.

No se permitió la vacunación con vacunas vivas o atenuadas dentro de las 6 semanas anteriores a la primera dosis del producto en investigación.

El tratamiento con un fármaco en investigación (que no sean los que se están evaluando en este estudio) no estuvo permitido durante al menos 6 meses (o según lo determine el requisito local) o 5 semividas anteriores a la primera dosis del producto en investigación (lo que sea más largo) y a lo largo del curso del estudio.

Todos los tratamientos concomitantes tomados durante el estudio se registraron con indicación, dosis diaria y fechas de inicio y finalización de la administración. Todos los participantes fueron interrogados sobre el tratamiento concomitante en cada visita a la clínica.

Los tratamientos tomados dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del producto en investigación fueron documentados como tratamiento previo. Los tratamientos

administrados después de la primera dosis del producto en investigación se documentaron como tratamientos concomitantes.

4.5.5. Screening

El screening se conoce como el período de pre-tratamiento, que incluye el análisis clínico y de laboratorio que preceden al Período 1.

Los participantes fueron evaluados dentro de los 28 días previos a la administración del producto en investigación para confirmar que cumplen con los criterios de elegibilidad del sujeto para el estudio. El Investigador Principal (IP) o Sub Investigador (SI) obtuvo el Consentimiento Informado (ICF) de cada participante antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

Se comprobó la siguiente información a través de una entrevista médica, así como a través de la evaluación de las pruebas de seguridad de laboratorio y el electrocardiograma (ECG).

Los siguientes procedimientos se completaron durante la selección:

- Obtención del Consentimiento Informado por escrito.
- Revisión de criterios de inclusión y exclusión.
- Revisión completa del historial médico.
- Historial de medicación completo de todos los medicamentos recetados o sin receta y suplementos dietéticos y herbales tomados dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis planificada.
- Historial de uso de drogas ilegales, alcohol y tabaco.
- Estatura y peso (se debió realizar en la selección para calcular el IMC para determinar la elegibilidad).
- Examen físico completo. El examen físico de selección (completo) puede repetirse el día -1 del período 1 a discreción del investigador.
- Signos vitales (presión arterial en decúbito supino, pulso y temperatura axilar).
- ECG estándar de 12 derivaciones en posición supina.
- Después de un ayuno de al menos 12 horas, se recolectaron muestras de sangre y orina para su detección.
- Evaluaciones de laboratorio que incluyeron:
 - Hematología
 - Química

Análisis de orina

Serología

Solo para mujeres en edad fértil: prueba de embarazo de β -hCG en suero.

- Evaluación de seguridad (signos y síntomas, eventos adversos)
- Revisión de las pautas de estilo de vida, incluida la verificación del cumplimiento de la anticoncepción
- Es importante señalar que los exámenes de laboratorio y todos los demás procedimientos de detección se realizaron después de la firma del ICF y dentro de un plazo de 28 días antes de la administración de la primera dosis del producto en investigación.

4.5.6. Obtención de muestras

Los participantes permanecieron aproximadamente 26 horas desde el día -1 (al menos 12 horas antes de la dosificación el Día 1 de cada período) hasta que los procedimientos se completaran el día 1 (aproximadamente 14 horas después de la administración del fármaco) de cada período. El día -1 en ambos períodos del estudio, se verificó la presión arterial, frecuencia del pulso y temperatura en decúbito supino.

Se respetó la siguiente cronología de eventos, cuando sea posible y según corresponda:

ECG: se obtuvo antes de las mediciones de signos vitales y lo más cerca posible de la hora programada, pero antes de la recolección de muestras de sangre; Presión arterial / pulso / temperatura: obtenga lo más cerca posible de la hora programada, pero antes de la recolección de la muestra de sangre;

Extracción de sangre para muestras de PK (según corresponda): a la hora programada;

Otros procedimientos: todos los demás procedimientos se obtuvieron lo más cerca posible del tiempo programado, pero se pudieron obtener antes o después de la recolección de la muestra de sangre.

Cuando se utiliza un catéter intravenoso para la recolección de muestras de sangre, las evaluaciones de ECG y signos vitales (presión arterial, frecuencia del pulso y temperatura axilar) se recopilaron antes de la inserción del catéter.

Día -1 / línea de base (períodos 1 y 2)

Los participantes ingresaran al menos 12 horas antes de recibir la dosis matutina del producto en investigación en la dosificación del día 1. Se requerirá que los participantes permanezcan durante aproximadamente 14 horas después de la administración de la

primera dosis. Los siguientes procedimientos se completarán después de la admisión y antes de la dosificación el día 1:

Revisión de los criterios de inclusión / exclusión (solo período 1).

Revisar los cambios en el historial médico del sujeto desde la selección (solo en el período 1) (consulta de ingreso realizada por el médico).

Día 1 (períodos 1 y 2)

Los procedimientos realizados el día del estudio (día 1) incluyeron:

- Evaluar los signos y síntomas iniciales antes de administrar la dosis
- Tratamientos anteriores (período 1 solo antes de la dosificación) o concomitantes (cualquier tratamiento después de la dosificación en el período 1).
- Presión arterial en decúbito supino, la frecuencia del pulso y la temperatura axilar (antes de la inserción del catéter intravenoso, según corresponda).
- Catéter intravenoso para la recolección de muestras de sangre.
- Muestra PK antes de la dosis (0 h) dentro de los 30 minutos previos a la administración del producto en investigación.

Después de la dosificación, se completaron los siguientes procedimientos en el siguiente orden:

- Presión arterial en decúbito supino, la frecuencia del pulso y la temperatura axilar a las 1, 2, 4, 8 y 14 horas después de la dosificación el día 1 de cada período de tratamiento. Los signos vitales no programados pueden recopilarse cuando sea necesario.
- Muestras de sangre para el análisis farmacocinético a los siguientes tiempos: pre-dosis (00.00), 0.08, 0.167, 0.34, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas posteriores a la administración de estudio.
- Almuerzo aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis (aproximadamente a las 11:00 a. M.).
- Refrigerio por la tarde aproximadamente 8 horas después de la administración de la dosis (aproximadamente a las 03:00 p.m.)
- Cena aproximadamente 12 horas después de la administración de la dosis (aproximadamente a las 07:00 p.m.).
- Monitoreo de eventos adversos graves y no graves durante el estudio.

- Alta aproximadamente 6 horas después de la administración de la última dosis.

Día 2 (Período 1 y 2)

Los siguientes procedimientos se completaron la mañana del día 2:

- Regresar aproximadamente 24 horas después de la dosificación el día 1.
- Revisar los medicamentos concomitantes.
- Evaluación de los eventos adversos serios y no serios.
- Pautas de estilo de vida, incluido el cumplimiento de la anticoncepción (solo período 1).
- Presión arterial en decúbito supino, la frecuencia del pulso y la temperatura axilar 24 horas después de la administración el día 1.
- Muestras de sangre para el análisis farmacocinético 24 horas después de la administración del día 1.
- Se indico a los participantes que regresen para el período 2 (solo período 1).
- Examen físico abreviado que incluye presión arterial en decúbito supino, temperatura y frecuencia del pulso (solo período 2).
- ECG estándar de 12 derivaciones en decúbito supino (solo período 2).
- Muestras de sangre y orina para pruebas de laboratorio de seguridad después de un ayuno de 12 horas (Período 2 solamente).
- Solo para mujeres en edad fértil, realice una prueba de embarazo de β -hCG en suero (Período 2 solamente).

4.5.7. Período de lavado

Se necesito un lavado mínimo de 72 horas basado en la PK de alprazolam. En este estudio, la administración de la dosis (día 1) en el período 1 y el período 2 estuvo separada por un lavado de al menos 7 días.

4.5.8. Prueba de embarazo

Para las mujeres en edad fértil, se realizó una prueba de embarazo en suero, con una sensibilidad de al menos 25 mUI / ml, en la selección y al final del estudio (Período 2 día 2) para confirmar que la participante no ha quedado embarazada durante el estudio. La prueba de embarazo en orina se realizó el día 1 de cada período de tratamiento. Las pruebas de embarazo en orina deben ser sensibles a al menos 25 mUI / ml.

Se requirió un resultado negativo de la prueba de embarazo antes de que la participante pueda recibir los productos en investigación. Las participantes que han perdido un período menstrual durante el período de tratamiento activo (o cuando se sospecha un posible embarazo), o que muestran un resultado indeterminado o positivo en la prueba de orina, pueden no progresar más en el estudio hasta que se descarte el embarazo utilizando un diagnóstico adicional (por ejemplo, una prueba de embarazo en suero cuantitativa negativa realizada en un laboratorio certificado).

4.5.9. Exámenes físicos

Los exámenes físicos se realizaron por un médico, un asistente médico capacitado o enfermera. El examen físico completo incluyó exámenes de cabeza, oídos, ojos, nariz, boca, piel, corazón y pulmones, ganglios linfáticos, sistemas gastrointestinal, musculoesquelético y neurológico. El examen físico limitado o abreviado se centrará en la apariencia general, los sistemas, respiratorio, cardiovascular y los síntomas informados por el sujeto.

Para medir el peso se usa una báscula con el rango y resolución apropiados y debe ser colocado sobre una superficie plana y estable.

4.5.10. Presión arterial y frecuencia cardíaca

La presión arterial y la frecuencia del pulso se midieron a las horas. Se permitieron tiempos de recolección adicionales o cambios en los tiempos de recolección de la presión arterial y la frecuencia del pulso, según sea necesario, para garantizar la recolección adecuada de datos de seguridad.

4.5.11. Temperatura

Se midió la temperatura axilar. No se permitió comer, beber ni fumar durante los 15 minutos anteriores a la medición.

4.5.12. Electrocardiograma (ECG)

Los ECG de 12 derivaciones se obtuvieron en los momentos especificados.

Todos los ECG programados debieron realizarse después de que el sujeto haya descansado tranquilamente durante al menos 10 minutos en posición supina. Se obtuvo

un único ECG de 12 derivaciones en todos los participantes durante la selección y al final del estudio (período 2, día 2 o visita de finalización anticipada).

4.5.13. Análisis de plasma de Alprazolam

Durante todos los períodos del estudio, las muestras de sangre (7,5 ml cada una) para proporcionar aproximadamente 2 ml de plasma para el análisis de PK se recolectaron en tubos debidamente etiquetados que contienen EDTA en los momentos especificados en el protocolo.

4.5.14. Volumen de sangre

El volumen total de muestras de sangre que se tomó de cada sujeto individual durante el estudio fue de aproximadamente 380 ml, (ver anexo 3, volumen de sangre). Los tiempos reales de muestreo de sangre variaron.

5.0 RESUMEN GENERAL

5.1 Antecedentes

Alprazolam es un análogo triazolo de la clase de 1,4-benzodiazepina de compuestos activos del sistema nervioso central (CNS) y la fórmula molecular es 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina. El nombre alprazolam de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) es 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo [4,3-a][1,4] benzodiazepina.³

La fórmula empírica es C₁₇H₁₃ClN₄ y el peso molecular es 308.76 g/mol. Alprazolam es un polvo cristalino blanco con un punto de fusión de 228 - 228.5 grados Celsius (°C), que es soluble en metanol o etanol, pero el cual no tiene una solubilidad apreciable en agua en pH fisiológico, es un medicamento de clase I en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS).^{4,5}

La administración sublingual es absorbida rápidamente, permitiendo la detección de los niveles plasmáticos de alprazolam a partir de 4 minutos. Alprazolam se absorbe rápidamente después de la administración oral con concentraciones plasmáticas pico entre

³ <https://www.quimica.es/enciclopedia/Alprazolam.html>

⁴ <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a684001.html>

⁵ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alprazolam>

1 y 2 horas. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis administrada; sobre el rango de dosis de 0.5 a 3.0 mg, se observaron niveles pico de 8.0 a 37 nanogramos (ng)/mililitros (ml). La absorción se retrasó en presencia de alimento, pero no disminuyó. Alprazolam y sus metabolitos son rápida y extensamente distribuidos con un volumen de distribución aparente de 1.02 litros (L)/ kilogramo (kg) después de una dosis oral única de 1 mg y 1.20 l/kg después de dosis repetidas. Se une 80 por ciento (%) a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina sérica, se puede administrar con o sin alimentos.⁶ Alprazolam es metabolizado extensamente en humanos, principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), a dos metabolitos principales en el plasma: 4-hidroxi alprazolam y a-hidroxi alprazolam. También se encontró en humanos una benzofenona derivada de alprazolam. Sus vidas medias parecen ser similares a la de alprazolam. Las concentraciones plasmáticas de 4- hidroxi alprazolam y a-hidroxi alprazolam en relación con la concentración de alprazolam inalterado siempre fueron menores de 4%. Las potencias relativas reportadas en los experimentos de unión a receptores de benzodiazepina y en modelos animales de inhibición inducida de convulsiones son 0.20 y 0.66, respectivamente, para 4-hidroxi alprazolam y a-hidroxi alprazolam. Dichas concentraciones bajas y las potencias menores de 4-hidroxi alprazolam y a- hidroxi alprazolam sugieren que es poco probable que contribuyan mucho a los efectos farmacológicos de alprazolam. El metabolito de benzofenona es esencialmente inactivo.⁷ Alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina, 20% de la dosis se excretó inalterado y 80% como metabolitos en la orina y heces. A las 72 horas, se eliminó 94% de una dosis única. Se ha encontrado que la vida media de eliminación en plasma promedio de alprazolam es aproximadamente 11.2 horas (rango: 6.3-26.9 horas) en adultos sanos. Las vidas medias de los metabolitos parecen ser del mismo orden de magnitud que de alprazolam.⁸

Los agentes del CNS de la clase de 1,4-benzodiazepina presumiblemente ejercen sus efectos mediante la unión a receptores específicos en varios sitios dentro del sistema nervioso central. Su mecanismo de acción exacto se desconoce.

⁶ <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a039.htm>

⁷ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alprazolam>

⁸ https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63121/63121_ft.pdf

5.2. Marco teórico liposomas

Los liposomas son vesículas extraordinariamente pequeñas compuestas principalmente por fosfolípidos organizados en bicapas. Estas vesículas contienen una fase acuosa interna y están suspendidas en una fase acuosa externa.⁹

Son vesículas artificiales esféricas formadas por una o varias bicapas lipídicas (fosfolípidos) con un tamaño de 50-500 nm y con una cavidad acuosa central. Su tamaño y características fisicoquímicas le permiten circular, penetrar y difundirse de forma más eficaz que otros sistemas. Son inertes, con aceptables perfiles de toxicidad, antigenicidad y capacidad para proteger al fármaco del medio externo. Se pueden introducir fármacos hidrosolubles en la cavidad acuosa central y no hidrosolubles entre las cadenas fosfolipídicas.

Los liposomas se acumulan en órganos o tejidos, aumentando la eficacia del fármaco. Deben ser biocompatibles y biodegradables, tener un tamaño de partícula nanométrico, elevada capacidad de incorporación del principio activo al nanosistema mediante uniones covalentes, absorción o interacciones hidrofílicas/hidrofóbicas.

Además, deberá proteger a los agentes activos de la degradación, del efecto de primer paso hepático y de procesos hidrolíticos.¹⁰

Algunos fármacos poseen propiedades hidrosolubles que los hacen candidatos para su encapsulación, siendo éste el caso de Alprazolam.

El nanosistema nombrado anteriormente se utiliza para encerrar la droga dentro de la bicapa lipídica y posteriormente se modifica su superficie con ligandos específicos.

Se intenta de esta manera que el producto resultante adquiera las siguientes ventajas (teóricas, a demostrarse en ensayos controlados):

Aumentar el tiempo de permanencia del fármaco en plasma.

Presentar mayor permeabilidad a través de las membranas para mejorar la internalización celular.

Debido a su pequeño tamaño, aumentar su eficacia y especificidad en suspensión.

⁹<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-liposomas-i-conceptos-generales-relacion-13038745>

¹⁰ <https://conductscience.com/liposomes-structure-classification-and-applications/>

Al tener mayor especificidad se espera utilizar menos droga en comparación con el producto original.

Reducir la toxicidad de la terapia convencional por vectorización de transporte.¹¹

(Ver Anexo 7, Metodología de Preparación de Liposomas)

5.3. Información General del Estudio

Se muestra un resumen general de la información y el resultado del estudio.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.		
Generalidades	Periodo 1	Periodo 2
Fecha de Ingreso	25/03/2022	03/04/2022
Fecha de Administración de dosis	26/03/2022	04/04/2022
Fecha Egreso	27/03/2022	05/04/2022
Fecha Ultima muestra	28/03/2022	06/04/2022
Fecha de Análisis de Muestra	Inicio Etapa Analítica	12/04/2022
	Inicio Análisis de Muestra	16/04/2022
	Finaliza Análisis de Muestra	20/04/2022
Fecha de Análisis Estadístico	Análisis de Datos	02/05/2022
Diseño: Estudio de biodisponibilidad relativa cruzado de dos vías, aleatorizado, balanceado, abierto de dos tratamientos, dos secuencias, dos periodos, para demostrar la intercambiabilidad en aproximadamente 28 sujetos adultos sanos de sexo masculino y femenino sin potencial reproducción con edades entre 18 y 55 años (inclusive de ambos), donde los sujetos recibieron el medicamento de prueba o referencia en cada periodo de acuerdo con la lista de aleatorización después de 10 horas de ayuno durante la noche.		
Sujetos: Se dosificaron 27 voluntarios sanos de género masculino y femenino de entre 18 - 55 años inclusive, con un peso de entre 56.9 - 84.30 kg y con un IMC de entre 20.3 - 26.8 kg/m ² de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión del protocolo clínico.		

¹¹ Liposome: classification, preparation, and applications: Abolfazl Akbarzadeh 10.1186/1556-276X-8-102

5.4. Programa de Muestreo

La primera muestra sanguínea fue recolectada posterior a la colocación del catéter en una vena de una extremidad superior previo a la administración del medicamento (muestra / 0.00 horas pre-dosis), en total se tomaron 20 muestras por periodo.

El resto de las muestras sanguíneas fueron recolectadas, posterior a la administración de la dosis a las 0.08, 0.167, 0.34, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas.

5.5. Procedimiento Analítico

Las concentraciones de Alprazolam en plasma fueron cuantificadas usando un método bioanalítico validado (UPLC/MS/MS).

5.6. Criterios de Evaluación

5.6.1. Farmacocinética

Se analizaron los resultados estadísticos para el cociente del promedio (prueba/referencia) de los parámetros farmacocinéticos In-transformados de $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} , y $AUC_{0-\infty}$ con un intervalo de confianza del 90%.

5.6.2. Seguridad

Se realizó un examen médico al ingreso, previo a la administración del medicamento y antes del egreso en cada periodo. Por otra parte, los signos vitales (frecuencia cardiaca, temperatura oral y presión arterial) fueron medidos y registrados al ingreso, previo a la administración del medicamento, a las 01.00, 02.00, 03.00 y 12.00 horas, en el egreso de cada periodo, así como durante las muestras de las 48.00 horas post dosis de ambos periodos y en el momento de la terminación temprana por parte de algún sujeto.

5.6.3. Resultados

Se recibieron los datos de concentración plasmática de los 27 sujetos dosificados en el estudio de alprazolam, de los cuales 26 sujetos concluyeron ambos periodos de la fase clínica (Ver anexo 4 Resumen General). Sujeto 23 retiró su consentimiento informado previo al ingreso al segundo período del estudio. Por lo tanto, de acuerdo con los

criterios para eliminación de datos de los sujetos del análisis estadístico se procedió a determinar los parámetros farmacocinéticos.

6.0. OBJETIVO

6.1. Primario

Evaluar y comparar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

7.0. HIPOTESIS

Las formulaciones liposomales tienen la misma eficacia que los fármacos convencionales de referencia para demostrar bioequivalencia.

Para demostrar la premisa se utilizó un método de dos pruebas unilaterales (Schuirmann)¹² para bioequivalencia e intervalos de confianza de 90% para la proporción de las medias de mínimos cuadrados entre las fórmulas se calcularon para los datos transformados logarítmicamente, $C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} para alprazolam.

El enfoque de las hipótesis para el método Schuirmann de dos pruebas unilaterales es: Hipótesis nula H_{01} : $\mu_{prueba} - \mu_{ref} < 0.8$ H_{02} : $\mu_{prueba} - \mu_{ref} > 1.25$ (no bioequivalente); Hipótesis alternativa H_{a1} : $\mu_{prueba} - \mu_{ref} \geq 0.8$ H_{a2} : $\mu_{prueba} - \mu_{ref} \leq 1.25$ (bioequivalente).¹³

Criterios de las pruebas: para sustentar la bioequivalencia, la hipótesis nula en ambas condiciones será rechazada con un nivel de significación de 5%. Con respecto al intervalo de confianza clásico generado, estará dentro del rango de bioequivalencia de 80.00% - 125.00%.¹⁴

8.0. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de biodisponibilidad comparativo cruzado de dos secuencias, abierto, cruzado, aleatorizado, de dos tratamientos, de dos periodos, para demostrar la intercambiabilidad en aproximadamente 28 sujetos adultos sanos de sexo masculino y femenino sin potencial de reproducción con edades entre 18 y 55 años, inclusive, donde los sujetos recibieron

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3450848/> A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability

¹³ Westlake: Use of confidence intervals in analysis of comparative bioavailability trials

¹⁴ Bioequivalence Studies in Drug Development: Methods and Applications

una dosis única ya sea del medicamento de prueba o del de referencia en cada periodo de acuerdo con el programa de aleatorización después de 10 horas de ayuno durante la noche.¹⁵

9.0. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra de un estudio de biodisponibilidad / bioequivalencia se determina mediante el cálculo de la función de potencia, que se basa, entre otros factores, en una estimación del coeficiente de variación intraindividual (CV_{intra}) obtenido a partir de los datos de la literatura publicada o de nuestras experiencias previas con estos analitos.

Considerando que el coeficiente de variación máximo observado en un sujeto con alprazolam es de 16% para C_{máx}, que la proporción de prueba/referencia es de 92% y que se debe lograr una potencia estadística de al menos 80%, se requirió la inclusión de 24 sujetos en el estudio. Este tamaño de muestra es suficiente para reunir al menos una potencia estadística de 90% para lograr intervalos de confianza de 90% dentro de 80-125%¹⁶. Usando la variabilidad intrasujetos y los resultados históricos de alprazolam, el tamaño de la muestra se estimó con la siguiente ecuación:

$$n \geq 2 \left[t_{1-\alpha, n-2} + t_{1-\beta, n-2} \right]^2 \left[CV / \{ -(\ln \theta_L) - (-\ln \theta) \} \right]^2$$

Donde,

α : Probabilidad de error Tipo I (0.05)

β : Probabilidad de error Tipo II (0.01)

CV: Variabilidad intrasujetos (0.16)

θ : Proporción T/R esperada (0.92)

θ_L : Límite inferior de bioequivalencia (0.8)

Asumiendo el tamaño de muestra mínimo requerido (n) como 12, el tamaño de muestra se estima como sigue:

¹⁵ Bharat Damel et. Al. Bioequivalence of Alprazolam Sublingual Tablet Formulation and Alprazolam Immediate Release Tablet in Healthy Volunteers

¹⁶ Dieter Hauschke, Volker Steinijans and Iris Pigot, Bioequivalence studies in drug development, Methods and Applications, John Wiley, The atrium, Southern gate, West Sussex, England 2007, P 105-117

$$n_i \geq 2[t_{1-0.05,12-2} + t_{1-0.1,12-2}]^2 [0.16/(-\ln(0.8)-\ln(0.92))]^2$$

$$n_i \geq 27$$

Usando el tamaño de muestra estimado de la iteración previa ($n = 27$) a partir de la estimación anterior, el tamaño de muestra se estimó de nuevo como sigue:

$$n_i \geq 2[t_{1-0.05,27-2} + t_{1-0.1,27-2}]^2 [0.16/(-\ln(0.8)-\ln(0.92))]^2$$

$$n_i \geq 24$$

Usando el tamaño de muestra estimado de la iteración previa ($n = 24$) a partir de la estimación anterior, el tamaño de muestra se estimó de nuevo como sigue:

$$n_i \geq 2[t_{1-0.05,24-2} + t_{1-0.1,24-2}]^2 [0.16/(-\ln(0.8)-\ln(0.92))]^2$$

$$n_i \geq 21$$

La convergencia se alcanzó y el tamaño de muestra estimado fue de al menos 24 ($N = 24$) sujetos. Asumiendo abandonos y retiros, se enrolaron 3 sujetos adicionales para tener 27 sujetos, de los cuales, se estimaban 28 sujetos, pero solo se dosificaron 27, de los cuales 26 terminaron ambos periodos del estudio.

