

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

ESOMEPRAZOL CÁPSULA DE 40 mg



Fecha de conducción del estudio: 05-06 de noviembre de 2017 (Primer periodo), 12-13 de noviembre de 2017 (Segundo periodo).

RESUMEN Se evaluó la bioequivalencia de dos formulaciones de esomeprazol para administración por vía oral: esomeprazol cápsulas de 40 mg (producto de prueba) de Laboratorios Liomont S.A. de C.V. comparado con esomeprazol 40 mg tabletas (medicamento de referencia). De acuerdo con el protocolo clínico ¹ , aprobado por un Comité de Ética en Investigación y autorizado por la COFEPRIS, se realizó un estudio simple ciego, cruzado 2x2 (2 tratamientos, 2 secuencias y 2 periodos), con asignación aleatoria, a dosis única, bajo condiciones de ayuno, y con un periodo de lavado de 1 semana entre ambos periodos, de acuerdo con la vida media de eliminación del fármaco en estudio. Durante el primer periodo del estudio los sujetos de investigación (voluntarios sanos) recibieron una dosis única de 40 mg de esomeprazol cápsulas o del medicamento de referencia, esomeprazol tabletas. En el segundo periodo del estudio los tratamientos fueron cruzados de acuerdo a la secuencia de aleatorización asignada previamente. El objetivo del estudio fue comparar la biodisponibilidad de ambos productos a través de los parámetros farmacocinéticos promedio de cada fármaco. En cada periodo, a cada voluntario se le tomaron un total de 17 muestras de sangre mediante un catéter venoso periférico, la primera extracción se hizo antes de la administración del medicamento (0.00 h) y las demás durante las 12 h posteriores a la administración de los tratamientos. Las muestras plasmáticas fueron analizadas empleando un método analítico por cromatografía de líquidos	CLAVE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN A329-15
	Investigador principal Dr. C. Everardo Piñeyro-Garza
	Sitio de Investigación Unidad Clínica: Instituto de Investigación en Farmacología Clínica y Experimental IPHARMA S.A. de C.V. (autorización sanitaria: TA-33-16) Unidad Analítica: BioKinetics, S.A de C.V. (autorización sanitaria: TA-29-16)
	METODOLOGÍA DEL ESTUDIO CLÍNICO Objetivo del estudio Evaluar la bioequivalencia de dos formulaciones de esomeprazol para administración por vía oral: esomeprazol cápsulas de 40 mg (producto de prueba) de Laboratorios Liomont S.A. de C.V. comparado con el medicamento de referencia, después de la administración oral de una dosis única de 40 mg (1 cápsula o tableta) bajo condiciones de ayuno, en 47 voluntarios clínicamente sanos de la población mexicana. Población de estudio Criterios de inclusión Voluntarios de la población mexicana, de ambos sexos, entre 18 y 51 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 18.42 a 26.97 kg/m ² , clínicamente sanos, determinado a través de la historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio clínico y gabinete (biometría hemática, perfil bioquímico para determinar glucosa, función renal, función

acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem el cual fue previamente validado conforme a la normativa mexicana vigente⁵.

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos indicadores de bioequivalencia⁵ demostró que ambos productos presentan biodisponibilidades similares en relación a concentración ($C_{máx}$) y la cantidad de fármaco absorbida (ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$) sin diferencias estadísticamente significativas, con lo que se concluyó que ambos productos farmacéuticos son BIOEQUIVALENTES.

hepática, así como serología para hepatitis B, C, VDRL y VIH, examen general de orina y electrocardiograma de 12 derivaciones), sin presencia de alergia conocida al medicamento de estudio o sus componentes, sin uso habitual de tabaco, alcohol o drogas y con prueba de embarazo negativa para los voluntarios del sexo femenino. Los sujetos de investigación aceptaron su participación voluntaria en el estudio mediante la firma de la Carta de Consentimiento Informado¹; las voluntarias en edad fértil otorgaron su compromiso de no embarazo por escrito. Ambos documentos fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética en Investigación y por la COFEPRIS.