Para la determinación del número de participantes necesarios para ejecutar este estudio, se consideraron las siguientes condiciones:

- a. La normalidad entre la diferencia individual del logaritmo natural ($\ln$) transformado, $\ln_{C_{max}}$ y $\ln_{AUC_{last}}$.
- b. Un nivel nominal de significancia del 5,0%.
- c. Un diseño cruzado 2x2.
- d. Un rango de equivalencia del 80% al 125%.
- e. Una potencia de prueba (a priori) igual al 80%.
- f. Un CV_{intra} máximo del 36% a los parámetros farmacocinéticos $\ln_{C_{max}}$ y $\ln_{AUC_{last}}$.
- g. Una proporción de población dentro del 95-105% para los medios de los tratamientos.
- h. Un número de 4 voluntarios para compensar las posibles pérdidas por abandonos / retiros.

Por tanto, los 26 participantes sanos fueron suficientes para que se rechace la hipótesis nula (H0) con una potencia mínima del 80%. Para tener en cuenta la posibilidad de abandonos, se previó la inscripción de 28 participantes. Es importante enfatizar que cualquier diferencia observada a posteriori, refiriéndose a los supuestos enumerados anteriormente, podría afectar directamente el valor de potencia, dando como resultado un ensayo sub o superpotente.

10.0. ASIGNACION DE LOS TRATAMIENTOS

El orden en que los sujetos recibieron el medicamento de prueba y de referencia durante el estudio fue determinado de acuerdo con un programa de aleatorización. Dicha aleatorización se balanceó para los medicamentos de prueba (A) y de referencia (B). Todos los sujetos se dividieron en bloques de igual tamaño de manera que la asignación de secuencias 'AB' y 'BA' fue equilibrada en cada bloque. Cada voluntario fue asignado con un número de sujeto, el cual fue asignado el día del ingreso. Este número fue usado como código de identificación para todos los datos generados de los sujetos durante las etapas clínica, bioanalítica y estadística. Después de un ayuno de 10.00 horas, la administración del medicamento de prueba y de referencia procedió como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la administración de la Dosis

Sujeto	P I	Hora de administración	P II	Hora de administración
1	B	08:30	A	08:30
2	A	08:30	B	08:30
3	A	08:30	B	08:30
4	B	08:30	A	08:30
5	A	08:30	B	08:30
6	B	08:30	A	08:30
7	B	08:34	A	08:34
8	A	08:34	B	08:34
9	A	08:34	B	08:34
10	B	08:34	A	08:34
11	B	08:34	A	08:34
12	A	08:34	B	08:34
13	A	08:38	B	08:38

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

14	B	08:38	A	08:38
15	B	08:38	A	08:38
16	A	08:38	B	08:38
17	A	08:38	B	08:38
18	B	08:38	A	08:38
19	A	08:42	B	08:42
20	B	08:42	A	08:42
21	B	08:42	A	08:42
22	A	08:42	B	08:42
23	B	08:42	N/A	Retiro
24	A	08:42	B	08:42
25	A	08:46	B	08:46
26	B	08:46	A	08:46
27	B	08:46	A	08:46

A= Prueba B= Referencia

11.0. MUESTRAS RECOLECTADAS

La población de concentración de PK se define como todos los participantes aleatorizados y tratados que tienen al menos 1 concentración en al menos 1 período de tratamiento.

La población de análisis de parámetros farmacocinéticos se define como todos los participantes asignados al azar y tratados que han completado ambos períodos de tratamiento. Solo los participantes que completaron el estudio se incluirán en el análisis de farmacocinética.

Un total de 40 muestras sanguíneas (4 mL cada una) que fueron divididas en dos contenedores/alícuotas de 2 mL cada una, fueron recolectadas de cada uno de los sujetos para ambos periodos. Para la recolección de muestras sanguíneas se colocó a los voluntarios un catéter intravenoso en una vena del brazo no dominante del cual se obtuvieron muestras en tubos de 4 mL K₂EDTA. Después de cada toma se mantuvo permeable el catéter con una solución de heparina sódica, purgándolo antes de cada toma de muestra. Las muestras se recolectaron en los siguientes tiempos: pre-dosis (00.00), 0.08, 0.167, 0.34, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas posteriores a la administración del medicamento de estudio.

Las muestras sanguíneas obtenidas se recolectaron en criotubos previamente identificados como alícuota 1 y alícuota 2, número de proyecto, número de periodo y

número de sujeto. La centrifugación se hizo a 3000 revoluciones por minuto (rpm) durante 10 minutos a $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

12.0. TRANSPOLACION DE PARAMETROS FARMACOCINETICOS

Se transpolaron los parámetros de PK plasmática de cada analito para cada sujeto para cada tratamiento a partir de los perfiles de concentración plasmática-tiempo como se muestra en la Tabla 2.

Los tiempos de muestreo PK se utilizarán en la derivación de los parámetros PK.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos

Parámetro	Definición	Método de Determinación
C max	Máxima concentración de plasma	Observado directamente desde los datos
T max	Tiempo hasta alcanzar Cmax	Observado directamente desde los datos como el momento de la primera aparición
AUC last	Área bajo el perfil de tiempo de concentración plasmática desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable (Clast)	Método trapezoidal lineal / logarítmico
AUC inf	Área bajo el perfil de tiempo de concentración plasmática desde el tiempo cero extrapolado al tiempo infinito	$\text{AUClast} + (\text{Clast} * / \text{Kel})$, donde Clast * es la concentración de plasma previsto en el último momento cuantificable estimado a partir del análisis de regresión log-lineal
AUC	Porcentaje de AUCinf obtenido por extrapolación desde el momento de la última concentración cuantificable hasta el infinito	$1 - (\text{AUClast} / \text{AUCinf}) * 100$ El límite típicamente aceptable para AUCextrap% es $\leq 20\%$.
Kel	Constante de velocidad de fase terminal	Constante de velocidad de fase terminal calculada por una regresión lineal de la curva logarítmica lineal concentración-tiempo. En la regresión solo se utilizarán los puntos de datos que se juzguen para describir la disminución logarítmica lineal terminal.
t	Vida media terminal	$\text{Loge}(2) / \text{Kel}$

13.0. TOMA DE SIGNOS VITALES

Durante el curso del estudio clínico, se valoraron signos vitales (presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura corporal) al ingreso, antes de la administración del

medicamento, a las 01.00, 02.00, 03.00 y 12.00 horas después de la misma, antes del egreso del estudio clínico, y en el momento de la visita de fin del estudio.

14.0. EVENTOS ADVERSOS

Se reportaron 12 eventos adversos durante la conducción del estudio clínico, de los cuales fueron: 12 somnolencias. La severidad de los eventos fue: 12 leves, respecto a su causalidad: 12 probables. Ver Tabla 3.

La formulación fue bien tolerada, no se presentaron eventos adversos graves y el desenlace de los eventos fue: 12 recuperados sin secuelas.

Tabla 3. Eventos Adversos

Tratamiento	Periodo	N de Sujeto	Genero	Edad
A	1	2	M	20
A	1	3	M	20
B	1	14	F	55
A	1	17	M	25
A	1	24	M	23
A	1	25	M	21
B	1	27	M	24
A	2	7	M	20
B	2	13	M	23
A	2	14	F	55
A	2	15	M	44
A	2	20	F	46

A= Prueba B= Referencia

15.0. RETIRO DE SUJETOS DEL ESTUDIO

Sujeto 23 retira su consentimiento informado previo al ingreso al segundo período del estudio.

16.0. USO DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

En ninguno de los eventos adversos fue requerida la administración de medicamento concomitante.

17.0. ESTADISTICA DEMOGRAFICA

En la Tabla 4 se incluye la estadística descriptiva de los perfiles demográficos de los 27 sujetos participantes en el estudio.

Tabla 4. Estadística Demográfica de todos los sujetos

Sujeto	Género	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	IMC (Kg/m2)
1	Masculino	21	172.0	61.75	20.9
2	Masculino	20	181.9	75.55	22.8
3	Masculino	20	168.5	76.00	26.8
4	Masculino	18	176.8	71.95	23.0
5	Masculino	40	191.0	81.95	22.5
6	Masculino	20	183.8	84.30	25.0
7	Masculino	20	169.2	61.50	21.5
8	Masculino	22	177.0	63.60	20.3
9	Masculino	24	181.0	83.50	25.5
10	Masculino	26	167.0	69.80	25.0
11	Masculino	21	187.0	79.70	22.8
12	Masculino	20	159.2	61.30	24.2
13	Masculino	23	175.2	64.50	21.0
14	Femenino	55	151.0	59.00	25.9
15	Masculino	44	163.0	70.50	26.5
16	Masculino	19	156.5	58.30	23.8
17	Masculino	25	176.0	72.35	23.4
18	Masculino	25	171.5	77.80	26.5
19	Masculino	23	167.5	66.45	23.7
20	Femenino	46	155.0	61.40	25.6
21	Masculino	21	168.5	65.35	23.0
22	Masculino	21	167.3	73.30	26.2
23	Masculino	36	168.6	58.95	20.7
24	Masculino	23	165.3	56.90	20.8
25	Masculino	21	166.5	69.65	25.1
26	Masculino	22	177.5	68.40	21.7
27	Masculino	24	175.5	67.30	21.9
Promedio		26	171.09	68.928	23.55
Desv. Estandar		9.5	9.61	8.081	2.04
Rango		18 - 55	151.0-191.0	56.90 - 84.30	20.3-26.8

En la tabla 4a se incluye la estadística descriptiva de los perfiles demográficos de los sujetos masculinos (25 sujetos masculinos).

Tabla 4a. Estadística descriptiva sujetos masculinos.

	Edad (Años)	Altura (cm)	Peso (kg)	IMC (Kg/m2)
Promedio $\pm$ DE	24 $\pm$ 6.5	172.53 $\pm$ 8.38	69.632 $\pm$ 7.989	23.38 $\pm$ 2.02
Rango	18-44	156.5 -191.0	56.90 - 84.30	20.3-26.8

En la tabla 4b se incluye la estadística descriptiva de los perfiles demográficos de los sujetos femeninos (2 sujetos femeninos).

Tabla 4b. Estadística descriptiva sujetos femeninos.

	Edad (Años)	Altura (cm)	Peso (kg)	IMC (Kg/m2)
Promedio $\pm$ DE	51 $\pm$ 6.4	153.00 $\pm$ 2.83	60.200 $\pm$ 1.697	25.72 $\pm$ 0.23
Rango	46-55	151.0- 155.0	59.00 - 61.40	25.6-25.9

18.0. TOMA DE MUESTRA DE SANGRE

No hubo desvíos significativos (Ver Anexo 5: Toma de muestra)

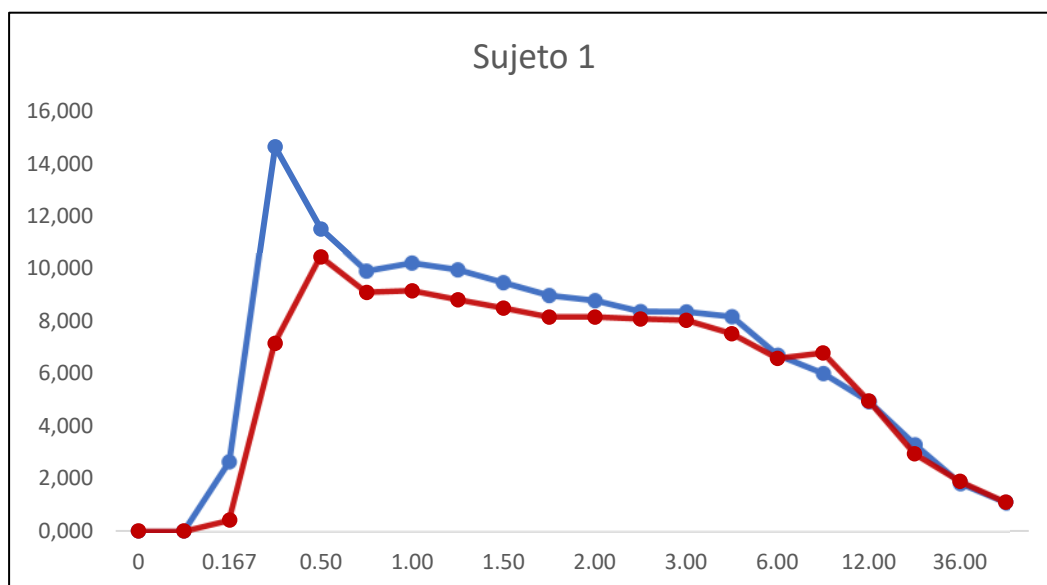
Impacto de la desviación: Esta desviación al protocolo no presenta un impacto en la seguridad de los sujetos de investigación y tampoco presenta impacto en el análisis estadístico o en el resultado del estudio. Comentar sobre las tomas de muestras

19.0. CONCENTRACIONES DE ANALITO EN PLASMA

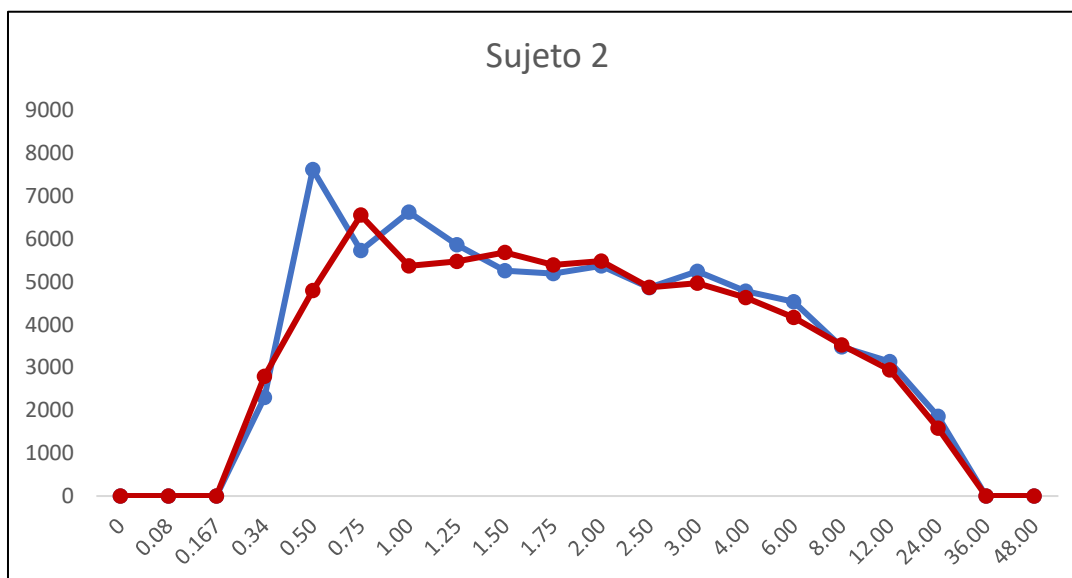
Se muestran los resultados de las concentraciones de droga en plasma de cada sujeto en investigación junto con el grafico a escala aritmética para cada uno. Cada periodo está representado por un color para el Periodo 1 color azul y para el periodo 2 color rojo. La línea vertical representa la concentración de droga en plasma en ng/mL, mientras que el eje horizontal representa el tiempo en el cual se tomó la muestra en horas.

Base de Datos			
Analito	Alprazolam		
Rango de concentración (ng/mL)			
LC	0.103	LS	41.126
Abreviaturas:			
NE	Muestra No entregada		
BLOQ	Menor al límite de cuantificación (De acuerdo con el protocolo)		
LC	Límite de cuantificación		
LS	Límite superior		

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
1	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	2.665	0.418
	0.34	14.654	7.165
	0.50	11.517	10.459
	0.75	9.918	9.098
	1.00	10.222	9.162
	1.25	9.974	8.819
	1.50	9.486	8.505
	1.75	8.997	8.157
	2.00	8.803	8.157
	2.50	8.379	8.085
	3.00	8.372	8.043
	4.00	8.182	7.533
	6.00	6.725	6.587
	8.00	6.025	6.796
	12.00	4.953	4.969
	24.00	3.309	2.950
	36.00	1.833	1.898
	48.00	1.101	1.100

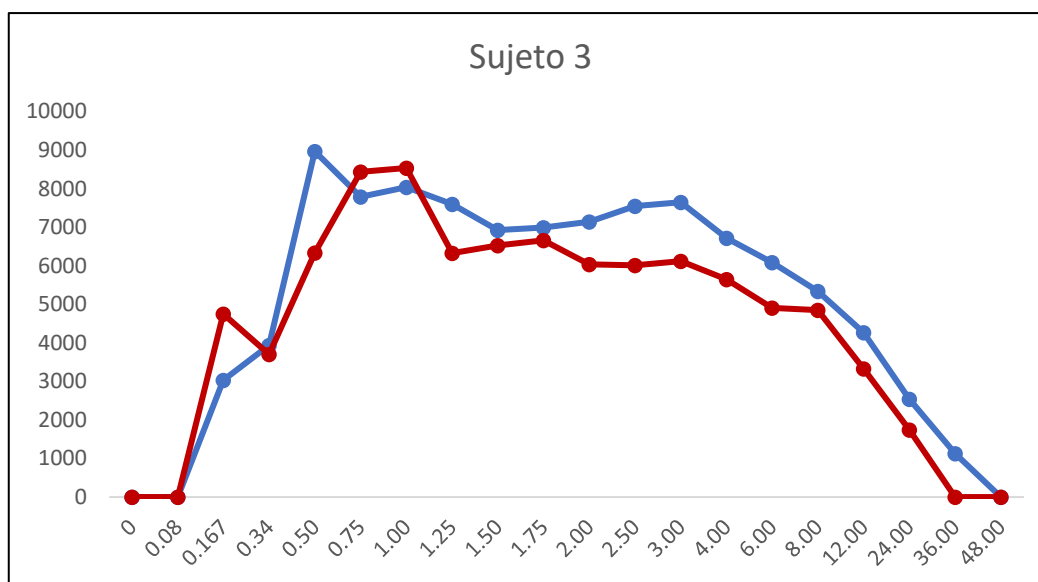


Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
2	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.607	0.824
	0.34	2300	2.794
	0.50	7627	4.799
	0.75	5730	6.559
	1.00	6632	5.375
	1.25	5867	5.481
	1.50	5261	5.686
	1.75	5193	5.396
	2.00	5376	5.483
	2.50	4862	4.871
	3.00	5247	4.966
	4.00	4781	4.630
	6.00	4539	4.170
	8.00	3482	3.523
	12.00	3139	2.946
	24.00	1857	1.582
	36.00	0.996	0.898
	48.00	0.574	0.539



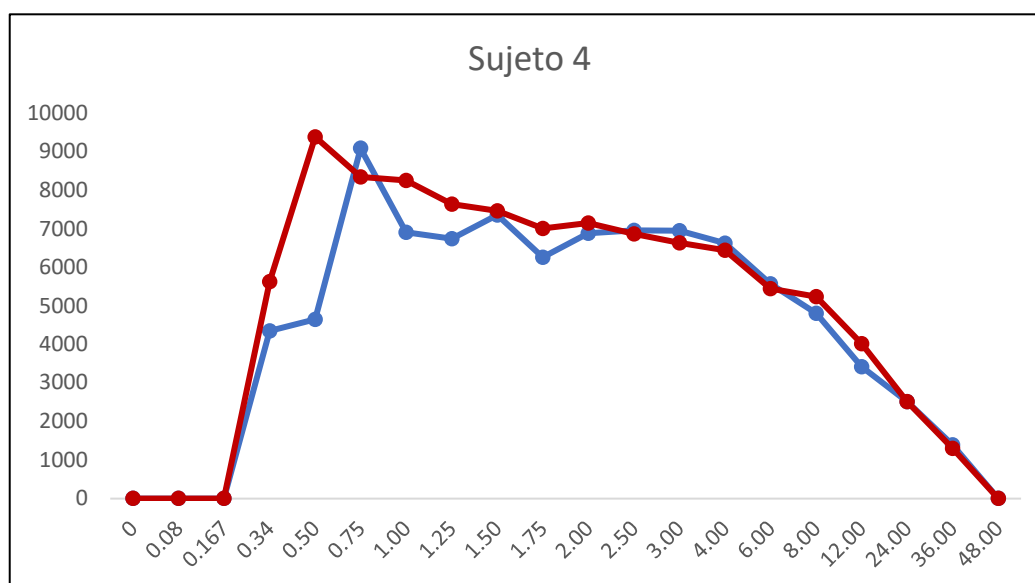
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
3	0	0	0
	0.08	0	0.400
	0.167	3.031	4.752
	0.34	3.937	3.704
	0.50	8.974	6.339
	0.75	7.794	8.439
	1.00	8.039	8.543
	1.25	7.598	6.330
	1.50	6.932	6.533
	1.75	6.997	6.658
	2.00	7.143	6.036
	2.50	7.551	6.016
	3.00	7.652	6.124
	4.00	6.723	5.650
	6.00	6.091	4.905
	8.00	5.338	4.850
	12.00	4.273	3.333
	24.00	2.545	1.743
	36.00	1.128	0.903
	48.00	0.708	0.470



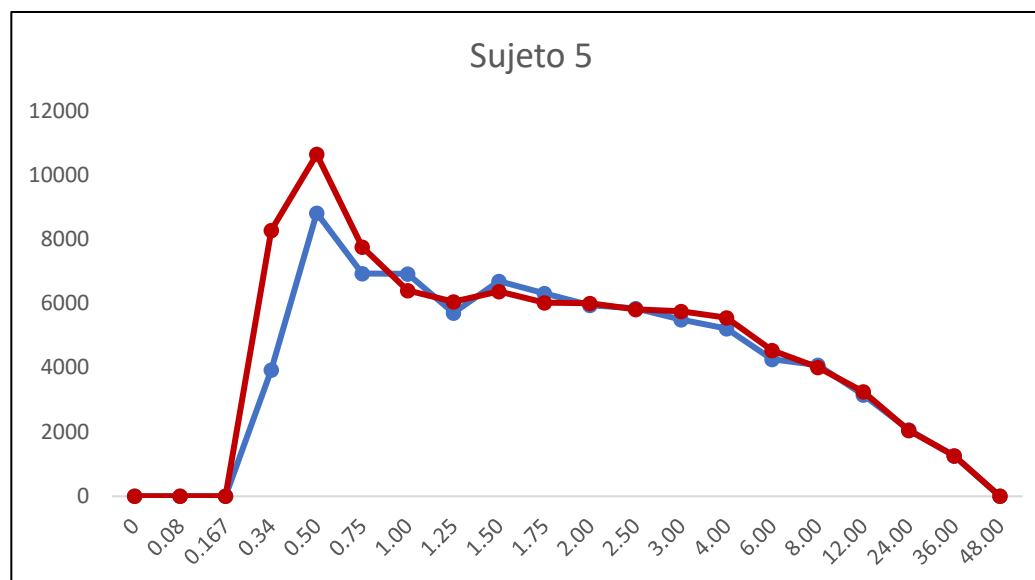
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
4	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.224	0.807
	0.34	4.346	5.626
	0.50	4.647	9.387
	0.75	9.089	8.344
	1.00	6.908	8.257
	1.25	6.743	7.637
	1.50	7.354	7.464
	1.75	6.258	7.008
	2.00	6.881	7.151
	2.50	6.954	6.868
	3.00	6.948	6.632
	4.00	6.624	6.445
	6.00	5.572	5.445
	8.00	4.802	5.240
	12.00	3.414	4.014
	24.00	2.508	2.511
	36.00	1.391	1.295
	48.00	0.922	0.804



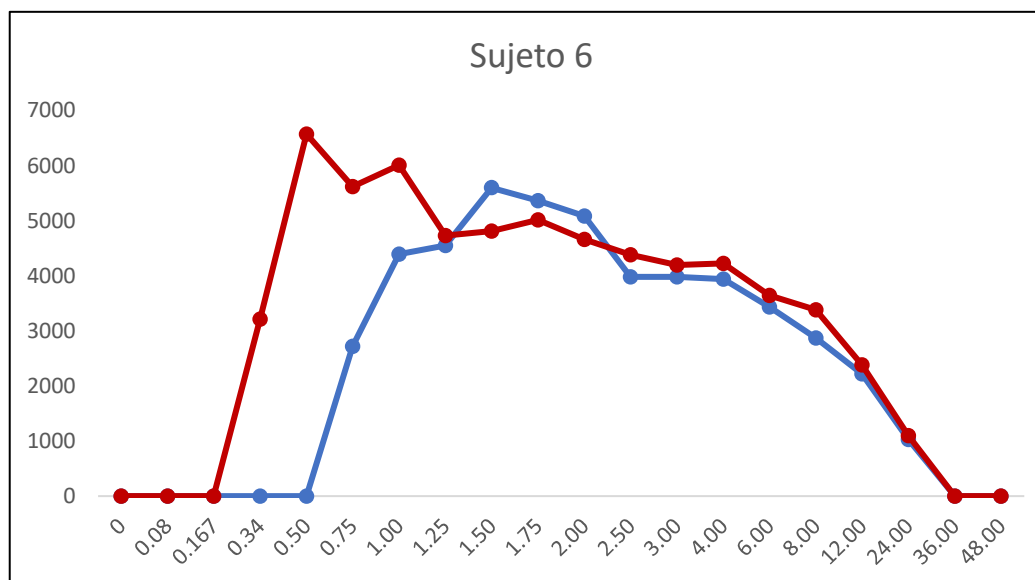
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
5	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.312	0.885
	0.34	3.925	8.277
	0.50	8.817	10.647
	0.75	6.931	7.761
	1.00	6.921	6.398
	1.25	5.704	6.056
	1.50	6.687	6.369
	1.75	6.317	6.021
	2.00	5.948	6.007
	2.50	5.848	5.813
	3.00	5.497	5.749
	4.00	5.213	5.556
	6.00	4.262	4.542
	8.00	4.074	4.008
	12.00	3.156	3.255
	24.00	2.069	2.048
	36.00	1.252	1.256
	48.00	0.639	0.691



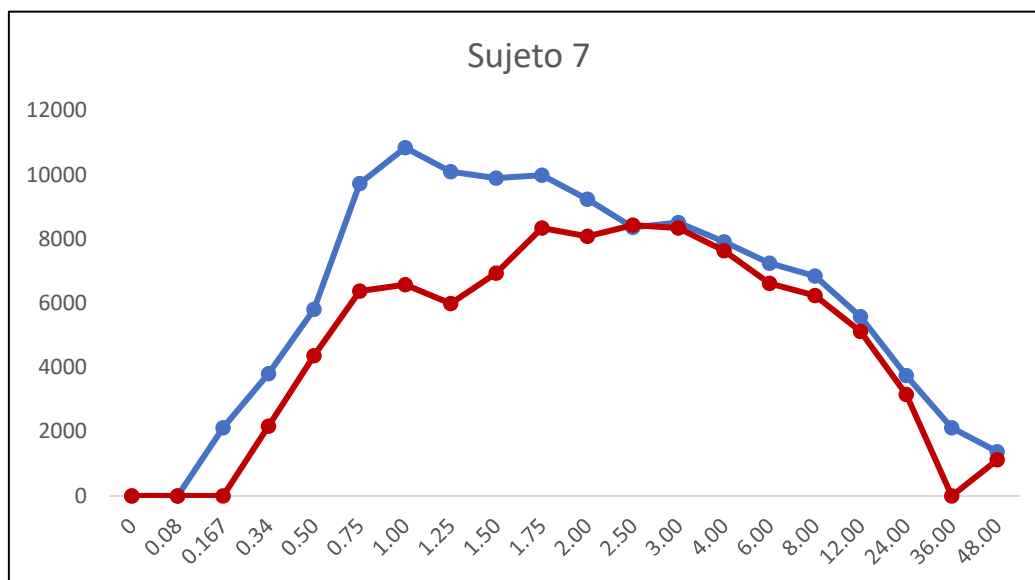
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
6	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.607	0.824
	0.34	0.259	3.216
	0.50	0.674	6.578
	0.75	2.720	5.621
	1.00	4.394	6.012
	1.25	4.553	4.729
	1.50	5.604	4.815
	1.75	5.367	5.018
	2.00	5.089	4.663
	2.50	3.980	4.383
	3.00	3.984	4.194
	4.00	3.941	4.223
	6.00	3.434	3.647
	8.00	2.871	3.383
	12.00	2.217	2.381
	24.00	1.027	1.097
	36.00	0.495	0.592
	48.00	0.249	0.303



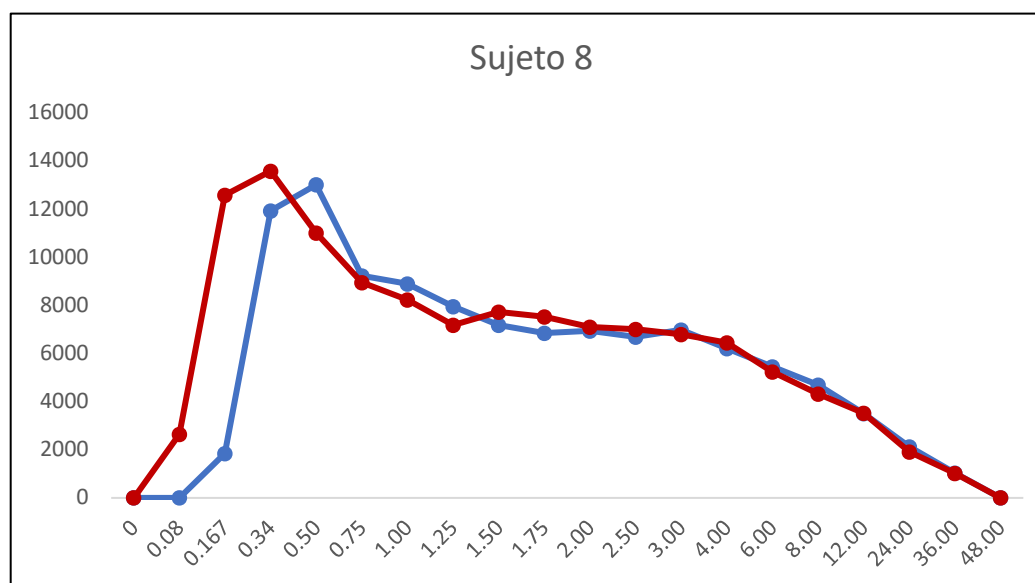
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
7	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	2.117	0.523
	0.34	3.804	2.169
	0.50	5.812	4.360
	0.75	9.727	6.374
	1.00	10.847	6.578
	1.25	10.096	5.992
	1.50	9.894	6.936
	1.75	9.987	8.344
	2.00	9.237	8.077
	2.50	8.362	8.431
	3.00	8.515	8.341
	4.00	7.909	7.637
	6.00	7.240	6.613
	8.00	6.843	6.237
	12.00	5.576	5.119
	24.00	3.748	3.160
	36.00	2.119	NE
	48.00	1.372	1.122



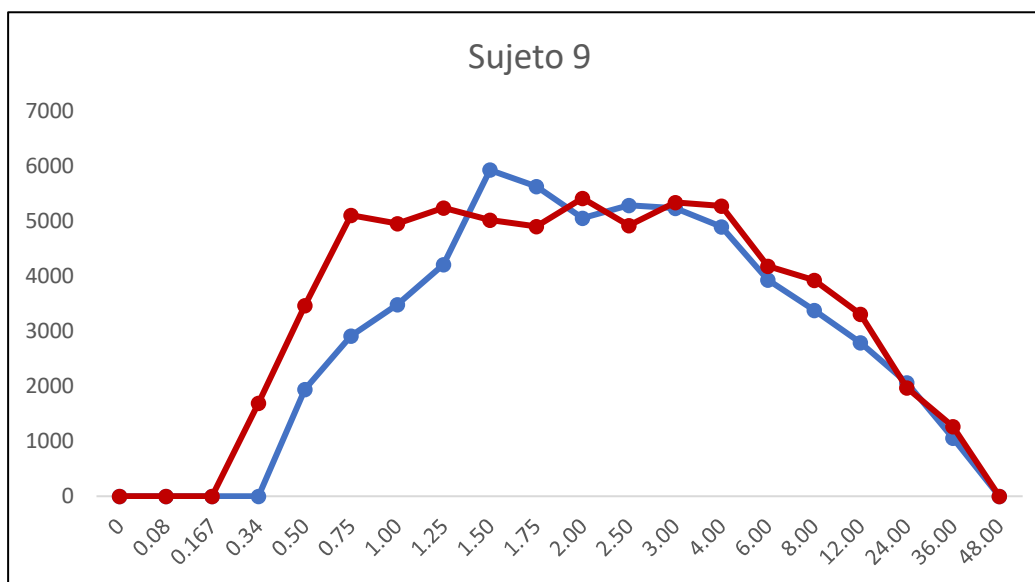
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
8	0	0	0
	0.08	0	2.629
	0.167	1.835	12.559
	0.34	11.914	13.564
	0.50	13.000	10.989
	0.75	9.217	8.930
	1.00	8.885	8.220
	1.25	7.939	7.172
	1.50	7.165	7.711
	1.75	6.834	7.514
	2.00	6.928	7.092
	2.50	6.675	6.990
	3.00	6.965	6.781
	4.00	6.197	6.441
	6.00	5.438	5.222
	8.00	4.687	4.310
	12.00	3.500	3.517
	24.00	2.121	1.905
	36.00	1.025	1.005
	48.00	0.588	0.495



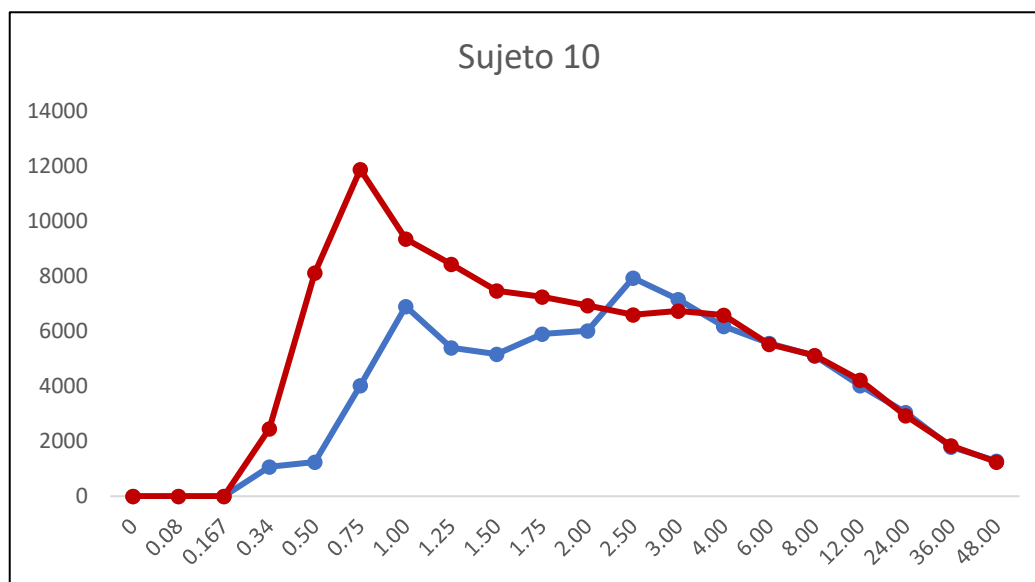
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
9	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.186	0.233
	0.34	0.748	1.694
	0.50	1.939	3.468
	0.75	2.914	5.103
	1.00	3.481	4.956
	1.25	4.207	5.237
	1.50	5.931	5.020
	1.75	5.630	4.902
	2.00	5.053	5.416
	2.50	5.286	4.919
	3.00	5.236	5.339
	4.00	4.898	5.277
	6.00	3.931	4.180
	8.00	3.381	3.923
	12.00	2.788	3.308
	24.00	2.066	1.970
	36.00	1.059	1.266
	48.00	0.640	0.767



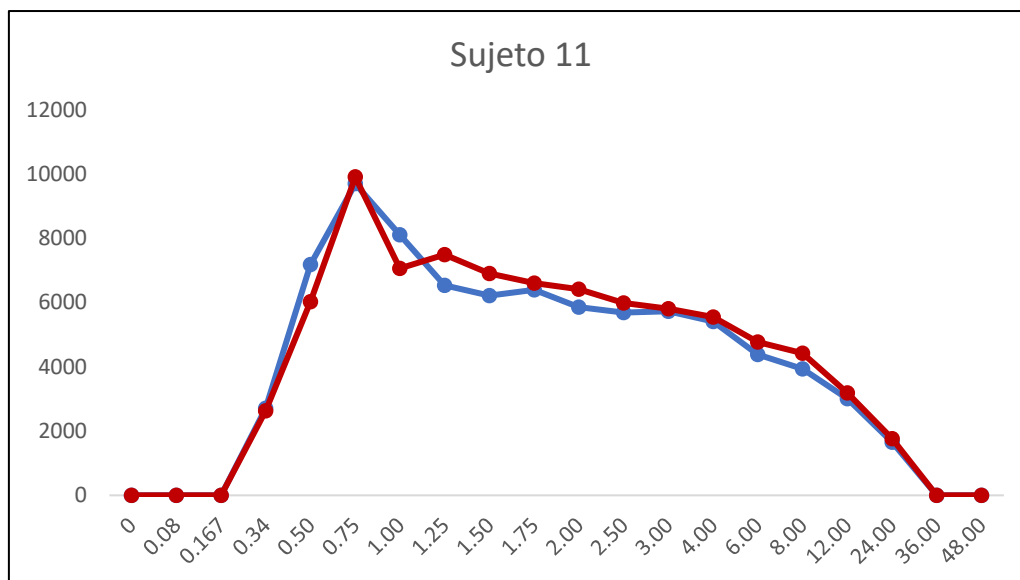
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
10	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.327	0.332
	0.34	1.071	2.449
	0.50	1.238	8.115
	0.75	4.017	11.880
	1.00	6.899	9.356
	1.25	5.399	8.433
	1.50	5.162	7.471
	1.75	5.894	7.245
	2.00	6.010	6.925
	2.50	7.933	6.597
	3.00	7.153	6.735
	4.00	6.180	6.577
	6.00	5.563	5.525
	8.00	5.100	5.111
	12.00	4.023	4.224
	24.00	3.051	2.925
	36.00	1.795	1.832
	48.00	1.277	1.241



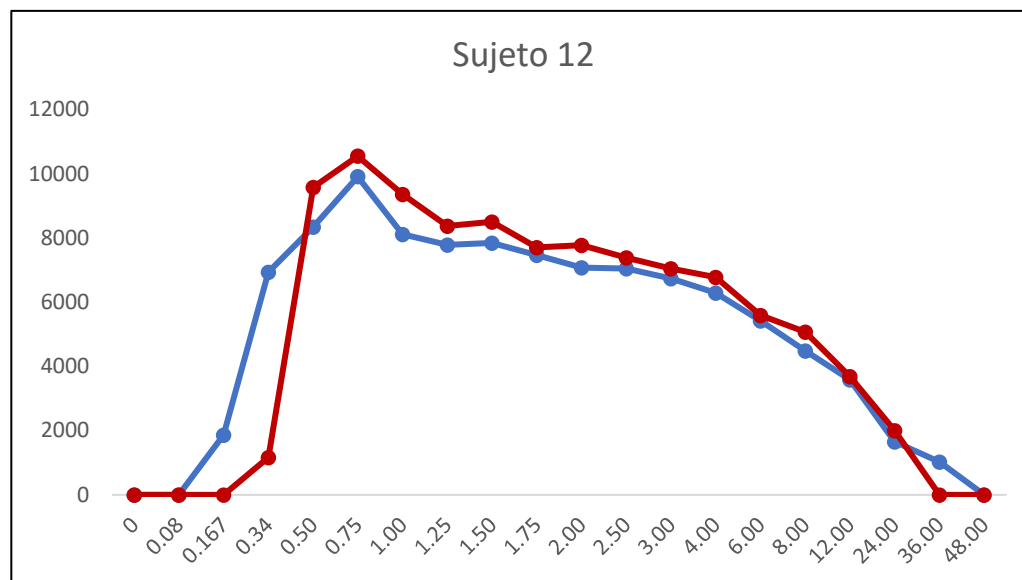
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
11	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.293	0.549
	0.34	2.711	2.625
	0.50	7.180	6.023
	0.75	9.704	9.914
	1.00	8.109	7.060
	1.25	6.539	7.489
	1.50	6.216	6.904
	1.75	6.400	6.603
	2.00	5.854	6.420
	2.50	5.690	5.987
	3.00	5.725	5.812
	4.00	5.413	5.553
	6.00	4.382	4.773
	8.00	3.931	4.423
	12.00	3.002	3.188
	24.00	1.648	1.759
	36.00	0.785	NE
	48.00	NE	0.690



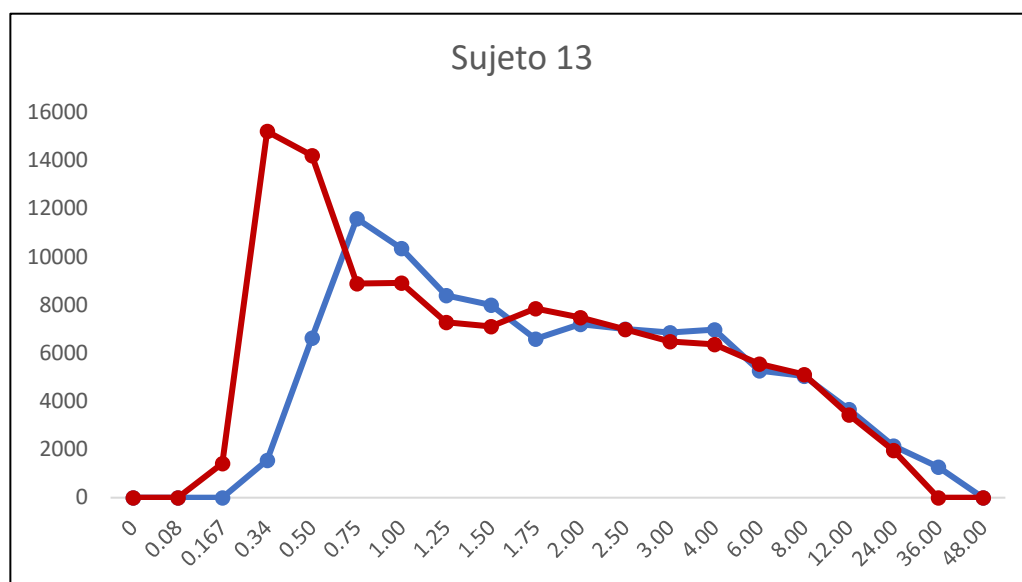
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
12	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	1.859	0.438
	0.34	6.934	1.163
	0.50	8.346	9.575
	0.75	9.916	10.552
	1.00	8.113	9.364
	1.25	7.781	8.375
	1.50	7.842	8.507
	1.75	7.465	7.707
	2.00	7.080	7.780
	2.50	7.045	7.384
	3.00	6.740	7.046
	4.00	6.285	6.774
	6.00	5.427	5.592
	8.00	4.482	5.073
	12.00	3.592	3.692
	24.00	1.652	2.001
	36.00	1.028	0.998
	48.00	0.445	0.485



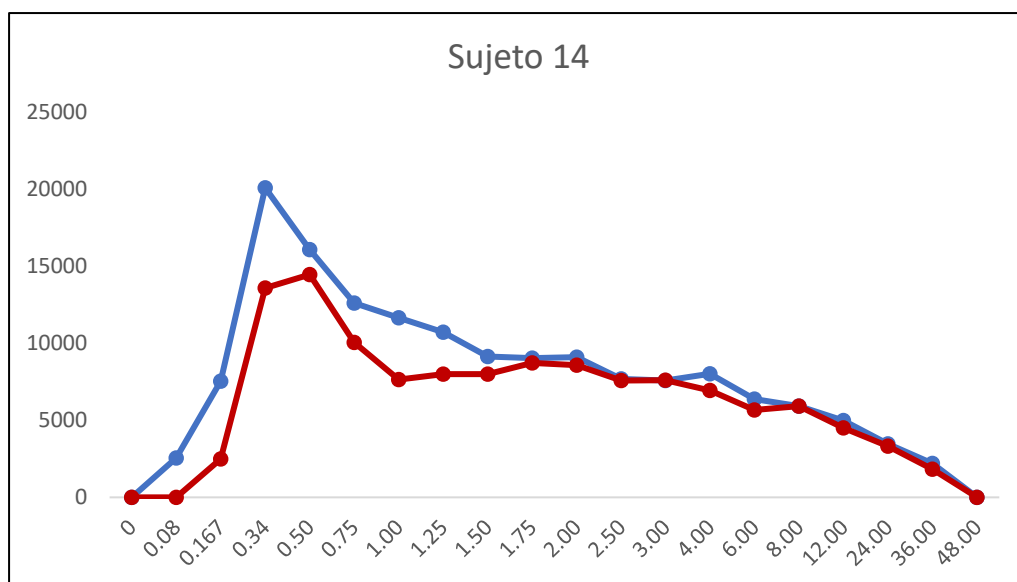
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
13	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.352	1.416
	0.34	1.547	15.216
	0.50	6.630	14.209
	0.75	11.594	8.895
	1.00	10.354	8.923
	1.25	8.396	7.286
	1.50	8.007	7.104
	1.75	6.591	7.858
	2.00	7.203	7.477
	2.50	7.003	6.992
	3.00	6.851	6.480
	4.00	6.973	6.364
	6.00	5.281	5.558
	8.00	5.045	5.114
	12.00	3.669	3.445
	24.00	2.147	1.962
	36.00	1.274	0.922
	48.00	0.616	NE



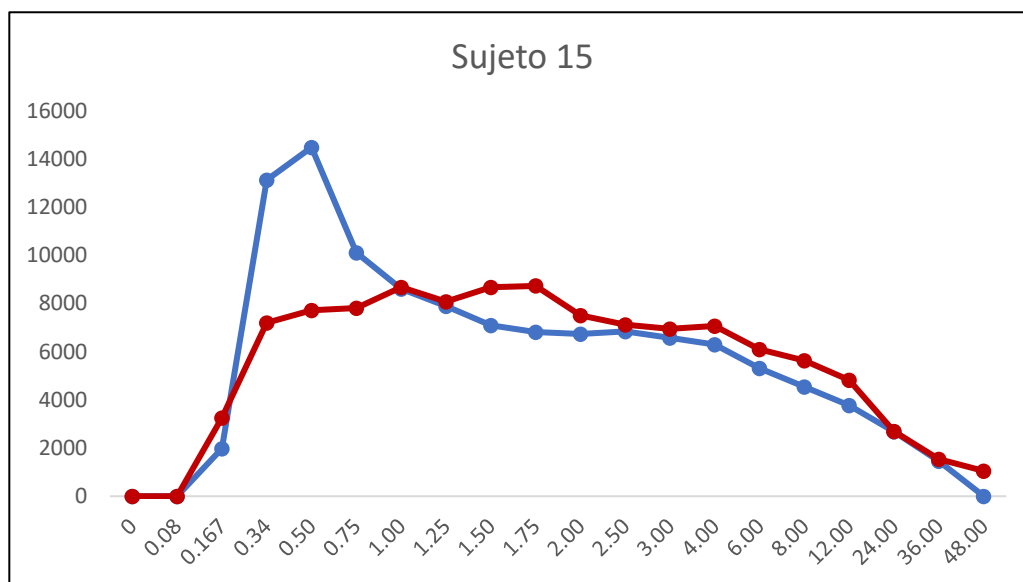
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
14	0	0	0
	0.08	2.556	0.215
	0.167	7.524	2.484
	0.34	20.086	13.585
	0.50	16.071	14.450
	0.75	12.601	10.035
	1.00	11.649	7.643
	1.25	10.700	7.989
	1.50	9.122	7.979
	1.75	9.036	8.722
	2.00	9.085	8.569
	2.50	7.669	7.569
	3.00	7.570	7.584
	4.00	8.005	6.920
	6.00	6.365	5.654
	8.00	5.921	5.913
	12.00	4.967	4.492
	24.00	3.466	3.317
	36.00	2.202	1.829
	48.00	NE	NE