Diseño del estudio

Estudio simple ciego (unidad analítica), a dosis única, aleatorizado, abierto (unidad clínica), cruzado 2x2 (2 tratamientos, 2 períodos y 2 secuencias), bajo condiciones de ayuno, con un período de lavado entre periodos de 1 semana (7 días) para garantizar la eliminación de más del 95% del fármaco con base en la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del mismo¹ y evitar así un probable efecto de arrastre.

Tabla 1. Esquema del diseño del estudio de bioequivalencia de esomeprazol

		GRUPO O SECUENCIA	1er PERIODO	PERIODO DE LAVADO	2do PERIODO
47 VOLUNTARIOS SANOS	ASIGNACIÓN ALEATORIA	GRUPO 1: PR	MEDICAMENTO DE PRUEBA (P) 1 cápsula de 40 mg	1 SEMANA	MEDICAMENTO DE REFERENCIA (R) 1 tableta de 40 mg
		GRUPO 2: RP	MEDICAMENTO DE REFERENCIA (R) 1 tableta de 40 mg		MEDICAMENTO DE PRUEBA (P) 1 cápsula de 40 mg

Tamaño de muestra: 47 voluntarios clínicamente sanos de ambos sexos (25 hombres y 22 mujeres).

Medicamento de prueba: esomeprazol cápsulas de 40 mg, fabricado por Laboratorios Liomont S.A. de C.V., con número de lote: 278H0024-B y fecha de caducidad: agosto de 2019.

Medicamento de referencia: En apego a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013⁵ y de acuerdo al Listado de Medicamentos de Referencia emitido por la COFEPRIS² se utilizó como comparador (esomeprazol) tabletas de 40 mg, con el registro sanitario 106M2001 SSA IV, con número de lote: 73500 y fecha de caducidad: octubre de 2019.

Desarrollo del estudio clínico

El estudio se realizó de acuerdo a un diseño cruzado 2 x 2 por lo que, en el primer periodo, con un ayuno previo de al menos 10 h, cada voluntario recibió una dosis oral única de 40 mg de esomeprazol del medicamento R (medicamento de referencia) o del medicamento P (medicamento de prueba), según la secuencia asignada a través de la tabla de aleatorización. En el segundo periodo, los tratamientos se cruzaron, es decir, los sujetos recibieron el medicamento contrario al administrado durante el primer periodo. En ambos periodos el medicamento se administró con 250 mL de agua a temperatura ambiente. El periodo de lavado fue de 1 semana (7 días), para garantizar la completa eliminación del tratamiento administrado en el primer periodo.

Los sujetos se internaron en la Unidad Clínica al menos 10 h antes de la administración del medicamento, con la intención de estandarizar las condiciones del estudio. En apego al protocolo clínico¹ aprobado, se mantuvieron en confinamiento y vigilancia médica hasta después de la toma de muestra sanguínea de 12 h postratamiento. Después de una revisión médica, los voluntarios egresaron de la Unidad Clínica para cumplir con el periodo de lavado y reingresaron para el segundo período del estudio, donde se mantuvieron las mismas condiciones del periodo anterior.

Dieta

La dieta se estandarizó de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013 y se empleó el mismo esquema de alimentación en ambos periodos.

Muestras de sangre obtenidas para determinar parámetros farmacocinéticos

Las muestras de sangre venosa fueron obtenidas a través de un catéter venoso periférico colocado en el antebrazo de cada sujeto. En cada periodo del estudio se extrajo un total de 17 muestras sanguíneas de 6.0 mL a cada voluntario, en los siguientes tiempos de muestreo: 0.00 h o pre-dosis, 0.50, 1.00, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 5.00, 6.00, 7.00, 8.00, 10.00 y 12.00 h después de la administración del tratamiento correspondiente. Las muestras sanguíneas fueron procesadas para la separación y posterior congelación del plasma, matriz biológica utilizada para la cuantificación de esomeprazol.

METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ESOMEPRAZOL

La cuantificación del analito en las muestras de plasma se realizó utilizando un método analítico por cromatografía de líquidos acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), el cual fue desarrollado y validado en la Unidad Analítica Biokinetics S.A. de C.V. en la Ciudad de México, de acuerdo a los criterios y especificaciones establecidas en la NOM-177-SSA1-2013⁵ e identificado bajo la clave BK-PV-039-REP.

El método analítico mostró ser lineal, reproducible y exacto en un intervalo de trabajo que va de los 4.0 a los 2400 ng/mL de esomeprazol; de igual manera se demostró la selectividad del método frente a fármacos concomitantes y posibles interferencias presentes en la matriz biológica. Con lo anterior, se demostró la confiabilidad del método analítico para la cuantificación de esomeprazol en muestras de plasma humano y para su aplicación en el presente estudio de bioequivalencia.

ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO- ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis farmacocinético se procesaron los datos de los 47 voluntarios que participaron en el estudio, dos de los voluntarios no se presentaron al segundo periodo del estudio clínico y un voluntario fue eliminado del análisis estadístico por haber incumplido con el protocolo clínico (antidoping positivo en el primer periodo)¹. En los perfiles farmacocinéticos individuales y de ambas formulaciones se observó que fueron muy similares entre sí, esto se confirmó a través del análisis estadístico. En la *Figura 1* se presentan los perfiles promedio de concentración plasmática de esomeprazol en función del tiempo nominal para el producto de referencia (A) y para el de prueba (B) en escala aritmética y semilogarítmica.

La determinación de los parámetros farmacocinéticos individuales se realizó a partir de los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo de cada sujeto de investigación y para cada producto bajo estudio, utilizando el programa Phoenix® WinNonlin®, versión 7.0 Pharsight Corporation⁷ y empleando un análisis no compartimental de los datos.