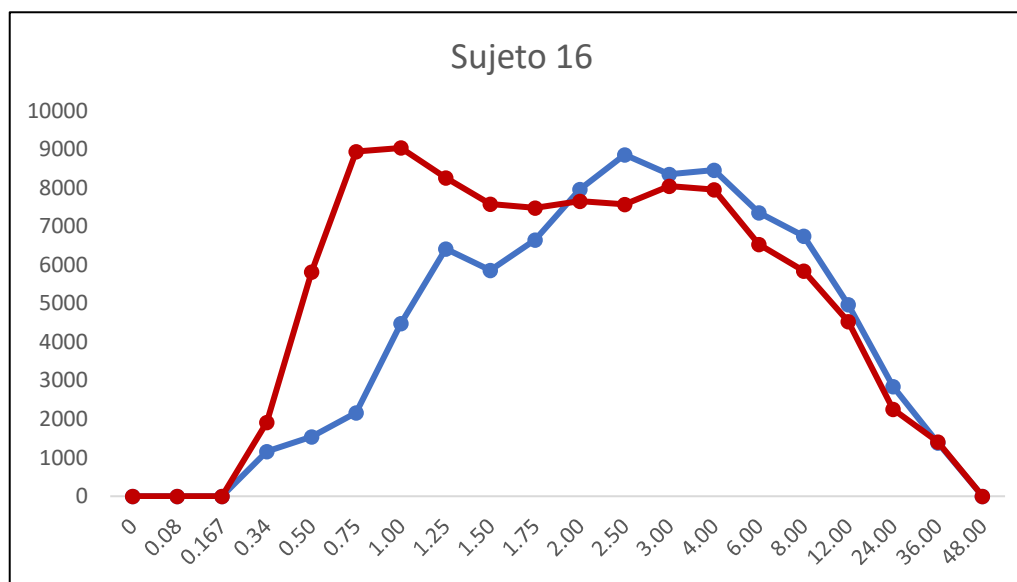
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
15	0	0	0
	0.08	0	0.109
	0.167	1.973	3.248
	0.34	13.138	7.197
	0.50	14.489	7.720
	0.75	10.116	7.814
	1.00	8.609	8.678
	1.25	7.888	8.083
	1.50	7.097	8.673
	1.75	6.821	8.740
	2.00	6.739	7.506
	2.50	6.839	7.121
	3.00	6.582	6.945
	4.00	6.294	7.073
	6.00	5.314	6.097
	8.00	4.538	5.636
	12.00	3.771	4.819
	24.00	2.681	2.700
	36.00	1.464	1.536
	48.00	0.999	1.048



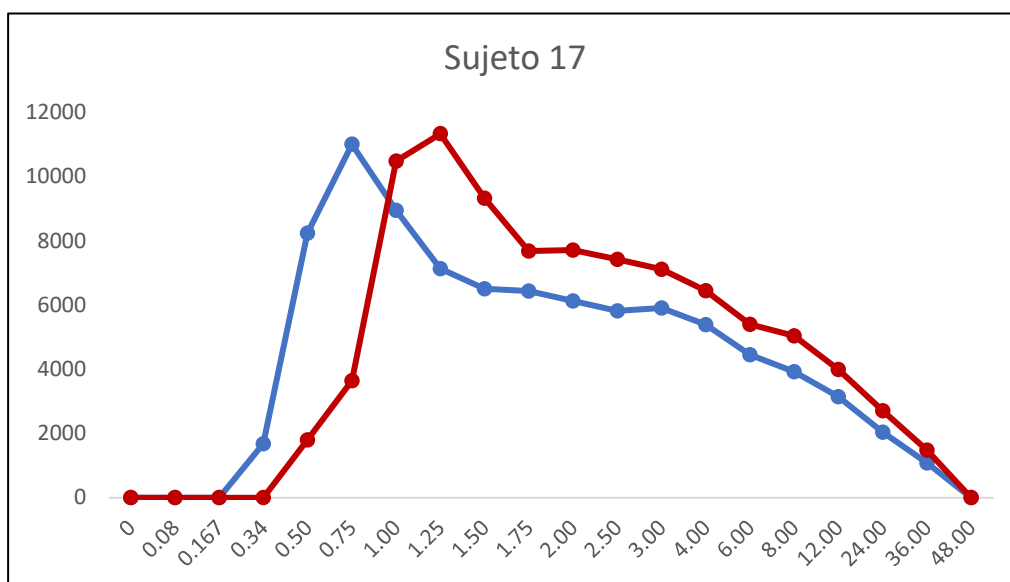
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
16	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.304	0.404
	0.34	1.163	1.918
	0.50	1.546	5.819
	0.75	2.168	8.946
	1.00	4.486	9.044
	1.25	6.424	8.268
	1.50	5.865	7.586
	1.75	6.657	7.487
	2.00	7.966	7.662
	2.50	8.864	7.577
	3.00	8.353	8.049
	4.00	8.469	7.959
	6.00	7.364	6.535
	8.00	6.754	5.845
	12.00	4.975	4.539
	24.00	2.849	2.257
	36.00	1.384	1.410
	48.00	0.748	0.650



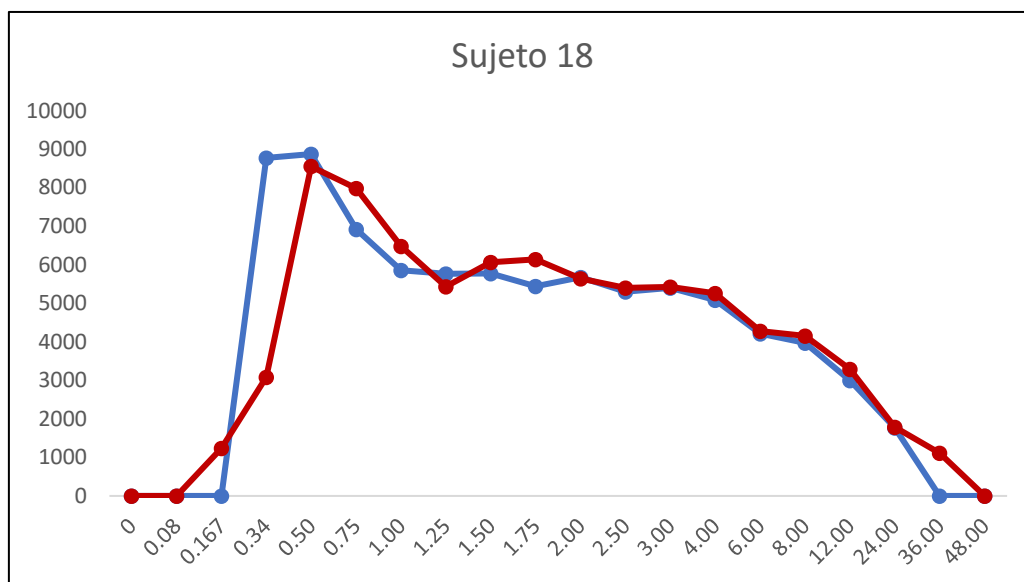
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
17	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.607	0.824
	0.34	1.682	0.530
	0.50	8.242	1.795
	0.75	11.010	3.644
	1.00	8.944	10.480
	1.25	7.135	11.337
	1.50	6.505	9.323
	1.75	6.431	7.678
	2.00	6.122	7.710
	2.50	5.814	7.421
	3.00	5.903	7.115
	4.00	5.383	6.449
	6.00	4.452	5.402
	8.00	3.922	5.038
	12.00	3.145	3.994
	24.00	2.033	2.702
	36.00	1.076	1.479
	48.00	0.738	0.795



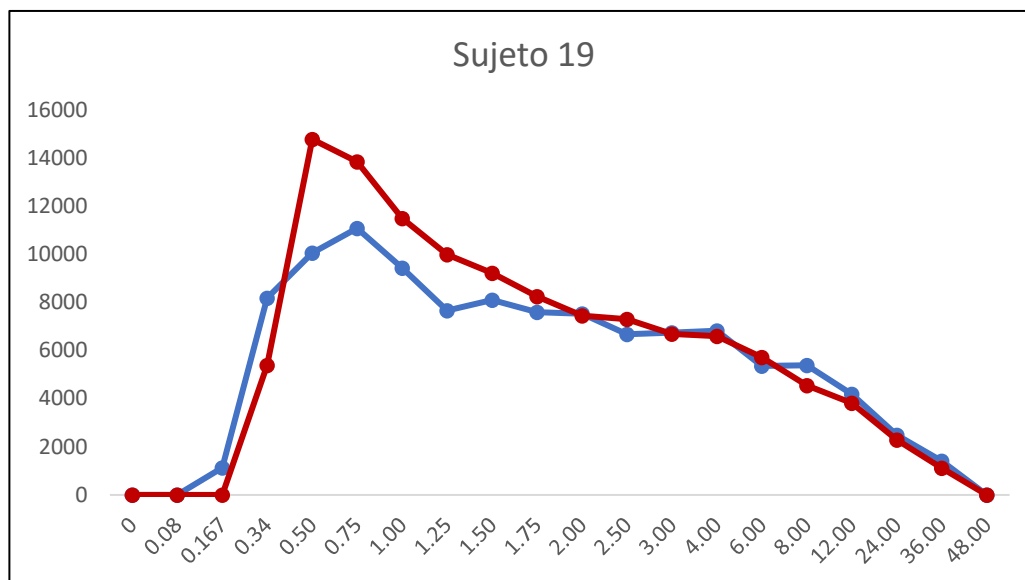
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
18	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.510	1.234
	0.34	8.775	3.086
	0.50	8.874	8.556
	0.75	6.918	7.983
	1.00	5.854	6.482
	1.25	5.764	5.436
	1.50	5.776	6.067
	1.75	5.438	6.137
	2.00	5.677	5.645
	2.50	5.300	5.403
	3.00	5.403	5.425
	4.00	5.088	5.257
	6.00	4.209	4.277
	8.00	3.969	4.157
	12.00	2.999	3.292
	24.00	1.771	1.785
	36.00	0.884	1.112
	48.00	0.490	0.610



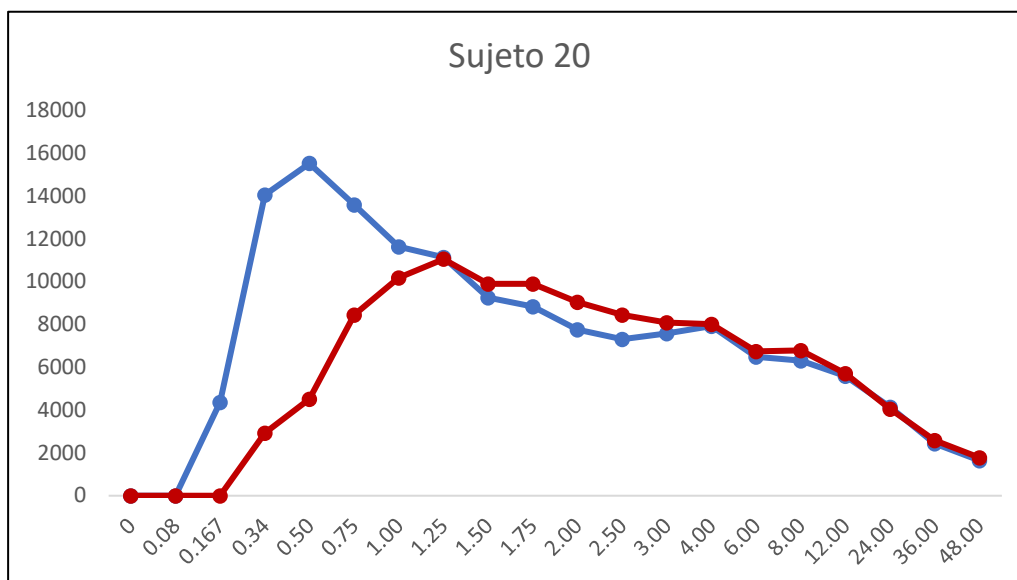
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
19	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	1.129	0.269
	0.34	8.179	5.386
	0.50	10.055	14.774
	0.75	11.079	13.837
	1.00	9.423	11.484
	1.25	7.660	9.981
	1.50	8.094	9.214
	1.75	7.588	8.243
	2.00	7.523	7.443
	2.50	6.679	7.302
	3.00	6.736	6.692
	4.00	6.819	6.598
	6.00	5.357	5.722
	8.00	5.383	4.547
	12.00	4.185	3.814
	24.00	2.483	2.289
	36.00	1.407	1.112
	48.00	0.738	0.638



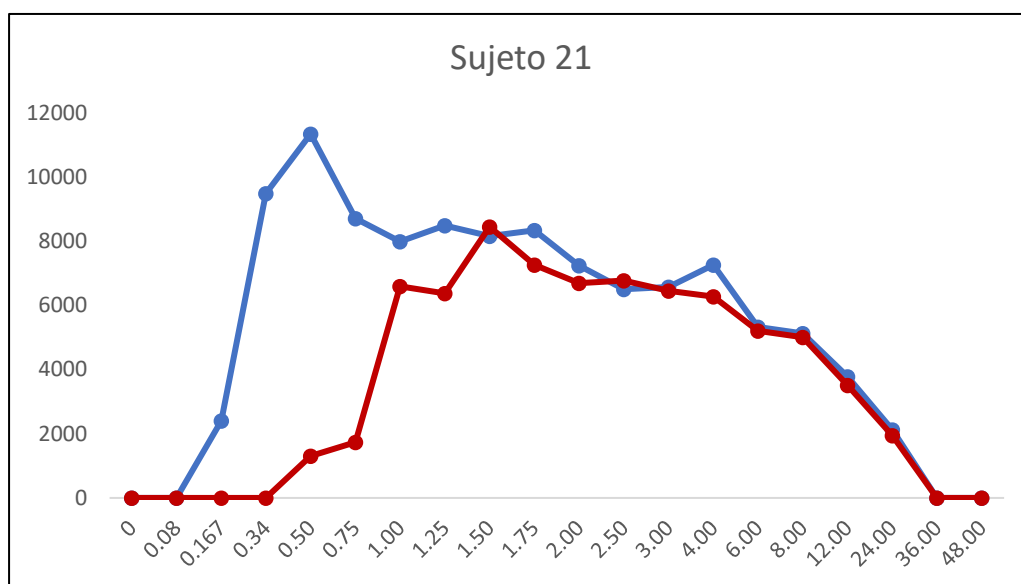
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
20	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	4.360	0.793
	0.34	14.052	2.926
	0.50	15.533	4.521
	0.75	13.600	8.450
	1.00	11.638	10.189
	1.25	11.146	11.061
	1.50	9.251	9.896
	1.75	8.833	9.904
	2.00	7.759	9.043
	2.50	7.315	8.444
	3.00	7.579	8.096
	4.00	7.931	8.010
	6.00	6.498	6.751
	8.00	6.316	6.796
	12.00	5.598	5.712
	24.00	4.138	4.050
	36.00	2.436	2.594
	48.00	1.652	1.784



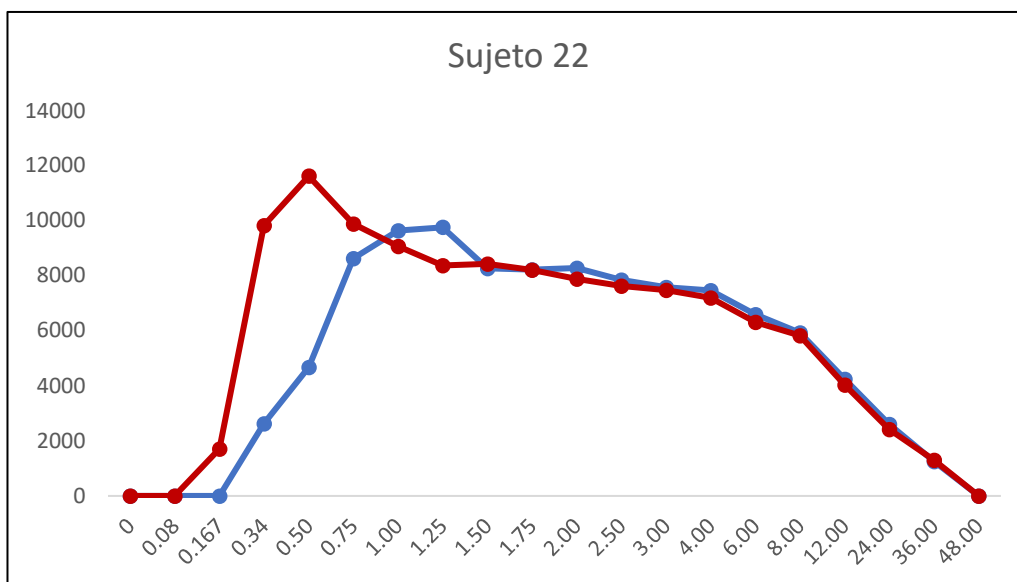
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
21	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	2.407	0.824
	0.34	9.481	0.975
	0.50	11.338	1.305
	0.75	8.709	1.735
	1.00	7.991	6.591
	1.25	8.481	6.369
	1.50	8.151	8.446
	1.75	8.332	7.259
	2.00	7.242	6.690
	2.50	6.496	6.768
	3.00	6.574	6.446
	4.00	7.255	6.268
	6.00	5.321	5.200
	8.00	5.128	5.002
	12.00	3.783	3.510
	24.00	2.127	1.940
	36.00	0.912	0.902
	48.00	0.510	0.468



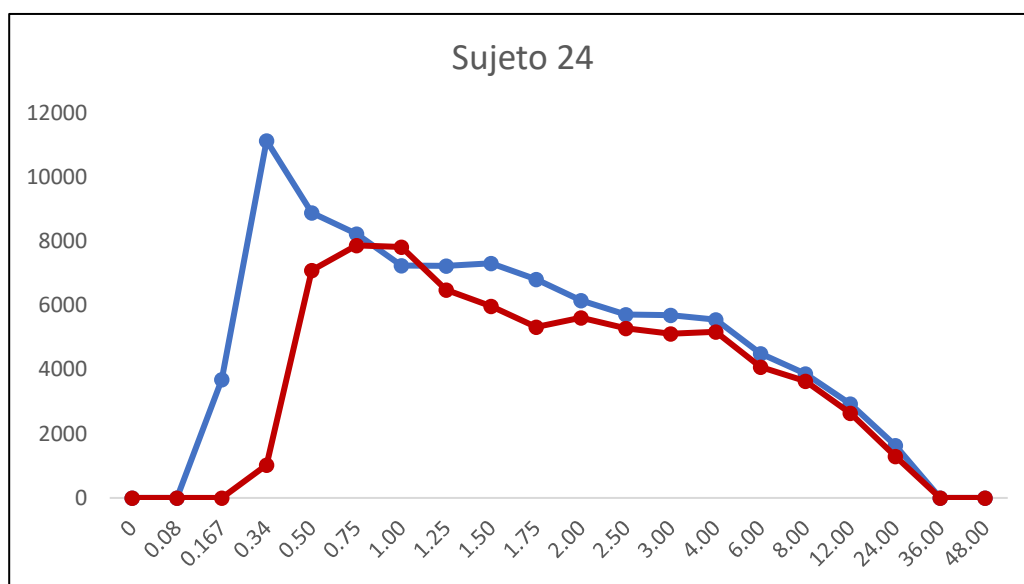
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
22	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.408	1.713
	0.34	2.633	9.828
	0.50	4.675	11.630
	0.75	8.629	9.887
	1.00	9.641	9.078
	1.25	9.769	8.372
	1.50	8.276	8.434
	1.75	8.219	8.211
	2.00	8.280	7.888
	2.50	7.848	7.625
	3.00	7.580	7.484
	4.00	7.462	7.195
	6.00	6.592	6.312
	8.00	5.933	5.829
	12.00	4.251	4.040
	24.00	2.610	2.423
	36.00	1.254	1.308
	48.00	0.741	0.604



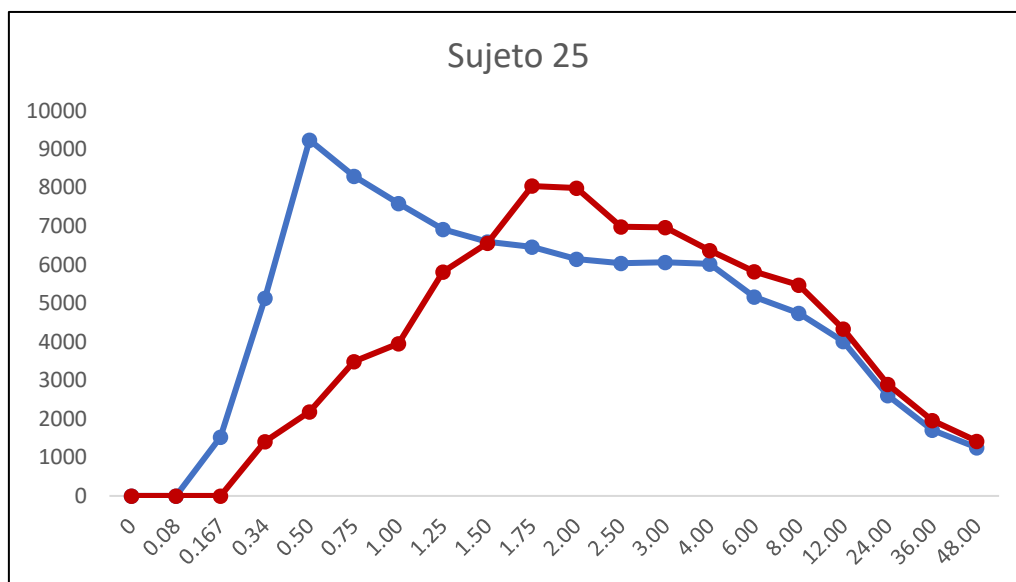
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
24	0	0	0
	0.08	0	0
	0.167	0.351	0.257
	0.34	1.106	0.958
	0.50	0.913	1.678
	0.75	2.473	3.356
	1.00	3.669	3.980
	1.25	5.298	4.408
	1.50	6.893	3.740
	1.75	6.314	3.908
	2.00	5.517	4.457
	2.50	5.130	5.636
	3.00	5.210	5.519
	4.00	6.051	6.090
	6.00	4.923	4.925
	8.00	4.441	4.438
	12.00	3.327	3.346
	24.00	1.883	1.825
	36.00	0.971	1.000
	48.00	0.479	0.469



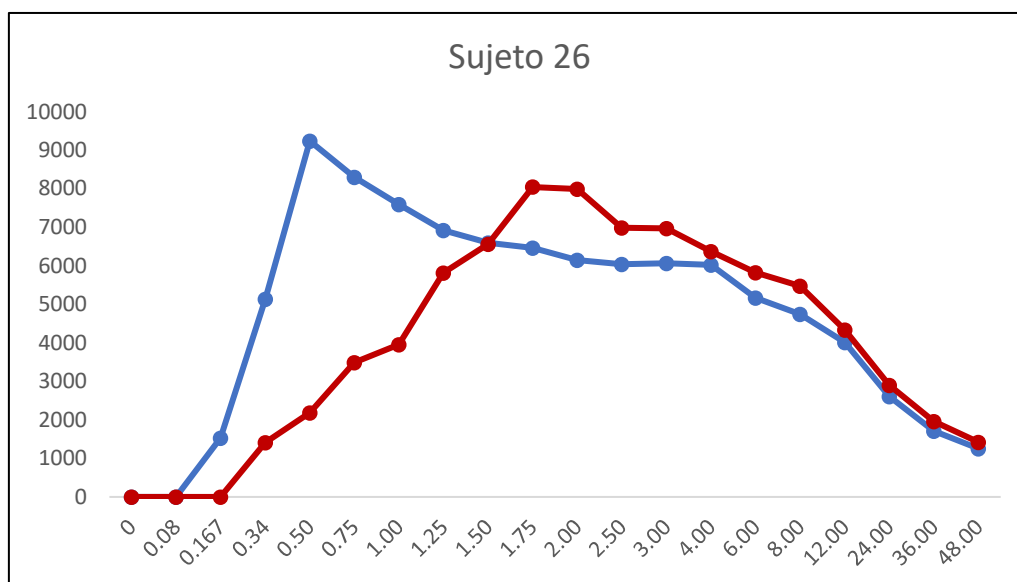
Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
25	0	0	0
	0.08	0.320	0
	0.167	3.688	0
	0.34	11.128	1.022
	0.50	8.880	7.086
	0.75	8.223	7.867
	1.00	7.240	7.821
	1.25	7.229	6.485
	1.50	7.313	5.972
	1.75	6.811	5.325
	2.00	6.150	5.614
	2.50	5.716	5.280
	3.00	5.691	5.110
	4.00	5.556	5.178
	6.00	4.493	4.075
	8.00	3.871	3.636
	12.00	2.932	2.646
	24.00	1.635	1.299
	36.00	0.845	0.656
	48.00	NE	0.284

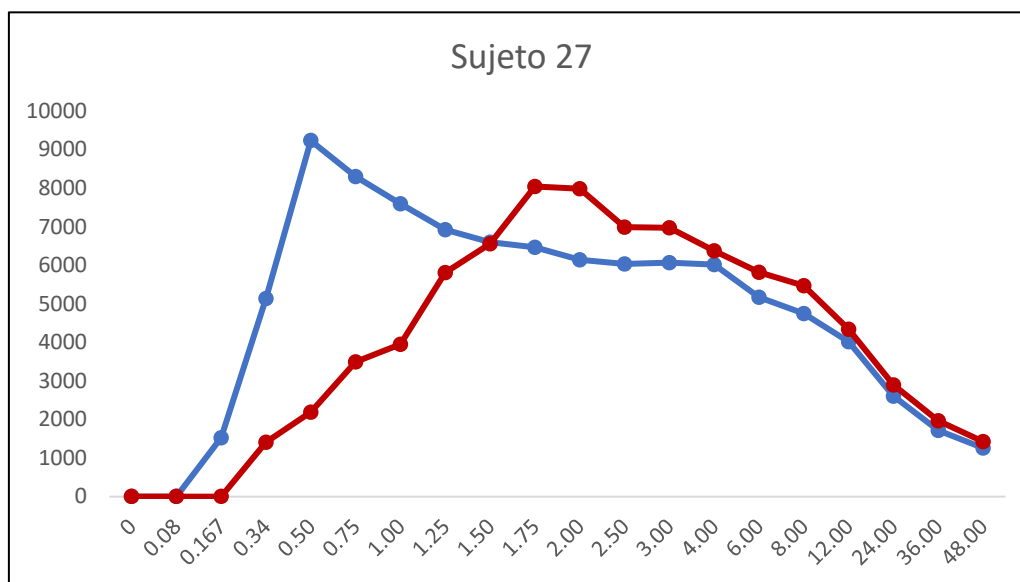


Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
26	0	0	0
	0.08	0.158	0
	0.167	1.526	0.204
	0.34	5.135	1.410
	0.50	9.241	2.189
	0.75	8.301	3.489
	1.00	7.594	3.953
	1.25	6.925	5.815
	1.50	6.599	6.560
	1.75	6.466	8.049
	2.00	6.146	7.991
	2.50	6.038	6.987
	3.00	6.067	6.972
	4.00	6.021	6.376
	6.00	5.170	5.822
	8.00	4.746	5.473
	12.00	4.013	4.341
	24.00	2.605	2.897
	36.00	1.715	1.964
	48.00	1.257	1.422

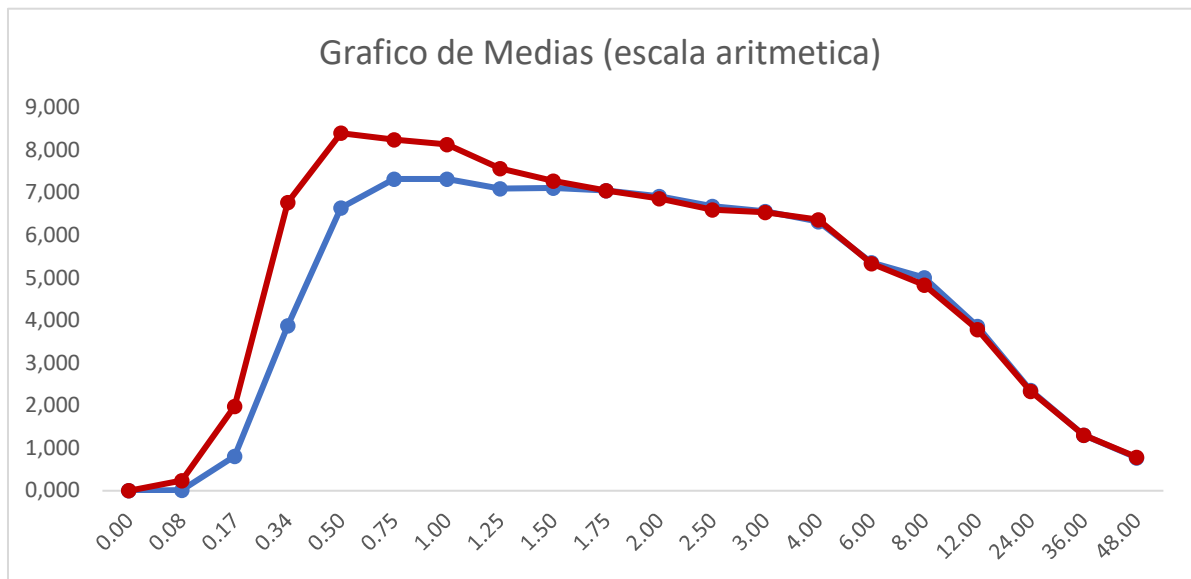


Voluntario	Tiempo de muestreo (h)	Concentración (ng/mL)	
		PI	PII
27	0	0	0
	0.08	0.158	0
	0.167	1.526	0.204
	0.34	5.135	1.410
	0.50	9.241	2.189
	0.75	8.301	3.489
	1.00	7.594	3.953
	1.25	6.925	5.815
	1.50	6.599	6.560
	1.75	6.466	8.049
	2.00	6.146	7.991
	2.50	6.038	6.987
	3.00	6.067	6.972
	4.00	6.021	6.376
	6.00	5.170	5.822
	8.00	4.746	5.473
	12.00	4.013	4.341
	24.00	2.605	2.897
	36.00	1.715	1.964
	48.00	1.257	1.422



Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Gráfico promedio de datos, escala aritmética de las medias de las concentraciones vs tiempo para los medicamentos de prueba (línea azul) y de referencia (línea roja).



Línea Roja: Referencia; Línea Azul: Prueba

20.0. INFORME FARMACOCINÉTICO – ESTADÍSTICO

Parámetros Primarios

C max: La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) se obtuvo como la concentración más alta observada durante el intervalo de muestreo.

AUC 0-t: El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde el tiempo cero hasta la última concentración medible calculada por el método trapezoidal lineal.

AUC 0-inf: El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito. Donde el $AUC_{0-\text{inf}} = AUC_{0-t} + C_t / K_{\text{el}}$, C_t es la última concentración medible y K_{el} es la constante de la velocidad de eliminación terminal.

Parámetros Secundarios

T_{máx}: Se obtuvo del tiempo en el que se observó la concentración máxima.

Lambda z (K_{el}): Se determinó como la pendiente de la regresión logarítmica lineal de la fase terminal de la gráfica de concentración logarítmica con el tiempo.

HL Lambda z ($t_{1/2}$) La vida media se determinó con base en los resultados de K_{el} , usando

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

la siguiente ecuación: $t_{1/2} = 0.693/K_{el}$

20.1. Estadística descriptiva de los datos de las variables demográficas

En la siguiente tabla 5, se resume el promedio de la estadística demográfica de los sujetos dosificados en el estudio e incluidos en el reporte estadístico.

Tabla 5. Estadística descriptiva de los perfiles demográficos de todos los sujetos dosificado y los que completaron ambos periodos el estudio (n = 27 dosificado, n = 26 completado)

Parámetro	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)
n=27				
Promedio ± SD	26 ± 9.5	171.09 ± 9.61	68.928 ± 8.081	23.55 ± 2.04
Rango	18-55	151.0 – 191.0	56.90 - 84.30	20.3-26.8
n=26*				
Promedio ± SD *	26± 9.5	171.18 ± 9.79	69.312 ± 7.986	23.66 ± 2.00
Rango*	18-55	151.0 – 191.0	56.90 - 84.30	20.3 -26.8

* Los sujetos, que completaron el estudio y fueron considerados para la evaluación de bioequivalencia en el informe estadístico.

20.2. Concentración en el fluido biológico con respecto al tiempo.

La estadística descriptiva de las concentraciones vs tiempo (incluyendo el tiempo cero) para medicamentos de prueba y de referencia se encuentra en las tablas 6 y 7 respectivamente.

Tabla 6. Concentraciones individuales y promedio de Alprazolam para el medicamento de prueba (A) vs tiempos de muestreo.

Sujeto	Secuencia	Concentraciones (ng/mL) vs tiempo (h) para el medicamento de prueba (A)									
		0.00	0.08	0.17	0.34	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	1.75
1	BA	0.000	0.000	0.418	7.165	10.459	9.098	9.162	8.819	8.505	8.157
2	AB	0.000	0.000	0.607	2.300	7.627	5.730	6.632	5.867	5.261	5.193
3	AB	0.000	0.000	3.031	3.937	8.974	7.794	8.039	7.598	6.932	6.997
4	BA	0.000	0.000	0.807	5.626	9.387	8.344	8.257	7.637	7.464	7.008
5	AB	0.000	0.000	0.312	3.925	8.817	6.931	6.921	5.704	6.687	6.317
6	BA	0.000	0.000	0.000	3.216	6.578	5.621	6.012	4.729	4.815	5.018
7	BA	0.000	0.000	0.523	2.169	4.360	6.374	6.578	5.992	6.936	8.344
8	AB	0.000	0.000	1.835	11.914	13.000	9.217	8.885	7.939	7.165	6.834
9	AB	0.000	0.000	0.186	0.748	1.939	2.914	3.481	4.207	5.931	5.630
10	BA	0.000	0.000	0.332	2.449	8.115	11.880	9.356	8.433	7.471	7.245
11	BA	0.000	0.000	0.549	2.625	6.023	9.914	7.060	7.489	6.904	6.603
12	AB	0.000	0.000	1.859	6.934	8.346	9.916	8.113	7.781	7.842	7.465
13	AB	0.000	0.000	0.352	1.547	6.630	11.594	10.354	8.396	8.007	6.591

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

14	BA	0.000	0.215	2.484	13.585	14.450	10.035	7.643	7.989	7.979	8.722
15	BA	0.000	0.109	3.248	7.197	7.720	7.814	8.678	8.083	8.673	8.740
16	AB	0.000	0.000	0.304	1.163	1.546	2.168	4.486	6.424	5.865	6.657
17	AB	0.000	0.000	0.000	1.682	8.242	11.010	8.944	7.135	6.505	6.431
18	BA	0.000	0.000	1.234	3.086	8.556	7.983	6.482	5.436	6.067	6.137
19	AB	0.000	0.000	1.129	8.179	10.055	11.079	9.423	7.660	8.094	7.588
20	BA	0.000	0.000	0.793	2.926	4.521	8.450	10.189	11.061	9.896	9.904
21	BA	0.000	0.000	0.000	0.975	1.305	1.735	6.591	6.369	8.446	7.259
22	AB	0.000	0.000	0.000	1.237	1.107	2.308	3.973	6.399	5.733	6.612
24	AB	0.000	0.000	0.408	2.633	4.675	8.629	9.641	9.769	8.276	8.219
25	AB	0.000	0.000	0.351	1.106	0.913	2.473	3.669	5.298	6.893	6.314
26	BA	0.000	0.000	0.000	1.022	7.086	7.867	7.821	6.485	5.972	5.325
27	BA	0.000	0.000	0.204	1.410	2.189	3.489	3.953	5.815	6.560	8.049
n		26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Media		0.000	0.012	0.806	3.875	6.639	7.322	7.321	7.097	7.111	7.052
SD		0.000	0.046	0.934	3.399	3.648	3.140	2.068	1.566	1.192	1.188
SE		0.000	0.009	0.183	0.666	0.715	0.615	0.405	0.307	0.234	0.233
Mínimo		0.000	0.000	0.000	0.748	0.913	1.736	3.481	4.207	4.815	5.018
Mediana		0.000	0.000	0.413	2.629	7.357	7.925	7.732	7.312	6.934	6.916
Máximo		0.000	0.215	3.248	13.585	14.450	11.880	10.354	11.061	9.896	9.904
CV%		-	373.2	115.8	87.7	55.0	42.9	28.2	22.1	16.8	16.8
Media Geométrica		-	-	-	2.804	5.279	6.423	6.988	6.931	7.014	6.957

Tabla 6. Concentraciones individuales y promedio de Alprazolam para el medicamento de prueba (A) vs tiempos de muestreo (continuación)

Sujeto	Secuencia	Concentraciones (ng/mL) vs tiempo (h) para el medicamento de prueba (A)									
		2.00	2.50	3.00	4.00	6.00	8.00	12.00	24.00	36.00	48.00
1	BA	8.157	8.085	8.043	7.533	6.587	6.796	4.969	2.950	1.898	1.100
2	AB	5.376	4.862	5.247	4.781	4.539	3.482	3.139	1.857	0.996	0.574
3	AB	7.143	7.551	7.652	6.723	6.091	5.338	4.273	2.545	1.128	0.708
4	BA	7.151	6.868	6.632	6.445	5.445	5.240	4.014	2.511	1.295	0.804
5	AB	5.948	5.848	5.497	5.213	4.262	4.074	3.156	2.069	1.252	0.639
6	BA	4.663	4.383	4.194	4.223	3.647	3.383	2.381	1.097	0.592	0.303
7	BA	8.077	8.431	8.341	7.637	6.613	6.237	5.119	3.160	NE	1.122
8	AB	6.928	6.675	6.965	6.197	5.438	4.687	3.500	2.121	1.025	0.588
9	AB	5.053	5.286	5.236	4.898	3.931	3.381	2.788	2.066	1.059	0.640
10	BA	6.925	6.597	6.735	6.577	5.525	5.111	4.224	2.925	1.832	1.241
11	BA	6.420	5.987	5.812	5.553	4.773	4.423	3.188	1.759	NE	0.690
12	AB	7.080	7.045	6.740	6.285	5.427	4.482	3.592	1.652	1.028	0.445
13	AB	7.203	7.003	6.851	6.973	5.281	5.045	3.669	2.147	1.274	0.616
14	BA	8.569	7.569	7.584	6.920	5.654	5.913	4.492	3.317	1.829	NE
15	BA	7.506	7.121	6.945	7.073	6.097	5.636	4.819	2.700	1.536	1.048
16	AB	7.966	8.864	8.353	8.469	7.364	6.754	4.975	2.849	1.384	0.748
17	AB	6.122	5.814	5.903	5.383	4.452	3.922	3.145	2.033	1.076	0.738
18	BA	5.645	5.403	5.425	5.257	4.277	4.157	3.292	1.785	1.112	0.610
19	AB	7.523	6.679	6.736	6.819	5.357	5.383	4.185	2.483	1.407	0.738
20	BA	9.043	8.444	8.096	8.010	6.751	6.796	5.712	4.050	2.594	1.784
21	BA	6.690	6.768	6.446	6.268	5.200	5.002	3.510	1.940	0.902	0.468
22	AB	7.156	7.123	6.273	6.063	5.175	5.381	3.584	2.462	1.170	0.737

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

24	AB	8.280	7.848	7.580	7.462	6.592	5.933	4.251	2.610	1.254	0.741
25	AB	5.517	5.130	5.210	6.051	4.923	4.441	3.327	1.883	0.971	0.479
26	BA	5.614	5.280	5.110	5.178	4.075	3.636	2.646	1.299	0.656	0.284
27	BA	7.991	6.987	6.972	6.376	5.822	5.473	4.341	2.897	1.964	1.422
n		26	26	26	26	26	26	26	26	24	25
Media		6.913	6.679	6.561	6.322	5.358	5.004	3.857	2.353	1.301	0.771
SD		1.154	1.184	1.120	1.056	0.960	1.039	0.835	0.658	0.453	0.347
SE		0.226	0.232	0.219	0.207	0.188	0.204	0.164	0.129	0.092	0.069
Mínimo		4.663	4.383	4.194	4.223	3.647	3.381	2.381	1.097	0.592	0.284
Mediana		7.112	6.818	6.736	6.331	5.392	5.078	3.631	2.305	1.211	0.708
Máximo		9.043	8.864	8.353	8.469	7.364	6.796	5.712	4.050	2.594	1.784
CV%		16.7	17.7	17.1	16.7	17.9	20.8	21.7	28.0	34.8	45.0
Media Geométrica		6.817	6.574	6.465	6.235	5.274	4.898	3.771	2.262	1.232	0.705

Tabla 7. Concentraciones individuales y promedio de Alprazolam para el medicamento de referencia (B) vs tiempos de muestreo.

Sujeto	Secuencia	Concentraciones (ng/mL) vs tiempo (h) para el medicamento de prueba (B)									
		0.00	0.08	0.17	0.34	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	1.75
1	BA	0.000	0.000	2.665	14.654	11.517	9.918	10.222	9.974	9.486	8.997
2	AB	0.000	0.000	0.824	2.794	4.799	6.559	5.375	5.481	5.686	5.396
3	AB	0.000	0.400	4.752	3.704	6.339	8.439	8.543	6.330	6.533	6.658
4	BA	0.000	0.000	0.224	4.346	4.647	9.089	6.908	6.743	7.354	6.258
5	AB	0.000	0.000	0.885	8.277	10.647	7.761	6.398	6.056	6.369	6.021
6	BA	0.000	0.000	0.000	0.259	0.674	2.720	4.394	4.553	5.604	5.367
7	BA	0.000	0.000	2.117	3.804	5.812	9.727	10.847	10.096	9.894	9.987
8	AB	0.000	2.629	12.559	13.564	10.989	8.930	8.220	7.172	7.711	7.514
9	AB	0.000	0.000	0.233	1.694	3.468	5.103	4.956	5.237	5.020	4.902
10	BA	0.000	0.000	0.327	1.071	1.238	4.017	6.899	5.399	5.162	5.894
11	BA	0.000	0.000	0.293	2.711	7.180	9.704	8.109	6.539	6.216	6.400
12	AB	0.000	0.000	0.438	1.163	9.575	10.552	9.364	8.375	8.507	7.707
13	AB	0.000	0.000	1.416	15.216	14.209	8.895	8.923	7.286	7.104	7.858
14	BA	0.000	2.556	7.524	20.086	16.071	12.601	11.649	10.700	9.122	9.036
15	BA	0.000	0.000	1.973	13.138	14.489	10.116	8.609	7.888	7.097	6.821
16	AB	0.000	0.000	0.404	1.918	5.819	8.946	9.044	8.268	7.586	7.487
17	AB	0.000	0.000	0.000	0.530	1.795	3.644	10.480	11.337	9.323	7.678
18	BA	0.000	0.000	0.510	8.775	8.874	6.918	5.854	5.764	5.776	5.438
19	AB	0.000	0.000	0.269	5.386	14.774	13.837	11.484	9.981	9.214	8.243
20	BA	0.000	0.000	4.360	14.052	15.533	13.600	11.638	11.146	9.251	8.833
21	BA	0.000	0.000	2.407	9.481	11.338	8.709	7.991	8.481	8.151	8.332
22	AB	0.000	0.000	0.191	2.341	7.148	4.864	7.593	7.007	6.816	7.006
24	AB	0.000	0.000	1.713	9.828	11.630	9.887	9.078	8.372	8.434	8.211
25	AB	0.000	0.000	0.257	0.958	1.678	3.356	3.980	4.408	3.740	3.908
26	BA	0.000	0.320	3.688	11.128	8.880	8.223	7.240	7.229	7.313	6.811
27	BA	0.000	0.158	1.526	5.135	9.241	8.301	7.594	6.925	6.599	6.466
n		26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Media		0.000	0.233	1.983	6.770	8.399	8.247	8.130	7.567	7.272	7.047
SD		0.000	0.702	2.817	5.662	4.631	2.963	2.181	2.010	1.597	1.449
SE		0.000	0.138	0.552	1.110	0.908	0.581	0.428	0.394	0.313	0.284
Mínimo		0.000	0.000	0.000	0.259	0.674	2.720	3.980	4.408	3.740	3.908
Mediana		0.000	0.000	0.855	4.741	8.877	8.802	8.165	7.201	7.209	6.914

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Máximo	0.000	2.629	12.559	20.086	16.071	13.837	11.649	11.337	9.894	9.987
CV%	-	301.0	142.1	83.6	55.1	35.9	26.8	26.6	22.0	20.6
Media Geométrica	-	-	-	4.172	6.597	7.631	7.823	7.313	7.090	6.896

Tabla 7. Concentraciones individuales y promedio de Alprazolam para el medicamento de referencia (B) vs tiempos de muestreo (continuación)

Sujeto	Secuencia	Concentraciones (ng/mL) vs tiempo (h) para el medicamento de prueba (B)									
		2.00	2.50	3.00	4.00	6.00	8.00	12.00	24.00	36.00	48.00
1	BA	8.803	8.379	8.372	8.182	6.725	6.025	4.953	3.309	1.833	1.101
2	AB	5.483	4.871	4.966	4.630	4.170	3.523	2.946	1.582	0.898	0.539
3	AB	6.036	6.016	6.124	5.650	4.905	4.850	3.333	1.743	0.903	0.470
4	BA	6.881	6.954	6.948	6.624	5.572	4.802	3.414	2.508	1.391	0.922
5	AB	6.007	5.813	5.749	5.556	4.542	4.008	3.255	2.048	1.256	0.691
6	BA	5.089	3.980	3.984	3.941	3.434	2.871	2.217	1.027	0.495	0.249
7	BA	9.237	8.362	8.515	7.909	7.240	6.843	5.576	3.748	2.119	1.372
8	AB	7.092	6.990	6.781	6.441	5.222	4.310	3.517	1.905	1.005	0.495
9	AB	5.416	4.919	5.339	5.277	4.180	3.923	3.308	1.970	1.266	0.767
10	BA	6.010	7.933	7.153	6.180	5.563	5.100	4.023	3.051	1.795	1.277
11	BA	5.854	5.690	5.725	5.413	4.382	3.931	3.002	1.648	0.785	NE
12	AB	7.780	7.384	7.046	6.774	5.592	5.073	3.692	2.001	0.998	0.485
13	AB	7.477	6.992	6.480	6.364	5.558	5.114	3.445	1.962	0.922	NE
14	BA	9.085	7.669	7.570	8.005	6.365	5.921	4.967	3.466	2.202	NE
15	BA	6.739	6.839	6.582	6.294	5.314	4.538	3.771	2.681	1.464	0.999
16	AB	7.662	7.577	8.049	7.959	6.535	5.845	4.539	2.257	1.410	0.650
17	AB	7.710	7.421	7.115	6.449	5.402	5.038	3.994	2.702	1.479	0.795
18	BA	5.677	5.300	5.403	5.088	4.209	3.969	2.999	1.771	0.884	0.490
19	AB	7.443	7.302	6.692	6.598	5.722	4.547	3.814	2.289	1.112	0.638
20	BA	7.759	7.315	7.579	7.931	6.498	6.316	5.598	4.138	2.436	1.652
21	BA	7.242	6.496	6.574	7.255	5.321	5.128	3.783	2.127	0.912	0.510
22	AB	7.166	6.295	6.441	6.093	5.403	4.995	3.847	2.256	1.443	0.865
24	AB	7.888	7.625	7.484	7.195	6.312	5.829	4.040	2.423	1.308	0.604
25	AB	4.457	5.636	5.519	6.090	4.925	4.438	3.346	1.825	1.000	0.469
26	BA	6.150	5.716	5.691	5.556	4.493	3.871	2.932	1.635	0.845	NE
27	BA	6.146	6.038	6.067	6.021	5.170	4.746	4.013	2.605	1.715	1.257
n		26	26	26	26	26	26	26	26	26	22
Media		6.857	6.597	6.536	6.364	5.337	4.829	3.782	2.334	1.303	0.786
SD		1.232	1.136	1.0768	1.093	0.916	0.925	0.810	0.728	0.481	0.358
SE		0.242	0.223	0.2112	0.214	0.179	0.181	0.159	0.143	0.094	0.076
Mínimo		4.457	3.980	3.984	3.941	3.434	2.871	2.217	1.027	0.495	0.249
Mediana		6.987	6.897	6.578	6.329	5.362	4.826	3.732	2.192	1.261	0.671
Maximo		9.237	8.379	8.515	8.182	7.240	6.843	5.598	4.138	2.436	1.652
CV%		18.0	17.2	16.5	17.2	17.2	19.2	21.4	31.2	36.9	45.6
Media Geométrica		6.749	6.459	6.447	6.271	5.259	4.742	3.702	2.231	1.221	0.714