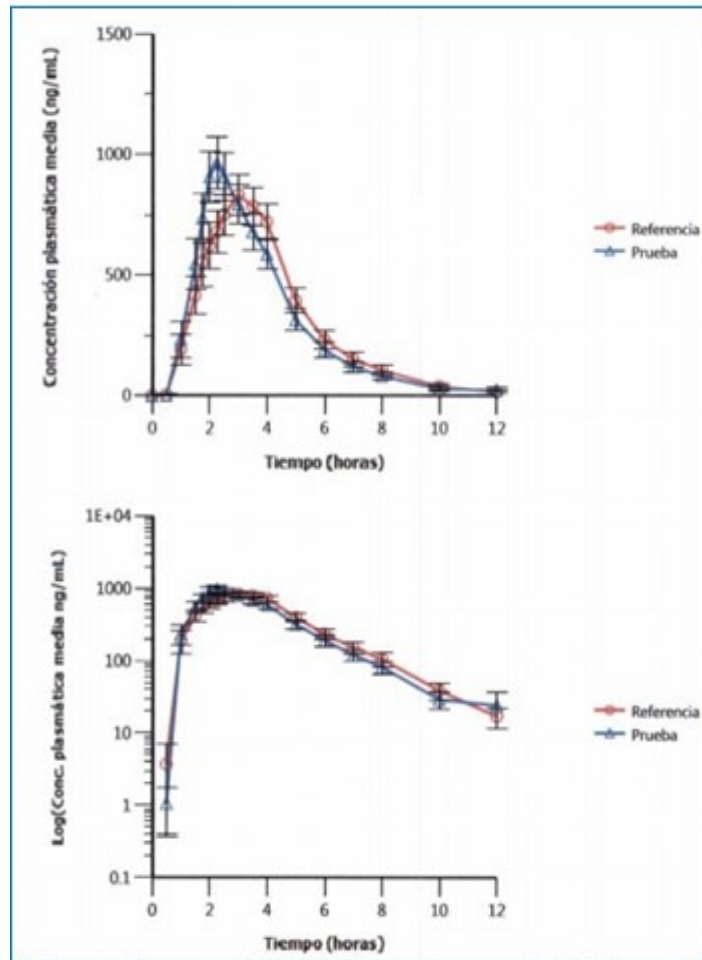


Figura 1. Perfiles promedio de concentración plasmática de esomeprazol en función del tiempo nominal en escala aritmética (gráfico superior) y semilogarítmica (gráfico inferior) después de la administración de una dosis única de 40 mg de esomeprazol bajo condiciones de ayuno.

**Producto de referencia (perfil rojo, A); producto de prueba (perfil azul, B). Cada punto representa el valor promedio (n = 44), las barras de error corresponden a la DE de la media de cada concentración plasmática.*

Los parámetros farmacocinéticos área bajo la curva del tiempo cero al último tiempo de muestreo y del tiempo cero al infinito (ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$) fueron determinados utilizando el método de los trapezoides, el cálculo de la constante de eliminación (k_e) se realizó mediante el ajuste lineal de la fase terminal o de eliminación de los datos de concentración plasmática con transformación logarítmica; mientras que, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $t_{m\acute{a}x}$ se obtuvieron directamente de los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo. En la Tabla 2 se presentan los parámetros farmacocinéticos promedio de esomeprazol (prueba y referencia). Se puede observar que solo existen diferencias mínimas entre ambos tratamientos.

Tabla 2. Comparación de los parámetros farmacocinéticos promedio de esomeprazol obtenidos con los

Parámetros farmacocinéticos	Esomeprazol	
	Medicamento de Referencia (± DE)	Medicamento de prueba Laboratorios Liomont S.A. de C.V. (± DE)
C_{máx} (ng/mL)	1357.62 (540.75)	1377.81 (684.64)
ABC_{0-t} (ng.h/ mL)	3369.27 (1877.69)	3314.55 (2166.44)
ABC_{0-∞} (ng.h/mL)	3422.81 (1950.96)	3485.29 (2220.20)
t_{máx} (h)	2.61 (0.91)	2.38 (1.05)
t_{1/2} (h)	1.17 (0.39)	1.19 (0.50)
k_e (h⁻¹)	0.66 (0.21)	0.65 (0.21)
TMR_{0-t} (h)	3.72 (0.98)	3.52 (0.90)

*Para todos los parámetros farmacocinéticos el valor promedio se obtuvo con una n = 44 y considerando el tiempo de muestreo nominal.

Análisis de varianza e Intervalos de confianza al 90%

Finalmente, se realizó el análisis estadístico requerido para dictaminar la bioequivalencia de las dos formulaciones a partir de los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-t}, ABC_{0-∞} y C_{máx} utilizando un análisis de varianza con un $\alpha = 0.05$ (nivel de significancia), la construcción de los intervalos de confianza clásicos (IC) al 90%, la prueba doble unilateral de Schuirman⁶ (prueba de hipótesis) y calculando el poder o potencia estadística de la prueba. Los cálculos se llevaron a cabo con los datos crudos y transformados logarítmicamente empleando el programa Phoenix[®] WinNonlin[®], versión 7.0 Pharsight Corporation (Cary, Carolina del Norte, E.E.U.U.)⁷. Para dictaminar la bioequivalencia de los productos se consideraron los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013⁵: IC clásicos al 90% para los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-t}, ABC_{0-∞} y C_{máx}, que se encontraran dentro del 80% a 125% para los datos transformados logarítmicamente y $p < 0.05$ para la prueba de hipótesis de Schuirman⁶.