20.3. Tablas de los parámetros farmacocinéticos.

A continuación, se muestran los valores obtenidos de los parámetros farmacocinéticos (Análisis farmacocinético) en las Tablas 8 a 11.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos para Alprazolam para el medicamento de prueba (A)

Sujeto	Secuencia	Periodo	C max (ng/ml)	AUC $_{0-t}$ (h)(ng/ml)	AUC $_{0-\infty}$ (h)(ng/ml)	Tmax (h)	K _{el} 1/h	T _{1/2} h
1	BA	2	10.459	175.221	201.268	0.500	0.042	16.413
2	AB	1	7.627	105.777	116.808	0.500	0.052	13.321
3	AB	1	8.974	143.645	156.717	0.500	0.054	12.798
4	BA	2	9.387	141.951	158.690	0.500	0.048	14.431
5	AB	1	8.817	117.456	130.867	0.500	0.048	14.548
6	BA	2	6.578	80.305	85.281	0.500	0.061	11.385
7	BA	2	8.431	175.987	201.867	2.500	0.043	15.988
8	AB	1	13.000	129.184	139.964	0.500	0.055	12.707
9	AB	1	5.931	101.585	115.352	1.500	0.046	14.910
10	BA	2	11.880	159.552	194.944	0.750	0.035	19.768
11	BA	2	9.914	115.896	131.635	0.750	0.044	15.811
12	AB	1	9.916	121.797	129.242	0.750	0.060	11.597
13	AB	1	11.594	133.441	145.515	0.750	0.051	13.585
14	BA	2	14.450	152.231	196.312	0.500	0.041	16.706
15	BA	2	8.740	158.762	182.145	1.750	0.045	15.465
16	AB	1	8.864	163.680	177.525	2.500	0.054	12.829
17	AB	1	11.010	116.327	133.213	0.750	0.044	15.860
18	BA	2	8.556	114.454	127.789	0.500	0.046	15.153
19	AB	1	11.079	147.174	161.929	0.750	0.050	13.858
20	BA	2	11.061	211.830	266.624	1.250	0.033	21.289
21	BA	2	8.446	119.211	127.341	1.500	0.058	12.041
22	AB	1	7.156	130.615	146.125	2.000	0.048	14.587
24	AB	1	9.769	153.777	168.067	1.250	0.052	13.368
25	AB	1	6.893	110.438	118.591	1.500	0.059	11.798
26	BA	2	7.867	92.788	97.690	0.750	0.058	11.962
27	BA	2	8.049	158.568	204.125	1.750	0.031	22.207
		n	26	26	26	26	26	26
		Media	9.402	135.833	154.447	1.048	0.048	14.784
		SD	2.0182	29.6098	40.3248	0.6365	0.008	2.8123
		SE	0.3958	5.8070	7.9084	0.1248	0.0016	0.5515
		Mínimo	5.931	80.305	85.281	0.500	0.031	11.385
		Mediana	8.919	132.028	145.820	0.750	0.048	14.490
		Maximo	14.450	211.830	266.624	2.500	0.061	22.207
		CV%	21.5	21.8	26.1	60.7	16.6	19.0
		Media Geométrica	9.199	132.749	149.612	0.893	0.048	14.553

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos para Alprazolam para el medicamento de referencia (B)

Sujeto	Secuencia	Periodo	C max (ng/ml)	AUC 0-t (h)(ng/ml)	AUC 0- Inf (h)(ng/ml)	Tmax (h)	K _{el} 1/h	T _{1/2} h
1	BA	1	14.654	183.084	209.223	0.340	0.042	16.456
2	AB	2	6.559	98.635	110.156	0.750	0.047	14.816
3	AB	2	8.543	114.984	123.433	1.000	0.056	12.460
4	BA	1	9.089	137.812	158.582	0.750	0.044	15.614
5	AB	2	10.647	121.361	137.739	0.500	0.042	16.429
6	BA	1	5.604	71.087	74.988	1.500	0.064	10.858
7	BA	1	10.847	195.820	229.103	1.000	0.041	16.815
8	AB	2	13.564	127.249	136.654	0.340	0.053	13.170
9	AB	2	5.416	111.802	130.107	2.000	0.042	16.542
10	BA	1	7.933	153.262	189.649	2.500	0.035	19.751
11	BA	1	9.704	98.446	112.570	0.750	0.056	12.472
12	AB	2	10.552	129.819	137.940	0.750	0.060	11.606
13	AB	2	15.216	118.034	133.011	0.340	0.062	11.260
14	BA	1	20.086	167.041	227.943	0.340	0.036	19.171
15	BA	1	14.489	144.122	168.964	0.500	0.040	17.236
16	AB	2	9.044	152.682	165.115	1.000	0.052	13.258
17	AB	2	11.337	148.111	166.650	1.250	0.043	16.164
18	BA	1	8.874	107.431	117.160	0.500	0.050	13.762
19	AB	2	14.774	139.513	152.463	0.500	0.049	14.069
20	BA	1	15.533	207.861	256.807	0.500	0.034	20.537
21	BA	1	11.338	131.477	140.214	0.520	0.058	11.875
22	AB	2	7.593	137.408	160.244	1.000	0.038	18.299
24	AB	2	11.630	150.414	161.815	0.500	0.053	13.084
25	AB	2	6.090	109.540	117.962	4.000	0.056	12.447
26	BA	1	11.128	98.655	113.709	0.340	0.056	12.349
27	BA	1	9.241	148.894	186.685	0.500	0.033	20.839
		n	26	26	26	26	26	26
		Media	10.749	134.790	154.573	0.922	0.048	15.051
		SD	3.5470	31.429	42.3360	0.8201	0.0091	2.9894
		SE	0.6956	6.1639	8.3028	0.1608	0.0018	0.5863
		Mínimo	5.416	71.087	74.988	0.340	0.033	10.858
		Mediana	10.600	134.442	146.338	0.635	0.048	14.443
		Máximo	20.086	207.861	256.807	4.000	0.064	20.839
		CV%	33.0	23.3	27.4	89.0	19.1	19.9
		Media Geométrica	10.199	131.262	149.190	0.723	0.047	14.775

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos Ln-transformados para Alprazolam del medicamento de prueba (A) y medicamento de referencia (B).

Sujeto	Secuencia	Ln AUC 0-inf		Ln AUC 0-t		Ln Cmax	
		LnA	LnB	LnA	LnB	LnA	LnB
1	BA	5.305	5.343	5.166	5.210	2.347	2.685
2	AB	4.761	4.702	4.661	4.591	2.032	1.881
3	AB	5.054	4.816	4.967	4.745	2.194	2.145
4	BA	5.067	5.066	4.955	4.926	2.239	2.207
5	AB	4.874	4.925	4.766	4.799	2.177	2.365
6	BA	4.446	4.317	4.386	4.264	1.884	1.723
7	BA	5.308	5.434	5.170	5.277	2.132	2.384
8	AB	4.941	4.917	4.861	4.846	2.565	2.607
9	AB	4.748	4.868	4.621	4.717	1.780	1.689
10	BA	5.273	5.245	5.072	5.032	2.475	2.071
11	BA	4.880	4.724	4.753	4.590	2.294	2.273
12	AB	4.862	4.927	4.802	4.866	2.294	2.356
13	AB	4.980	4.890	4.894	4.771	2.450	2.722
14	BA	5.280	5.429	5.025	5.118	2.671	3.000
15	BA	5.205	5.130	5.067	4.971	2.168	2.673
16	AB	5.179	5.107	5.098	5.028	2.182	2.202
17	AB	4.892	5.116	4.756	4.998	2.399	2.428
18	BA	4.850	4.764	4.740	4.677	2.147	2.183
19	AB	5.087	5.027	4.992	4.938	2.405	2.693
20	BA	5.586	5.548	5.356	5.337	2.403	2.743
21	BA	4.847	4.943	4.781	4.879	2.134	2.428
22	AB	4.984	5.077	4.872	4.923	1.968	2.027
24	AB	5.124	5.086	5.036	5.013	2.279	2.454
25	AB	4.776	4.770	4.704	4.696	1.931	1.807
26	BA	4.582	4.734	4.530	4.592	2.063	2.409
27	BA	5.319	5.229	5.066	5.003	2.086	2.224
n		26	26	26	26	26	26
Media		5.008	5.005	4.888	4.877	2.219	2.322
SD		0.2570	0.2727	0.2199	0.2375	0.2127	0.3337
SE		0.0504	0.0535	0.0431	0.0466	0.0417	0.0655
Mínimo		4.446	4.317	4.386	4.264	1.780	1.689
Mediana		4.982	4.985	4.883	4.901	2.188	2.361
Máximo		5.586	5.548	5.356	5.337	2.671	3.000
CV%		5.1	5.4	4.5	4.9	9.6	14.4
Media Geométrica		5.002	4.998	4.884	4.872	2.209	2.298

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Tabla 11. Las diferencias y cocientes de los parámetros farmacocinéticos primarios de Alprazolam para el medicamento de prueba (A) y medicamento de referencia (B).

Sujeto	Secuencia	Ln AUC 0-inf		Ln AUC 0-t		Ln Cmax	
		A/B	Ln (A/B)	A/B	Ln (A/B)	A/B	Ln (A/B)
1	BA	96.198	4.566	95.705	4.561	71.373	4.268
2	AB	106.039	4.664	107.241	4.675	116.283	4.756
3	AB	126.965	4.844	124.926	4.828	105.045	4.654
4	BA	100.068	4.606	103.003	4.635	103.279	4.637
5	AB	95.011	4.554	96.782	4.572	82.812	4.417
6	BA	113.727	4.734	112.966	4.727	117.380	4.765
7	BA	88.112	4.479	89.872	4.498	77.727	4.353
8	AB	102.422	4.629	101.521	4.620	95.842	4.563
9	AB	88.659	4.485	90.862	4.509	109.509	4.696
10	BA	102.792	4.633	104.104	4.645	149.754	5.009
11	BA	116.936	4.762	117.726	4.768	102.164	4.627
12	AB	93.695	4.540	93.820	4.541	93.973	4.543
13	AB	109.401	4.695	113.054	4.728	76.196	4.333
14	BA	86.123	4.456	91.134	4.512	71.941	4.276
15	BA	107.801	4.680	110.158	4.702	60.322	4.100
16	AB	107.516	4.678	107.203	4.675	98.010	4.585
17	AB	79.936	4.381	78.540	4.364	97.116	4.576
18	BA	109.072	4.692	106.537	4.668	96.416	4.569
19	AB	106.208	4.665	105.491	4.659	74.990	4.317
20	BA	103.822	4.643	101.909	4.624	71.210	4.266
21	BA	90.819	4.509	90.671	4.507	74.493	4.311
22	AB	91.189	4.513	95.056	4.554	94.245	4.546
24	AB	103.864	4.643	102.236	4.627	83.998	4.431
25	AB	100.533	4.610	100.819	4.613	113.186	4.729
26	BA	85.912	4.453	94.054	4.544	70.696	4.258
27	BA	109.342	4.694	106.497	4.668	87.101	4.467
n		26	26	26	26	26	26
Media		100.852	4.608	101.611	4.616	92.118	4.502
SD		10.9214	0.1088	10.0114	0.0994	19.7685	0.2078
SE		2.1419	0.0213	1.9634	0.0195	3.8769	0.0407
Mínimo		79.936	4.381	78.540	4.364	60.322	4.100
Mediana		102.607	4.631	102.073	4.626	94.109	4.544
Máximo		126.965	4.844	124.926	4.828	149.754	5.009
CV%		10.8	2.4	9.9	2.2	21.5	4.6
Media Geométrica		100.283	4.607	101.133	4.615	90.196	4.497

21.0. IMPACTO DE LAS MUESTRAS FALTANTES

En el presente estudio, se encontraron 7 muestras faltantes que constituyen el 0.7% del número total de muestras (1040 muestras esperadas para 26 sujetos que completaron ambos períodos del estudio).

La interpretación de los datos se llevó a cabo para evaluar el impacto de los datos faltantes. El objetivo principal de recolectar puntos de muestreo hasta 48 horas es el cubrir al menos el 80% de la estimación de la curva AUC_{0-t} . Para saber esto, se calcula $AUC\%_{\text{Extrap}}$, que es la diferencia entre AUC_{0-t} y $AUC_{0-\text{inf}}$ para todos los sujetos que completaron ambos períodos según los requisitos del protocolo. El $AUC\%_{\text{Extrap}}$ observado del estudio se menciona en la Tabla 12. Todos los parámetros farmacocinéticos fueron caracterizados adecuadamente. Los valores de Rsq_{adjusted} para la bondad de ajuste de la fase de eliminación terminal, ajustados para el número de puntos utilizados en la estimación de K_{el} se presentan en la Tabla 13.

Tabla 12. Área extrapolada para Alprazolam del medicamento de prueba (A) y medicamento de referencia (B).

		Formulación	
		A	B
Sujeto	Secuencia	AUC_% Extrap	
1	BA	12.942	12.493
2	AB	9.444	10.459
3	AB	8.341	6.845
4	BA	10.548	13.097
5	AB	10.248	11.891
6	BA	5.836	5.201
7	BA	12.820	14.528
8	AB	7.702	6.883
9	AB	11.934	14.069
10	BA	18.155	19.187
11	BA	11.957	12.547
12	AB	5.761	5.887
13	AB	8.297	11.260
14	BA	22.455	26.718
15	BA	12.837	14.702
16	AB	7.799	7.530
17	AB	12.676	11.124
18	BA	10.435	8.304
19	AB	9.112	8.494
20	BA	20.551	19.060
21	BA	6.384	6.231
22	AB	10.614	14.251

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

24	AB	8.503	7.046
25	AB	6.875	7.140
26	BA	5.017	13.239
27	BA	22.318	20.243
n		26	26
Media		11.137	11.863
SD		48.724	52.128
SE		0.9555	1.022
Mínimo		5.017	5.201
Mediana		10.342	11.576
Máximo		22.455	26.718
CV%		43.7	43.9
Medja Geométrka		10.289	10.863

Como se puede ver en la Tabla 12, $AUC\%_{\text{Extrap}}$ es inferior al 20% en todos los sujetos excepto para los sujetos 14, 20 y 27 para el cual $AUC\%_{\text{Extrap}}$ es ligeramente superior al 20%. En general si la estimación de la curva AUC_{0-t} es inferior al 80% en más del 20% de los sujetos de investigación, entonces la validez del estudio podría ser cuestionable. Sin embargo, este no es el caso para el presente estudio.

Tabla 13. Valores Rsq_{adjusted} observados para el producto de prueba (A) y el producto de referencia (B) en el estudio de Alprazolam

		Formulación	
		A	B
Sujeto	Secuencia	Rsq_{adjusted}	
1	BA	1.000	0.995
2	AB	0.999	1.000
3	AB	0.995	1.000
4	BA	0.997	0.981
5	AB	1.000	0.999
6	BA	0.997	0.999
7	BA	0.999	0.998
8	AB	0.995	1.000
9	AB	0.984	1.000
10	BA	0.996	0.986
11	BA	0.996	0.998
12	AB	0.995	1.000
13	AB	0.996	0.994
14	BA	0.974	0.994
15	BA	0.996	0.991
16	AB	0.996	0.997
17	AB	0.991	0.996
18	BA	0.997	0.998

19	AB	1.000	0.995
20	BA	0.998	0.990
21	BA	0.997	0.996
22	AB	0.987	1.000
24	AB	0.996	0.999
25	AB	0.999	0.999
26	BA	1.000	0.996
27	BA	0.997	0.992
n		26	26
Media		0.995	0.996
Mínimo		0.974	0.981
Mediana		0.997	0.997
Máximo		1.000	1.000

Los valores de Rsq_adjusted (Tabla 13) para todos los sujetos fueron superiores a 0.75, lo que indica que los parámetros farmacocinéticos se estiman de manera adecuada.

En conclusión, aunque algunos sujetos tienen muestras ambulatorias perdidas, se estimaron todos los parámetros farmacocinéticos ya que tenían puntos suficientes posteriores de C_{máx}.

Además, el enfoque de bioequivalencia promedio fue utilizado en el presente estudio, por lo tanto, las muestras faltantes no tuvieron un impacto significativo en la estimación de los parámetros farmacocinéticos.

22.0. ANÁLISIS DE VARIANZA

Los parámetros PK transformados logarítmicamente, C_{máx}, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} de alprazolam se sometieron a análisis de varianza. El modelo ANOVA incluyó secuencia, fórmula y periodo como efectos fijos y sujeto (secuencia) como efecto aleatorio. El análisis estadístico de los parámetros PK para establecer la bioequivalencia se hizo usando el software SAS® (versión 9.4). El Procedimiento de Modelo Lineal General se usó para la estimación de las diferencias de las medias geométricas de mínimos cuadrados (prueba - referencia) en los parámetros PK transformados logarítmicamente, C_{máx}, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf}. Las estimaciones de las diferencias de las medias ajustadas (Prueba-Referencia) y los intervalos de confianza de 90% correspondientes se obtuvieron del modelo. Las diferencias de las medias ajustadas y los intervalos de confianza de 90% de las diferencias fueron exponenciadas para estimar la proporción de las medias geométricas ajustadas (Prueba/Referencia) y los intervalos de confianza de 90% de las proporciones (ver tabla 14).

Tabla 14. Resultados de análisis de varianza (Ln-transformados) para Alprazolam

Parámetro	FV	gl	Suma Cuadrados	Cuadrado medios	F	P>F
Ln C _{max}	Secuencia	1	0.07786	0.07786	0.57	0.4589
	Sujeto (Secuencia)	24	3.29751	0.13739	6.47	<0.0001
	Periodo	1	0.02959	0.02959	1.39	0.2495
	Formulación	1	0.13841	0.13841	6.51	0.0175
	Error	24	0.51001	0.02125	---	---
Ln AUC _{0-t}	Secuencia	1	0.07545	0.07545	0.75	0.3955
	Sujeto (Secuencia)	24	2.41957	0.10081	19.6	<0.0001
	Periodo	1	0.00017	0.00017	0.03	0.8555
	Formulación	1	0.00165	0.00165	0.32	0.5760
	Error	24	0.12325	0.00513	---	---
Ln AUC _{0-inf}	Secuencia	1	0.21719	0.21718	1.66	0.2102
	Sujeto (Secuencia)	24	3.14511	0.13104	21.3	<0.0001
	Periodo	1	0.00000	0.00000	0.00	0.9930
	Formulación	1	0.00010	0.00010	0.02	0.8979
	Error	24	0.14787	0.06161	---	---
FV = Fuente de variabilidad, gl = Grados de libertad, F = Valor calculado de la distribución "F", P> F=Valor de probabilidad.						

Se observa que no existen efectos significativos a un nivel de $\alpha = 0.05$ para la secuencia o periodo para los parámetros farmacocinéticos Ln-transformados de C_{máx}, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf}. Se observó que hay un efecto significativo a un nivel de $\alpha = 0.05$ en los datos Ln-transformados para la formulación en el parámetro C_{máx}, que podría deberse a una biodisponibilidad ligeramente inferior de la formulación de la prueba. Sin embargo, dado que, la decisión de bioequivalencia se basa en el intervalo de confianza del 90% de Schuirmann, doble prueba de "t" unilaterales y la ubicación del 90% IC dentro del criterio de aceptación, es decir, 80.00% a 125.00% para C_{máx}, este efecto no es significativo. Se encontró un efecto significativo para la variable sujeto (secuencia), cabe destacar que el sujeto (secuencia) es un efecto aleatorio. Dado que el estudio de bioequivalencia se realiza bajo condiciones y procedimientos completamente controlados, un efecto estadísticamente significativo de sujeto (secuencia) no influye en la evaluación de bioequivalencia.

23.0. VARIABILIDAD INTRASUJETOS

Los valores de la variabilidad intrasujetos para los parámetros farmacocinéticos Ln-transformados en los que se determina la biodisponibilidad se encuentran en la tabla nn.

Tabla 12. Variabilidad intrasujetos para alprazolam.

Parámetro Farmacocinético	%CV
$C_{\text{máx}}$	14.7
AUC_{0-t}	7.2
$AUC_{0-\text{inf}}$	7.9

24.0. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO

Los datos para los parámetros farmacocinéticos se encuentran en la tabla 15. Se realizó un promedio de la concentración máxima, tiempo máximo y área bajo la curva (AUC) para los medicamentos de prueba y referencia.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos después de la administración de alprazolam

Parámetro	Alprazolam	
	Referencia B	Prueba A
n	26	26
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	10.749 ± 3.5470	9.402 ± 2.0182
AUC_{0-t} (h)(ng/ml)	134.790 ± 31.4299	135.833 ± 29.6098
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h)(ng/ml)	154.573 ± 42.3360	154.447 ± 40.3248
T_{max} (h)	0.922 ± 0.8201	1.048 ± 0.6365
K_{el} (1/h)	0.048 ± 0.0091	0.048 ± 0.0080
$T_{1/2}$ (h)	15.051 ± 2.9894	14.784 ± 2.8123

25.0. INTERVALOS DE CONFIANZA

Para determinar la bioequivalencia entre los medicamentos del estudio se utilizaron los intervalos de confianza clásicos al 90%, teniendo en cuenta el ANOVA calculado para el logaritmo natural de $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\text{inf}}$ (Tabla 16).

Tabla 16. Intervalos de confianza

Parámetro	A/B (%)	Media Geométrica de Mínimo Cuadrado		IC 90% del cociente (80% – 125%)	Schuirmann		Poder Estadístico (%)
		A	B		P<80.00	P>125.00	
$C_{\text{máx}}$	90.2	9.199	10.199	84.17 – 96.66	0.0034	0.0000	100.0
AUC_{0-t}	101.1	132.749	131.262	97.75 – 104.63	0.0000	0.0000	100.0
$AUC_{0-\text{inf}}$	100.3	149.612	149.190	96.62 – 104.09	0.0000	0.0000	100.0

26.0. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El análisis estadístico de este estudio está respaldado por la elección de un diseño experimental adecuado a la variabilidad intraindividual del analito en cuestión y un tamaño de muestra adecuado.

La metodología estadística incluirá la construcción de los intervalos de confianza del 90% (CI) para la razón de media geométrica test-referencia (T / R) para los parámetros primarios AUClast y $C_{\text{máx}}$, y un análisis de significancia de los efectos fijos, adecuado al diseño experimental, mediante la aplicación del Análisis de Varianza (ANOVA) técnica. Este último análisis tiene como objetivo exclusivo identificar qué factores tendrían mayor influencia en la respuesta, en caso de que no se hubiera aislado como fuente de variación.

AUCinf, AUClast y $C_{\text{máx}}$ transformados en logaritmos naturales se analizarán utilizando un modelo de efectos mixtos con tratamiento, secuencia y período como efectos fijos y sujeto dentro de la secuencia como efecto aleatorio. El efecto de secuencia se probará utilizando el término sujeto anidado dentro de la secuencia como un término de error con un nivel de significancia del 10%. Si se detecta un posible efecto de secuencia, se justificará automáticamente siempre que se cumplan las siguientes condiciones: se trata de un estudio de dosis única, los participantes están sanos, el fármaco no es una sustancia endógena, el período de lavado fue adecuado y las muestras de pre-dosificación no mostró niveles detectables en la matriz biológica y, por último, el estudio cumple con todos los criterios científicos y estadísticos.

La estimación que se obtenga del error experimental se utilizará en la construcción de los intervalos de confianza para la conclusión.

La equivalencia de las dos formulaciones se concluirá si los IC del 90% para la relación media geométrica ajustada (T / R) para AUClast y $C_{\text{máx}}$ caen completamente dentro de (80%, 125%).¹⁷

27.0. ASPECTOS ÉTICOS: INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DEL SUJETO.

Todas las partes garantizarán la protección de los datos personales de los sujetos y no incluirán los nombres de los sujetos u otros datos identificables en ningún informe, publicación u otra divulgación, excepto cuando lo exija la ley.

¹⁷ http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Documentos_Informativos/ANMAT_y_la_Bioequivalencia.pdf

Cuando los datos del estudio se recopilan para ser transferirlos para su evaluación, los nombres de los sujetos, las direcciones y otros datos identificables se reemplazarán por un código numérico basado en un sistema de numeración para enmascarar a los sujetos del estudio. Se mantendrá una lista confidencial de los sujetos que participaron en el estudio, vinculando el código numérico de cada sujeto con su identidad real. En caso de transferencia de datos, se mantendrá altos estándares de confidencialidad y protección de los datos personales de acuerdo con las leyes de privacidad aplicables.

El documento de consentimiento informado y cualquier material de reclutamiento de sujetos deben cumplir con ICH GCP, los requisitos normativos locales y los requisitos legales, incluidas las leyes de privacidad aplicables.

El documento de consentimiento informado utilizado durante el proceso de consentimiento informado y cualquier material de reclutamiento de sujetos debe ser revisado y aprobado por el patrocinador, aprobado por el IRB/EC antes de su uso y disponible para su inspección.

El investigador debe asegurarse de que cada sujeto del estudio esté completamente informado sobre la naturaleza y los objetivos del estudio y los posibles riesgos asociados con la participación. El investigador, o una persona designada por el investigador, obtendrá el consentimiento informado por escrito de cada sujeto antes de realizar cualquier actividad específica del estudio. El investigador conservará el original del documento de consentimiento firmado de cada sujeto.

Tiene derecho a inspeccionar y obtener una copia de su información de salud, incluidos sus registros médicos y sus registros relacionados con el estudio antes de finalizar el estudio.

De acuerdo con la ley de protección de datos N.º 25326, se debe garantizar que su información esté resguardada.

El titular de los datos personales está facultado para ejercer el derecho de acceso a dichos datos personales en forma gratuita, en intervalos no inferiores a seis meses, salvo que se acredite un interés legítimo al efecto, de conformidad con el artículo 14, inciso 3 de la Ley Argentina. N.º 25326, ICH Guidelines, Good Clinical Practice [E6], 4.8.9, ANMAT Provisión N.º 6677/2010. (Ver Anexo 8 Consentimiento Informado)

28.0. CONCLUSIÓN

La farmacocinética clínica¹⁸ es la "aplicación de los principios farmacocinéticos al manejo seguro y efectivo de los medicamentos, particularmente en lo relacionado a su selección y al diseño de los regímenes de dosificación". Lo anteriormente expresado puede sintetizarse estableciendo que todo medicamento atraviesa por tres fases claramente diferenciadas:¹⁹

1. Fase farmacéutica: conformada por el pasaje del principio activo desde la forma farmacéutica al medio donde será absorbido.
2. Fase farmacocinética: comprende la concentración del principio activo en el sitio de acción o biofase.
3. Fase farmacodinámica: representada por los fenómenos moleculares de relación droga-célula, droga-receptor, acoplamiento receptor-efecto, cooperación entre receptores, etc.

La biodisponibilidad es la velocidad y cantidad con que un principio activo alcanza el sitio de acción (disponibilidad biológica). Ocurre que, clínicamente es imposible determinar la cantidad de principio activo en el sitio de acción. Se sabe, que la concentración de una droga en la biofase (sitio de acción) es proporcional a la concentración de principio activo en la circulación sistémica, de allí que surge el concepto "operativo" de Biodisponibilidad: velocidad y cantidad con que un principio activo, liberado desde una forma farmacéutica, alcanza la circulación sistémica²⁰

La Biodisponibilidad es estudiado con diversos indicadores, pero hay tres de ellos que pueden considerarse "datos resumen de biodisponibilidad", ellos son²¹:

1. Área Bajo la Curva (AUC o ABC): conocida como "exposición total", es el área bajo la curva concentración-tiempo, y representa una función de la cantidad total de droga biodisponible. Las Áreas Bajo la Curva son: AUC0-t (área concentración/tiempo entre tiempo 0 y la última determinación realizada en la matriz biológica estudiada, por ejemplo, sangre, plasma o suero) y AUC0-Infinito, que es el área determinada entre el tiempo 0 y su extrapolación a tiempo infinito, a partir de AUC0-t. El AUC0-t, nunca debe ser inferior al 80% del total.

¹⁸ (Arias, TD: Glosario de medicamentos. Desarrollo, evaluación y uso. OPS/OMS, Washington, 1999)

¹⁹ (Iannantuono, RF; Tessler, J: Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Rev. Arg. De Farm. Clínica 1994;1,5: 226-243)

²⁰ (OMS/OPS, 1999; Iannantuono y Tessler, 1994).

²¹ (Iannantuono y Tessler, 1994)

2. Concentración Plasmática Máxima (C_{máx}): también conocida como "exposición puntual" cuantifica la velocidad de absorción del principio activo. C_{máx}. Está determinada por el equilibrio de velocidades (velocidad de entrada y velocidad de salida).

3. Tiempo necesario para alcanzar C_{máx} (T_{máx}): es también función de la velocidad, pero además brinda información sobre cantidad absorbida. La Bioequivalencia es la "relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad), por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. Por lo tanto, si hay bioequivalencia, dos productos farmacéuticos deben considerarse equivalentes terapéuticos. Puede establecerse, en síntesis, que la Bioequivalencia es la Biodisponibilidad Comparada entre dos productos (Test y Referencia) conteniendo el mismo principio activo, en la misma cantidad, en la misma forma farmacéutica (o alternativa farmacéutica) y administrados por la misma vía. Es decir que la Biodisponibilidad explora el rendimiento comparativo de dos productos (relaciona la velocidad y cantidad con que el principio activo alcanza la circulación mayor, proviniendo dicho principio activo de productos Test y Referencia).

Para establecer la bioequivalencia, existen criterios bien definidos. La OPS/OMS (1999) establece que es la "serie de normas y procedimientos estadísticos cuyo empleo permite decidir si dos productos medicamentosos muestran similar biodisponibilidad, siendo uno de ellos el producto medicamentoso de referencia.

El producto de prueba, como regla general, no debe diferir del producto de referencia en más de un 20% con relación a los parámetros de biodisponibilidad, por ejemplo, área bajo la curva, concentración máxima, tiempo para alcanzar la concentración máxima, etc."²²

Etapas estadísticas:

Todo estudio de bioequivalencia atraviesa por tres etapas: clínica (internación de los voluntarios, extracción de muestras, controles), bioanalítica (análisis de las muestras) y estadística (evaluación estadística de los resultados).

La etapa estadística es sumamente crítica pues en ella se decide si existe o no bioequivalencia.

El análisis estadístico debe seguir una metodología, que en líneas generales es la siguiente:

²² <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-approaches-establishing-bioequivalence-0>

1. Estadística descriptiva (descriptores de tendencia central y de dispersión) de las determinaciones realizadas y de los parámetros obtenidos (AUC_{0-t} , $AUC_{0-Infinito}$ y $C_{máx}$).
2. Análisis de variancia (ANOVA) de más de una vía, teniendo en cuenta la fuente de variación sujetos, secuencias, períodos y tratamientos, ya que el diseño más frecuentemente utilizado es el de dos secuencias, dos períodos, cruzado, balanceado (cada secuencia debe estar compuesta por el mismo número de voluntarios). El ANOVA no decide sobre bioequivalencia, ya que tutea la Hipótesis Nula de igualdad de medias.
3. Análisis de Bioequivalencia: mediante la construcción del Intervalo de Confianza 90% de la Razón de Medias: Media T / Media R (Media de $C_{máx}$ y AUC, luego de la transformación logarítmica natural). Este Intervalo de Confianza para $C_{máx}$ y para ambas AUC, debe estar entre 0,80 - 1,25.
4. Análisis de Bioequivalencia mediante la utilización de dos test unilaterales (dos tests de una cola) para rechazar la Hipótesis Nula de Bioinequivalencia, empleando, por ejemplo, el Test t de Schuirmann.

Según lo explicado anteriormente, se determinó la bioequivalencia para el estudio, encontrándose que los parámetros farmacocinéticos de $C_{máx}$, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} estuvieron directamente relacionados y sin diferencias significativas en la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbido y los intervalos de confianza de los parámetros farmacocinéticos descritos previamente estuvieron dentro de los rangos del 80.00% a 125.00% para datos transformados, por lo que se concluye que el producto de prueba y el producto de referencia son bioequivalentes.

ANEXOS

Anexo 1

Tabla de actividades y cronograma del estudio

Visita	Screening	Periodo 1 ^a			Periodo 2 ^a			Seguimiento ^b
	Día -28 a día -2	Día -1	Día 1	Día 2	Día -1	Día 1	Día 2	Desde 28 hasta 35 días después de última dosis
Consentimiento Informado ^c	X							
Criterios Inclusión/Exclusión	X	X						
Historia Médica	X							
Métodos anticonceptivos ⁱ	X	X						
Medicación concomitante		X						
Examen físico ^{e, f}	X				X		X	
Procedimientos de Laboratorio	X							
Demografía	X							
Hábitos de consumo	X							
Test de Orina		X						
Test de alcoholemia		X						
Hematología ^h	X						X	
Bioquímica ^h	X						X	X
ECG	X							
Signos Vitales ^g	X	X	X	X	X	X	X	
Serología ^h	X							
Randomización ^d		X						
Administración del IMP ^l			X			X		
Muestra sanguínea PK ^m			X	X		X	X	
Dieta ^k			X	X		X	X	

- Se seguirán procedimientos similares en los Periodos 1 y 2 del estudio (a menos que se indique lo contrario). El periodo 1 y el periodo 2 estarán separados por al menos 7 días entre la administración del medicamento.
- El contacto de seguimiento se completará al menos 28 días calendario y hasta 35 días calendario después de la última dosis.
- El documento de consentimiento informado será leído y firmado antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio (incluyendo evaluaciones de detección).
- Periodo 1 solamente, después de completar todos los procedimientos de detección y del Día -1 relevantes para la determinación de la elegibilidad de un sujeto.
- Se realizará un examen físico completo en la visita de selección. El examen físico El examen (completo) puede repetirse el día -1 del periodo 1 (evaluación de referencia) a discreción del investigador.
- Se realizará un examen físico abreviado el día -1 del periodo 1 (evaluación de referencia) si El examen físico completo se realizó en la visita de selección y se repetirá durante el Periodo 2 al ingreso (Día -1) y antes del alta (Día 2).
- Los signos vitales incluyen presión arterial (supina), pulso y temperatura axilar. El día 1 de cada periodo de tratamiento, los signos vitales se evaluarán antes de la dosificación y en puntos de tiempo adicionales hasta 14 horas después de la dosificación antes de que el sujeto sea dado de alta. Los signos vitales se recopilarán nuevamente al regresar el día 2 aproximadamente 24 horas después de la administración de la dosis.
- Pruebas de laboratorio: Consulte Anexo 1.
- Solo para mujeres en edad fértil, se realizará una prueba de embarazo en suero durante la selección. y en la evaluación final (Periodo 2, Día 2). La prueba de embarazo en orina se realizará al ingresar el día -1 del periodo 1 y periodo 2.
- Desde 10 horas antes hasta 4 horas después de la administración del producto del estudio.
- Se proporcionarán comidas estandarizadas: Día -1, se terminará la cena y no se permitirá comida en al menos 10 horas antes de la administración del producto del estudio. El día de la administración (día 1), continuará el ayuno hasta aproximadamente 4 horas después de la administración del producto del estudio. Ingestión de bebidas líquidas (excepto agua) no se permitirá al menos 4 horas antes hasta 2 horas después de la administración del producto del estudio. No se permitirá agua desde 2 horas antes hasta 2 horas después de la administración del producto del estudio.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Las comidas estandarizadas se proporcionarán el día 1 de la siguiente manera: el almuerzo se servirá aproximadamente 4 horas después de la dosificación, se servirá la merienda aproximadamente 8 horas después de la dosificación; y la cena será se sirve aproximadamente 12 horas después de la dosificación.

- l. La administración de la dosis de los productos de prueba y de referencia se realizará con 200 mL de agua sin gas a temperatura ambiente, seguido de una inspección de la cavidad bucal.
- m. Consulte el Esquema de muestreo farmacocinético (PK) para obtener detalles sobre la recolección de muestras.

Anexo 2

Esquema de Secuencias y Randomización

Participante	Genero	Secuencia	Periodo 1	Periodo 2
1	M	BA	B	A
2	M	AB	A	B
3	M	AB	A	B
4	M	BA	B	A
5	M	AB	A	B
6	M	BA	B	A
7	M	BA	B	A
8	M	AB	A	B
9	M	AB	A	B
10	M	BA	B	A
11	M	BA	B	A
12	M	AB	A	B
13	M	AB	A	B
14	M	BA	B	A
15	M	BA	B	A
16	M	AB	A	B
17	M	AB	A	B
18	M	BA	B	A
19	M	AB	A	B
20	F	BA	B	A
21	M	BA	B	A
22	M	AB	A	B
23	M	BA	B	A
24	M	AB	A	B
25	M	AB	A	B
26	M	BA	B	A
27	M	BA	B	A

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Anexo 3

Volumen de sangre

Muestra	Volumen de muestra (mL)	Screening	Periodos de estudio	Seguimiento	Volumen Total (mL)
Screening / Seguridad	15 mL	1	1 (Periodo 2 únicamente)	-	30 mL
Muestras PK	7.5 mL	-	40 (Periodos 1 y 2)	-	300 mL
Pre-Dosis	15 mL	-	2 (Periodos 1 y 2)	-	30 mL
Muestra a descartar	0.5 mL	-	40 (Periodos 1 y 2)	-	20 mL
Total					380 mL

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Anexo 4

Resumen General

Parámetro	A/B (%)	Media geométrica de mínimo cuadrado		Intervalo de confianza al 90% del cociente (80 - 125)	Schuirmann		Poder Estadístico (%)	CV%
		A	B		P <80	P >125		
C _{max}	90.2	9.199	10.199	84.17 - 96.66	0.0034	0.0000	100.0	14.7
AUC 0-t	101.1	132.749	131.262	97.75 – 104.63	0.0000	0.0000	100.0	7.2
AUC 0-inf	100.3	149.612	149.190	96.62 – 104.09	0.0000	0.0000	100.0	7.9

Anexo 5
Toma de muestra

Número de sujetos	Periodo	Tiempo de muestreo (Horas)	Desviación de acuerdo con el tiempo programado (minutos)	Desviación de acuerdo con Protocolo (minutos)	Comentarios
1	1	36.00	-62	N/A	Ninguno
1	1	48.00	58	N/A	Ninguno
1	2	1.50	3	N/A	Ninguno
1	2	36.00	-63	N/A	Ninguno
1	2	48.00	-27	N/A	Ninguno
2	1	0.75	3	N/A	Ninguno
2	1	8.00	4	N/A	Ninguno
2	1	12.00	2	N/A	Ninguno
2	1	24.00	2	N/A	Ninguno
2	1	36.00	-30	N/A	Ninguno
2	1	48.00	-84	N/A	Ninguno.
2	2	24.00	2	N/A	Ninguno
2	2	36.00	-3	N/A	Ninguno
2	2	48.00	-57	N/A	Ninguno
3	1	24.00	1	N/A	Ninguno
3	1	36.00	-25	N/A	Ninguno
3	1	48.00	-79	N/A	Ninguno
3	2	0.34	2	N/A	Ninguno
3	2	36.00	-5	N/A	Ninguno
3	2	48.00	-50	N/A	Ninguno
4	1	24.00	1	N/A	Ninguno
4	1	36.00	-13	N/A	Ninguno
4	1	48.00	41	N/A	Ninguno
4	2	24.00	2	N/A	Ninguno
4	2	36.00	-24	N/A	Ninguno
4	2	48.00	-21	N/A	Ninguno
5	1	8.00	13	N/A	Ninguno
5	1	24.00	3	N/A	Ninguno
5	1	36.00	-69	N/A	Ninguno
5	1	48.00	44	N/A	Ninguno
5	2	2.00	1	N/A	Ninguno
5	2	6.00	1	N/A	Ninguno
5	2	12.00	7	N/A	Ninguno
5	2	36.00	-67	N/A	Ninguno
5	2	48.00	87	N/A	Ninguno
6	1	3.00	10	N/A	Ninguno
6	1	8.00	1	N/A	Ninguno
6	1	24.00	1	N/A	Ninguno
6	1	36.00	-56	N/A	Ninguno

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

6	1	48.00	-32	N/A	Ninguno
6	2	12.00	1	N/A	Ninguno
6	2	24.00	19	N/A	Ninguno
6	2	36.00	-69	N/A	Ninguno
6	2	48.00	3	N/A	Ninguno
7	1	24.00	2	N/A	Ninguno
7	1	36.00	-25	N/A	Ninguno
7	1	48.00	-90	N/A	Ninguno
7	2	0.167	1	N/A	Ninguno
7	2	1.25	1	N/A	Ninguno
7	2	1.50	1	N/A	Ninguno
7	2	2.00	1	N/A	Ninguno
7	2	36.00	N/A	N/A	NP/M
7	2	48.00	-57	N/A	Ninguno
8	1	0.75	1	N/A	Ninguno
8	1	8.00	2	N/A	Ninguno
8	1	36.00	-43	N/A	Ninguno
8	1	48.00	7	N/A	Ninguno
8	2	36.00	-19	N/A	Ninguno
8	2	48.00	74	N/A	Ninguno
9	1	36.00	-56	N/A	Ninguno
9	1	48.00	-92	N/A	Ninguno
9	2	12.00	1	N/A	Ninguno
9	2	36.00	-69	N/A	Ninguno
9	2	48.00	-76	N/A	Ninguno
10	1	1.50	1	N/A	Ninguno
10	1	24.00	1	N/A	Ninguno
10	1	36.00	-53	N/A	Ninguno
10	1	48.00	56	N/A	Ninguno
10	2	24.00	2	N/A	Ninguno
10	2	36.00	-40	N/A	Ninguno
10	2	48.00	53	N/A	Ninguno
11	1	36.00	36	N/A	Ninguno
11	1	48.00	N/A	N/A	NP/M
11	2	36.00	N/A	N/A	NP/M
11	2	48.00	-83	N/A	Ninguno
12	1	0.50	1	N/A	Ninguno
12	1	3.00	4	N/A	Ninguno
12	1	6.00	1	N/A	Ninguno
12	1	36.00	-41	N/A	Ninguno
12	1	48.00	23	N/A	Ninguno
12	2	36.00	-17	N/A	Ninguno
12	2	48.00	-16	N/A	Ninguno
13	1	36.00	-55	N/A	Ninguno
13	1	48.00	-22	N/A	Ninguno
13	2	36.00	-59	N/A	Ninguno

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

13	2	48.00	N/A	N/A	M/NP
14	1	0.08	1	N/A	Ninguno
14	1	0.167	1	N/A	Ninguno
14	1	12.00	1	N/A	Ninguno
14	1	36.00	-81	N/A	Ninguno
14	1	48.00	N/A	N/A	M/NP
14	2	36.00	-64	N/A	Ninguno
14	2	48.00	N/A	N/A	M/NP
15	1	36.00	-14	N/A	Ninguno
15	1	48.00	-83	N/A	Ninguno
15	2	36.00	-61	N/A	Ninguno
15	2	48.00	-50	N/A	Ninguno
16	1	36.00	-50	N/A	Ninguno
16	1	48.00	64	N/A	Ninguno
16	2	36.00	-43	N/A	Ninguno
16	2	48.00	111	N/A	Ninguno
17	1	36.00	-43	N/A	Ninguno
17	1	48.00	-30	N/A	Ninguno
17	2	36.00	-30	N/A	Ninguno
17	2	48.00	163	N/A	Ninguno
18	1	3.00	1	N/A	Ninguno
18	1	24.00	1	N/A	Ninguno
18	1	36.00	27	N/A	Ninguno
18	1	48.00	66	N/A	Ninguno
18	2	8.00	3	N/A	Ninguno
18	2	24.00	15	N/A	Ninguno
18	2	36.00	36	N/A	Ninguno
18	2	48.00	55	N/A	Ninguno
19	1	4.00	3	N/A	Ninguno
19	1	12.00	1	N/A	Ninguno
19	1	24.00	2	N/A	Ninguno
19	1	36.00	-45	N/A	Ninguno
19	1	48.00	17	N/A	Ninguno
19	2	6.00	6	N/A	Ninguno
19	2	12.00	6	N/A	Ninguno
19	2	24.00	3	N/A	Ninguno
19	2	36.00	-5	N/A	Ninguno
19	2	48.00	38	N/A	Ninguno
20	1	36.00	-22	N/A	Ninguno
20	1	48.00	-31	N/A	Ninguno
20	2	36.00	13	N/A	Ninguno
20	2	48.00	54	N/A	Ninguno
21	1	0.167	1	N/A	Ninguno
21	1	0.50	1	N/A	Ninguno
21	1	36.00	8	N/A	Ninguno
21	1	48.00	-66	N/A	Ninguno

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

21	2	36.00	-29	N/A	Ninguno
21	2	48.00	88	N/A	Ninguno
22	1	36.00	-28	N/A	Ninguno
22	1	48.00	70	N/A	Ninguno
22	2	36.00	-21	N/A	Ninguno
22	2	48.00	78	N/A	Ninguno
23	1	36.00	N/A	N/A	NP/M
23	1	48.00	13	N/A	Ninguno
24	1	36.00	14	N/A	Ninguno
24	1	48.00	76	N/A	Ninguno
24	2	0.167	1	N/A	Ninguno
24	2	36.00	-54	N/A	Ninguno
24	2	48.00	130	N/A	Ninguno
25	1	24.00	1	N/A	Ninguno
25	1	36.00	-17	N/A	Ninguno
25	1	48.00	-41	N/A	Ninguno
25	2	36.00	-50	N/A	NP/M
25	2	48.00	25	N/A	Ninguno
26	1	36.00	-60	N/A	Ninguno
24	1	48.00	N/A	N/A	Ninguno
26	1	48.00	-13	N/A	Ninguno
26	2	48.00	150	N/A	Ninguno
27	1	24.00	2	N/A	Ninguno
27	1	36.00	22	N/A	Ninguno
27	1	48.00	69	N/A	Ninguno
27	2	06.00	2	N/A	Ninguno
27	2	24.00	1	N/A	Ninguno
27	2	36.00	14	N/A	Ninguno
27	2	48.00	-9	N/A	Ninguno

Anexo 6

Calendario de Actividades (PK), Muestra de Sangre, Comida y Signos vitales

Periodo de Screening				
Dentro de 28 días antes de la primera producto de estudio administración	Historial médico y de medicación, historial de drogas ilegales, tabaco y alcohol, medidas de peso y altura corporal, signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura axilar), ECG de 12 derivaciones, examen físico completo, control de anticoncepción y revisión de las pautas de estilo de vida. Extracción de sangre (aproximadamente 15 ml) para pruebas de laboratorio de detección que incluyen hematología, química, serología y (para mujeres en edad fértil) prueba de embarazo. Se recolectará una muestra de orina para análisis de orina.			
Periodos 1 y 2				
Día 1	Muestra	Tiempo de muestra	Volumen de Sangre	Procedimiento
	Pre PK	0 (dentro de los 30 minutos antes de la dosis)	15 mL	
	PK 1	0 hs	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura
	PK 2	0.08 hs post dosis	7.5 mL	
	PK 3	0.167 hs post dosis	7.5 mL	
	PK 4	0.34 hs post dosis	7.5 mL	
	PK 5	0.50 hs post dosis	7.5 mL	
	PK 6	0.75 hs post dosis	7.5 mL	
	PK 7	1 h post dosis	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura
	PK 8	1.25 h post dosis	7.5 mL	
	PK 9	1.5 h post dosis	7.5 mL	
	PK 10	1.75 h post dosis	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura
	PK 11	2 h post dosis	7.5 mL	
	PK 12	2.50 h post dosis	7.5 mL	
	PK 13	3 h post dosis	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura
	PK 14	4 h post dosis	7.5 mL	
	PK 15	6 h post dosis	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura
PK 16	8 h post dosis	7.5 mL		
PK 17	12 h post dosis	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura	
Dia 2	PK 18	24 h post dosis	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura
	PK 19	36 h post dosis	7.5 mL	
	PK 20	48 h post dosis	7.5 mL	Presión sanguínea, pulso, temperatura
Evaluación de fin de estudio	Examen físico abreviado, signos vitales y ECG de 12 derivaciones. Se extraerán aproximadamente 15 ml de sangre para realizar pruebas de laboratorio de seguridad que incluyen hematología, química y (para mujeres en edad fértil) prueba de embarazo. Se recolectará una muestra de orina para análisis de orina.			