CONCLUSIÓN DE BIOEQUIVALENCIA

Para los parámetros ABC_{0-t}, ABC_{0-∞} y C_{máx}, los IC clásicos al 90% de las medias geométricas de los datos transformados logarítmicamente se encontraron dentro de los límites de aceptación de bioequivalencia del 80% a 125% con una potencia estadística mayor a 0.8, con lo que se cumplen con los criterios de bioequivalencia. De la misma forma, se cumplió con el criterio de aceptación para la prueba de Schuirman ya que, para los 3 parámetros antes mencionados, los valores de probabilidad fueron menores al nivel de significancia de 0.05 (5%).

Los resultados presentados en las *Tablas 2 y 3*, así como los gráficos presentados en la *Figura 1* muestran que ambas formulaciones presentaron un perfil farmacocinético similar y con ello biodisponibilidades semejantes sin diferencias estadísticamente significativas con lo que se concluye que ambos productos farmacéuticos conteniendo esomeprazol son **BIOEQUIVALENTES**.

Tabla 3. Análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos indicadores de bioequivalencia

Parámetro	Media geométrica Prueba/Referencia	Cociente de la media geométrica (%)	IC _{90%} (%) *	CV _{intra-sujeto} (%)	Potencia
C_{máx} (ng/mL)	1357.62/1377.81	95.93	86.88-114.47	28.16	0.98
ABC_{0-t} , (ng.h/mL)	3369.27/3314.55	93.78	85.30-103.09	26.85	0.99
ABC_{0-∞} , (ng.h/mL)	3422.81/3485.29	97.51	88.76-107.12	26.36	0.99

* Los IC clásicos al 90% cumplieron con los criterios de bioequivalencia ya que se encontraron dentro del 80-125% con una potencia estadística mayor al 80%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Protocolo Clínico A329-15: *Estudio de bioequivalencia de dos preparados farmacéuticos de Esomeprazol tableta/cápsula de 40 mg por vía oral. Estudio simple ciego, cruzado, aleatorizado, a dosis única, en dos tratamientos, dos periodos y dos secuencias en condiciones de ayuno, en población mexicana.*
2. Comisión de Autorización Sanitaria, Dirección Ejecutiva de Autorización y Establecimientos, Listado de Medicamentos de Referencia, edición 2017.
3. Piñeyro-Garza, Everardo. *Informe del Estudio de Bioequivalencia: Estudio de bioequivalencia de dos preparados farmacéuticos de Esomeprazol tableta/cápsula de 40 mg por vía oral. Estudio simple ciego, cruzado, aleatorizado, a dosis única, en dos tratamientos, dos periodos y dos secuencias en condiciones de ayuno, en población mexicana sana.* Protocolo clínico con clave A329-15.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben ajustarse los Terceros Autorizados que realicen pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
6. Schuirmann, SJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability, J. Pharmacokinet. Biopharm, 1987, 15:657-680.
7. Phoenix® WinNonlin®, versión 7.0 Pharsight Corporation, Cary, North Carolina, USA.

Ética Farmacéutica desde 1938

LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.

Dirección Médica

Gerencia de Investigación Clínica

Carretera México Toluca #5420 Piso 12

Col. El Yaqui, Del. Cuajimalpa, C México, CP.

05320 +52 (55) 58.14.12.00

Los derechos de uso, publicación, divulgación y/o reproducción del texto, logos, contenido, imágenes, gráficas, estadísticas, nombres comerciales, resultados, conclusiones y demás información del estudio clínico de Esomeprazol cápsulas 40 mg son propiedad de Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. En ningún caso se entenderá que Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. ha concedido o que se efectúa renuncia, transmisión, cesión total o parcial de dichos derechos ni se confiere ningún derecho, y en especial, de alteración, explotación, reproducción, distribución o comunicación pública sobre dichos contenidos sin la previa autorización expresa de Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. La divulgación de la información es realizada exclusivamente de carácter informativo para la comunidad médica y profesionales de la Salud.