Anexo 7

Metodología para preparación de Liposomas.

Protocol 1

Preparation of hand shaken multilamellar lipid vesicles (MLVs)²³

Equipment and reagents

- Round bottomed flask with a ground-glass neck of appropriate size (25-2000 ml)
- A container of pressurized inert gas (nitrogen or argon)
- Small glass or Teflon beads (1-3 mm)
- Dry chloroform and methanol (analytical grade)
- D,L- α -Tocopherol

Method²⁴

1. Weight out 5-60 mg of dry lipid(s), possibly add cholesterol (at the very most 30mol% of the lipid used, say, maximally 9 mg to 60 mg PC), and a lipophilic antioxidant (e.g., 0,1 mg, α - tocopherol, vitamin E) into the round bottomed flask (if the lipids are delivered in chloroform solution it can be done volumetrically).
2. Lipids are dissolved in an appropriate amount of chloroform. If charged lipids are present, add methanol (about 20-30 vol%) to facilitate or enable dissolution. Alternatively, chloroform/methanol solvent mixture (2:1 v/v) can be used. Hydrophilic lipids such as glycolipids might require warming and/or addition of some drops of water, toluene, or n-butanol to trigger dissolution.
3. Dry the lipid by rotary evaporation (400-700 mmHg) with temperature set at 30° C (in any case above the phase transition temperature T_m of the lipid.) A good suction tap or a low-grade vacuum pump can be used. Care must be taken those solvents do not build up in the pump oil (run the pump on gas ballast). Alternatively, flush-drying with an inert gas can be used. To this end employ a capillary placed into the tubing connected to a pressurized gas container. Continue the drying in any case for 10 min after the dry residue first appears.
4. Optionally, add glass beads to the lipid solution in order to increase the surface-to-volume ratio of the dry film
5. As a matter of routine remove the traces of solvent by high vacuum, e.g., put the flask into an excicator for some hours or overnight or attach it to the manifold of a lyophilized.
6. Hydrate by 5-200 ml of the appropriate aqueous solution Alprazolam. Pre-warm the aqueous phase in case of lipids with a high phase transition temperature.
7. Agitate the suspension for minutes up to hours, depending on the lipid concentration, by shaking, swirling, or vortexing.

²³ Les liposomes en biologie cellulaire et pharmacologie. Patrick Machy et Lee Leserman. Feuil 3

²⁴ Encapsulation Technologies and Delivery Systems for Food Ingredients and nutraceuticals. (by Nissim Garti, D. Julian McClements)

8. The liposomes formed are predominantly very heterogeneous large MLVs (milky suspension). The size distribution in these vesicle population is around several microns.

Protocol 2 (following Protocol 1)

Sonicated liposomes (to obtain SUVs liposomes)²⁵

Equipment and reagents

- A simple desktop centrifuge
- Normal flask, 25 ml or 50 ml round-bottomed flasks can be use as well
- Sonifier

Method

1. Place a sample of 1-10 ml of protocol 1 into the flask which in turn is placed into a 0° C water-bath.
2. Immerse the transducer tip of the sonifier into the sample adjusting it accurately to at least 1 cm above the bottom of the vessel.
3. Flush with nitrogen (especially important, if unsaturated lipids are used).
4. Switch on the sonifier, adjust the sonication power gauge to about 100 W power output.
5. Set the timer to 10-60 min with 50-100% effective sonication time. The dispersions must turn from milky to opalescent-turning to daylight, you should be able to recognize the window-frame behind the sample.
6. Remove metallic particles shredded from the transducer tip (titanium) and larger particles (<3%) by centrifugation with a simple desktop centrifuge, 12000 r.p.m. for 10-15 min.

²⁵ Liposomes. Second edition P. Torchilin. Page 233

Anexo 8

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Consentimiento para participar en un estudio de Fase IV

Nombre del estudio

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Introducción

Se le ha pedido que participe en un estudio de investigación de Fase IV, que será explicado en este consentimiento informado.

La información contenida en este formulario de consentimiento es muy importante; le dice lo que sucederá en el estudio y lo que se espera de usted. Léalo detenidamente y asegúrese de entenderlo. Si tiene alguna pregunta, el médico del estudio le responderá. Una vez que haya leído esta información y esté de acuerdo en participar, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento. Este formulario dice que usted ha sido informado sobre el estudio y le da permiso para participar en el estudio.

¿Cuál es el propósito de este estudio?

Se le ha pedido que participe en este estudio porque usted es un voluntario/a sano/a

La droga que usted tomara en este estudio es alprazolam 0,5 mg o la formulación liposomal de alprazolam 0,5 mg. El propósito de este estudio es comparar las cantidades de alprazolam en su sangre después de la toma de las formulaciones de referencia o prueba.

Asignación al estudio

Si usted participa de este estudio, puede llegar a recibir tanto droga de referencia como droga experimental en dos periodos (Periodo 1 y 2). En el periodo 1, usted será asignado al azar (como lanzar una moneda al aire) para recibir alprazolam 0,5mg (referencia) o formulación liposomal de alprazolam 0,5 mg. En el periodo 2, usted recibirá la droga que no haya tomado en el periodo 1, de esta manera recibirá tanto la droga experimental como la droga de referencia solo una vez durante el estudio. Usted tendrá un 50% de posibilidad (1 de 2) de recibir primero la droga de referencia o viceversa, ninguna persona involucrada puede elegir que debe tomar primero.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Enrolamiento

Habrán aproximadamente 28 voluntarios entre 18 y 55 años, hombres y mujeres sanos participando en este estudio.

Este estudio será competitivo, es decir, que cuando se alcance la suma de 28 voluntarios, ninguno más será habilitado para participar. Por lo tanto, es probable que usted cumpla todos los criterios y esté disponible para ingresar en el estudio pero que, no participe en el mismo.

¿Cuánto tiempo durará su participación en este estudio?

Usted participará en este estudio hasta 10 semanas. Habrá una fase de selección de hasta 28 días, dos periodos de dosis (2 días en periodo 1 y 2 días en periodo 2), un periodo de lavado de al menos 7 días entre el periodo 1 y el periodo 2. Después de que el estudio haya terminado, será contactado para seguimiento aproximadamente dentro de los 28-35 días después de recibir la droga del periodo 2.

¿Qué ocurrirá durante el estudio?

Después de aceptar participar en este estudio y antes de comenzar cualquier procedimiento del estudio, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento informado. Luego será evaluado para ver si cumple con los criterios para participar en el estudio. Esto se conoce como periodo de selección y tendrá lugar dentro de los 28 días hasta el día de su inscripción en este estudio.

Usted deberá asistir al menos 5 veces durante el estudio: uno durante la participación del proceso de selección, dos veces durante el periodo 1 y dos veces durante el periodo 2. Usted permanecerá aproximadamente 26 horas (al menos 10 horas antes y 14 horas después de haber ingerido la droga del estudio) durante cada periodo (1 y 2).

Procedimientos del estudio

Usted tendrá los siguientes procedimientos o evaluaciones durante el estudio. Puede pasar que el médico investigador solicite, además de las visitas listadas, visitas adicionales de ser necesario, para su seguridad.

Visita de Selección

La visita de selección se conoce como el periodo de pre tratamiento, que incluye el análisis clínico y de laboratorio que preceden al Periodo 1.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Antes de esta visita usted no debe ni comer ni beber (excepto agua) por al menos 12 horas para realizar los exámenes de laboratorio. Los siguientes procedimientos serán completados durante el periodo de selección.

- Obtención del Consentimiento Informado por escrito.
- Revisión de criterios de inclusión y exclusión.
- Revisión completa del historial médico.
- Historial de medicación completo de todos los medicamentos recetados o sin receta y suplementos dietéticos y herbales tomados dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis planificada.
- Historial de uso de drogas ilegales, alcohol y tabaco.
- Estatura y peso
- Examen físico completo. El examen físico de selección (completo) puede repetirse el día -1 del período 1 a discreción del investigador.
- Signos vitales (presión arterial en decúbito supino, pulso y temperatura axilar).
- ECG estándar de 12 derivaciones en posición supina.
- Después de un ayuno de al menos 12 horas, se tomarán muestras de sangre y orina, aproximadamente 15 mL (como 3,5 cucharaditas de te), para realizar las evaluaciones de laboratorio. Las evaluaciones de laboratorio incluyen lo siguiente:

Hematología.

Química.

Análisis de orina.

Serología.

ECG.

- Revisión de estilo de vida.
Solo para mujeres en edad fértil: prueba de embarazo de β -hCG en suero.
- Evaluación de seguridad (signos y síntomas, eventos adversos)
- Revisión de las pautas de estilo de vida, incluida la verificación del cumplimiento de la anticoncepción

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

- Es importante señalar que los exámenes de laboratorio y todos los demás procedimientos de detección se realizaron después de la firma del ICF y dentro de un plazo de 28 días antes de la administración de la primera dosis del producto en investigación.

Al final del periodo de selección, el investigador determinará si es elegible para continuar en el estudio de investigación.

Si ha completado todos los requerimientos y es seleccionado para este estudio, las siguientes actividades serán realizadas.

Su colaboración será importante con respecto a los siguientes procedimientos:

- Regresar en las fechas y tiempos estimados para todas las visitas del estudio.
- Permanecer en el centro de investigación en los tiempos y fechas estimados.
- Permanecer en ayuno por el tiempo requerido.
- Tomar todas las medicinas del estudio
- Seguir la dieta durante el confinamiento en el centro.

Día 1 (periodo 1 y 2)

- Evaluar los signos y síntomas iniciales antes de administrar la dosis
- Tratamientos anteriores (período 1 solo antes de la dosificación) o concomitantes (cualquier tratamiento después de la dosificación en el período 1).
- Presión arterial en decúbito supino, la frecuencia del pulso y la temperatura axilar (antes de la inserción del catéter intravenoso, según corresponda).
- Catéter intravenoso para la recolección de muestras de sangre.
- Muestra PK antes de la dosis (0 h) dentro de los 30 minutos previos a la administración del producto en investigación.

Después de la dosificación, se completaron los siguientes procedimientos en el siguiente orden:

- Presión arterial en decúbito supino, la frecuencia del pulso y la temperatura axilar a las 1, 2, 4, 8 y 14 horas después de la dosificación el día 1 de cada período de tratamiento. Los signos vitales no programados pueden recopilarse cuando sea necesario.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

- Muestras de sangre para el análisis farmacocinético a los siguientes tiempos: pre-dosis (00.00), 0.08, 0.167, 0.34, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 12.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas posteriores a la administración de estudio.
- Almuerzo aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis (aproximadamente a las 11:00 a. M.).
- Refrigerio por la tarde aproximadamente 8 horas después de la administración de la dosis (aproximadamente a las 03:00 p.m.)
- Cena aproximadamente 12 horas después de la administración de la dosis (aproximadamente a las 07:00 p.m.).
- Monitoreo de eventos adversos graves y no graves durante el estudio.
- Alta aproximadamente 6 horas después de la administración de la última dosis.

Día 2 (periodo 1 y 2)

- Regresar aproximadamente 24 horas después de la dosificación el día 1.
- Revisar los medicamentos concomitantes.
- Evaluación de los eventos adversos serios y no serios.
- Pautas de estilo de vida, incluido el cumplimiento de la anticoncepción (solo período 1).
- Presión arterial en decúbito supino, la frecuencia del pulso y la temperatura axilar 24 horas después de la administración el día 1.
- Muestras de sangre para el análisis farmacocinético 24 horas después de la administración del día 1.
- Se indico a los participantes que regresen para el período 2 (solo período 1).
- Examen físico abreviado que incluye presión arterial en decúbito supino, temperatura y frecuencia del pulso (solo período 2).
- ECG estándar de 12 derivaciones en decúbito supino (solo período 2).
- Muestras de sangre y orina para pruebas de laboratorio de seguridad después de un ayuno de 12 horas (Período 2 solamente).
- Solo para mujeres en edad fértil, realice una prueba de embarazo de β -hCG en suero (Período 2 solamente).

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Periodo 2, día 2

Cuando deje de tomar la droga en el periodo post estudio, las siguientes evaluaciones y procedimientos serán hechos antes de dejar el estudio:

- Un breve examen físico
- Un electrocardiograma (ECG)
- Solo para mujeres en edad fértil, una prueba de embarazo de β -hCG en suero para confirmar que no está embarazada.

Droga del estudio

Este estudio incluye dos periodos (periodo 1 y 2) y un periodo de lavado que ocurre entre los dos periodos del estudio.

La dosificación comenzará después de que los procedimientos del periodo de selección se hayan completado y usted sea aceptado en el estudio.

¿Cuáles son los posibles riesgos de ser parte de este estudio?

Cualquier investigación tiene algún riesgo, que puede incluir cosas que podrían hacerle sentir mal, incómodo o hacerle daño. Es posible que tenga efectos negativos relacionados con el fármaco del estudio mientras participa.

Todos los que participen en el estudio serán observados por cualquier efecto negativo; sin embargo, el equipo del estudio no conoce todos los efectos que el fármaco del estudio puede tener sobre usted. Estos efectos pueden ser leves o graves. En algunos casos, estos efectos pueden ser duraderos o permanentes e incluso pueden poner en peligro la vida.

Posibles efectos adversos de alprazolam:

Evaluación de efectos indeseables basados en las siguientes frecuencias:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100 < 1/10$)
- Poco frecuente ($\geq 1/1,000 < 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10,000 < 1/1,000$)
- Muy raros ($< 1/10,000$)
- Frecuencia no conocida

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Efectos adversos muy frecuentes:

Depresión.

Sedación, somnolencia, trastorno de la coordinación (ataxia), alteración de la memoria, dificultad para articular palabras (disartria), mareo, dolor de cabeza.

Estreñimiento, boca seca.

Fatiga, irritabilidad.

Efectos adversos frecuentes:

Sensación de confusión, desorientación, alteración del deseo sexual (libido), ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), nerviosismo.

Coordinación anormal, alteración del equilibrio, dificultad para concentrarse, sueño excesivo (hipersomnia), estado de somnolencia profunda y prolongada (letargia), temblor.

Náuseas, disminución del apetito.

Visión borrosa.

Dermatitis.

Disfunción sexual.

Cambios de peso.

Efectos adversos poco frecuentes:

Trastornos mentales y del comportamiento (manía), alucinaciones, reacciones de ira, agitación, dependencia.

Pérdida de memoria (amnesia).

Pérdida de fuerza en los músculos.

Incapacidad para retener la orina en la vejiga (incontinencia urinaria).

Menstruación irregular.

Síntomas de abstinencia.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Aumento de los niveles de prolactina en la sangre (hormona encargada de estimular y mantener la lactancia después del parto).

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Trastornos mentales y del comportamiento (hipomanía), agresividad, hostilidad, pensamiento anormal, hiperactividad psicomotora, abuso de drogas.

Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, contracciones involuntarias de los músculos (distonía).

Trastorno gastrointestinal, hepatitis, alteración de la función del hígado, coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos (ictericia).

Edema periférico.

Angioedema (hinchazón bajo la superficie de la piel).

Fotosensibilidad (respuesta exagerada a la luz).

Retención de orina en la vejiga.

Presión intraocular elevada.

Riesgos por procedimientos del estudio

Riesgos y posibles disconformidades que puede llegar a tener por los procedimientos del estudio:

Extracción de sangre: Una extracción de sangre puede causar debilidad, inflamación de la vena, dolor, moretones, o sangrado en el lugar de extracción. Puede haber una ligera chance de infección.

Catéter intravenoso: El uso de un catéter intravenoso puede causar dolor, moretones, sangrado y una posible infección en la zona del catéter.

ECG: Puede causar irritación de la piel y sarpullido por el uso de gel.

Ayuno: Puede causar mareo, dolor de cabeza, desmayo o malestar estomacal.

Riesgos relacionados al embarazo / Uso de control de natalidad

Si usted es una persona que puede quedar embarazada y es sexualmente activa, debe usar algún método anticonceptivo durante el estudio, comenzando al menos 14 días antes de la primera dosis de la droga de investigación y continuando durante al menos 28 días después de haber tomado la última dosis.

Un paciente masculino sexualmente activo y su pareja femenina en edad fértil deben usar 2 métodos anticonceptivos aceptables (1 de los cuales debe incluir un condón como método anticonceptivo de barrera). Dos métodos aceptables de control de la natalidad incluyen el condón (se requiere el método de barrera) y 1 de los siguientes:

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

- Uso constante y correcto de anticonceptivos hormonales establecidos que inhiben la ovulación de la pareja femenina;
- Dispositivo o sistema intrauterinos establecido por la pareja femenina;
- Ligadura de trompas en la pareja femenina
- Vasectomía u otro procedimiento que resulte en infertilidad (p. ej., orquiectomía bilateral)

Debe usar un condón durante todo el estudio si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con potencial reproductivo, y debe aceptar no donar esperma desde la primera dosis del medicamento del estudio hasta por lo menos 28 días después de haber tomado la última dosis.

Cualquier hombre cuya pareja quede embarazada mientras participa en el período de dosificación del estudio o dentro de los 90 días posteriores a la interrupción de la dosificación del estudio debe informar inmediatamente a su médico del estudio. Se le puede solicitar a su pareja que firme un formulario de consentimiento informado por separado para la recopilación de datos sobre el embarazo y el resultado del embarazo.

Se proveerán los condones durante el estudio.

¿Qué pasa si me lastimo durante el estudio?

En caso de daños físicos, lesiones o consecuencias en su salud, relacionados con la medicación del estudio o procedimientos relacionados con el estudio, se le brindará toda la asistencia (médica, de salud) inmediata y necesaria para tratar dicho daño. Se cubrirán los gastos derivados de los tratamientos.

Al firmar este formulario de consentimiento informado no está renunciando a los derechos que le otorgan el Código Civil y las leyes argentinas en materia de responsabilidad por daños.

En caso de cualquier lesión, debe informar a su médico del estudio. Es posible que deba cooperar en la investigación de la lesión (p. ej., proporcionar información adicional o someterse a pruebas). Durante el período del estudio, está autorizado a buscar otro tratamiento médico solo después de consultar con su médico del estudio, excepto en caso de emergencia.

¿Se mantendrá la confidencialidad de mi participación en el estudio?

Sus datos personales y la información del estudio se procesan de conformidad con la Ley 25326, Ley de Protección de Datos Personales, que está diseñada para proteger su privacidad.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Al firmar este formulario, usted da su consentimiento para que el médico del estudio y su personal recopilen y utilicen sus datos personales para el estudio. Esto incluye: su fecha de nacimiento, su sexo, su origen étnico y datos personales sobre su salud o condición física o mental.

Para garantizar la privacidad, su nombre y otra información de identificación no se adjuntarán a los registros ni a las muestras que se divulguen con fines de investigación. En cambio, solo será identificado por un código. Solo el médico del estudio y el personal autorizado podrán conectar este código a su nombre.

Su identidad y otra información obtenida durante este estudio se mantendrán confidenciales. La información se mantendrá en forma anónima donde solo se desbloqueará el código si es necesario para su tratamiento.

La información que contiene su identidad será utilizada y accedida por los médicos que participan en el estudio de investigación. Esto puede incluir la observación de la realización de los procedimientos del estudio, por ejemplo, la dosificación.

De conformidad con la normativa nacional de datos (Ley 25326 de Protección de Datos Personales) y a través de su médico investigador, usted tiene derecho a controlar el uso de su información médica recopilada y, en su caso, solicitar correcciones. Sin embargo, la información que contiene su identidad puede divulgarse en ciertas circunstancias. Representantes de organismos gubernamentales (como A.N.M.A.T.- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, la Comisión Conjunta de Investigación en Salud de la Provincia de Buenos Aires), los Comités de Ética involucrados, así como las autoridades reguladoras internacionales involucradas en mantener la investigación segura para los participantes.

Todo el personal que acceda a sus registros debe respetar su confidencialidad en todo momento. Esta información recopilada durante el estudio puede utilizarse para solicitar la aprobación de las autoridades reguladoras para comercializar el medicamento. También se puede utilizar en informes del estudio o para presentaciones científicas.

Al firmar este formulario de consentimiento informado por escrito, usted está autorizando a dicho acceso. Entiendo que si me niego a autorizar la divulgación de mi información médica protegida como se describe anteriormente, no podré participar en el estudio.

Tiene derecho a inspeccionar y obtener una copia de su información de salud, incluidos sus registros médicos y sus registros relacionados con el estudio antes de finalizar el estudio.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

El titular de los datos personales está facultado para ejercer el derecho de acceso a dichos datos personales en forma gratuita, en intervalos no inferiores a seis meses, salvo que se acredite un interés legítimo al efecto, de conformidad con el artículo 14, inciso 3 de la Ley Argentina. N.º 25326.

La Dirección Nacional de Protección de Datos Personales, dependiente de la Agencia de Acceso a la Información Pública, organismo de control de la Ley 25.326, tiene la facultad de atender las consultas, quejas o reclamos que surjan en relación con cualquier aspecto de la protección de datos personales. Para ello puede acudir a: Avenida presidente general Julio Argentino Roca 710 - CABA 2º piso, www.argentina.gob.ar/aaip.

¿Qué Consejo de Ética revisó este estudio?

Existen pautas internacionales para garantizar que los estudios clínicos se realicen de manera segura y ética. Estos se denominan “Buenas Prácticas Clínicas” y la “Declaración de Helsinki”. Este estudio se realiza de acuerdo con estos estándares. Este estudio también ha sido aprobado por un comité de ética independiente y agencias reguladoras.

Consentimiento

He leído la información anterior y he discutido cualquier pregunta que tenía con el médico del estudio. Mi firma a continuación significa que he leído este formulario de consentimiento, entiendo su contenido y todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en él han sido respondidas por el médico del estudio y su personal. Entiendo que firmar este formulario de consentimiento es voluntario.

Doy mi consentimiento para participar en el estudio y he tomado mi propia decisión de participar. Mis registros médicos pueden ser revisados por los representantes autorizados, el Comité de Ética y los inspectores de las autoridades reguladoras. Los datos del estudio, incluida mi información médica codificada, pueden usarse y compartirse para fines científicos y de estudio legítimos, incluso si no me opongo, para uso futuro en investigaciones médicas o farmacéuticas. En caso de que no esté de acuerdo con que los datos de mi estudio se utilicen para investigaciones futuras, no se me permitirá participar en este estudio.

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Recibiré una copia firmada de este formulario de consentimiento. No perderé ninguno de mis derechos legales al firmar este formulario de consentimiento. El formulario de consentimiento original firmado se entregará al médico del estudio.

Acepto que mis datos personales, incluidos los datos relacionados con mi salud o condición física o mental, y la raza o el origen étnico, pueden usarse como se describe en este formulario de consentimiento.

Retiro del estudio

Si me retiro del estudio antes de que se completen todas las visitas, es posible que el médico del estudio deba realizar un seguimiento con mi médico de cabecera (como registros médicos o resultados de laboratorio) para obtener informes de seguridad. La información puede ser útil científicamente y puede ser útil para otras personas que requieran el mismo tratamiento. Para todas las muestras de sangre que se recolecten antes de que yo retirara el consentimiento, se completarán las pruebas especificadas en el protocolo del estudio. Se me ha pedido que permita que el médico del estudio continúe con el seguimiento y la recopilación de datos después de mi retiro del estudio.

☐ Sí, estoy de acuerdo

☐ No, no estoy de acuerdo

Participación exclusiva en el estudio

Mientras recibo el fármaco del estudio, acepto que no me uniré a otro estudio de fármaco en investigación y que ya no soy un sujeto en otro estudio de fármaco en investigación. Si participo en más de un estudio de medicamentos en investigación, incluido este estudio en un sitio diferente mientras estoy en tratamiento con la droga del estudio, se me retirará del estudio.

Firma de consentimiento

Nombre del voluntario:

Firma:

Fecha (dd/MMM/aaaa):

Argentina ICF Principal v1.0. dd/mm/aaaa

Page 12 de 13

Estudio de fase 4, de dosis única, aleatorizado, abierto, cruzado de dos vías para determinar la biodisponibilidad de alprazolam 0.5 mg versus formulación liposomal de alprazolam 0.5 mg en sujetos adultos sanos bajo condiciones de ayuno.

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento:

Firma:

Fecha (dd/MMM/aaaa):