

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## DES Loratadina

### CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S.A. DE C.V. INFORME FINAL

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE DES Loratadina EN SÓLIDOS ORALES A UNA DOSIS DE 5 mg EN VOLUNTARIOS SANOS.

**CÓDIGO: CE-IFDB.1370**

CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S.A. DE C.V.

Javier Castillo, Eduardo Hernández, Mónica Vallejo, Julia Antonio, Elisa Zamora, Julio Acosta, Diego Núñez, Diana Riva, Reynalda García, Luis Mendoza, Iván Oliva y Héctor Avila.

### RESUMEN GENERAL

Con el fin de comparar la biodisponibilidad entre dos medicamentos que contienen Desloratadina en su presentación de tabletas en términos de velocidad y magnitud de absorción a una dosis de 5 mg, representados por los parámetros farmacocinéticos de Concentración máxima ( $C_{max}$ ) y Área bajo la curva (ABC), la Unidad Clínica de CECyC Pharma realizó el estudio clínico con una dosis única del medicamento de prueba que consistió en tableta recubierta de 5 mg de Desloratadina fabricado por Laboratorios La Santé, S.A., con número de lote 3115887 y fecha de caducidad febrero de 2016, proporcionado por el patrocinador en su envase comercial. Como medicamento de referencia se utilizó tableta de 5 mg de Desloratadina (Aviant®) fabricado por Shering-Plough, S.A. de C.V., con número de lote 3STBE006 y fecha de caducidad 01 de abril de 2015.

El diseño del estudio fue controlado, abierto, de dosis única de 5 mg, por vía oral, en condiciones de ayuno, cruzado, con dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias (2x2), con asignación al azar de las secuencias y con un período de lavado de 14 días entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto en 28 sujetos voluntarios, adultos, de ambos géneros.

Las tomas de muestras para determinar el perfil plasmático se obtuvieron de acuerdo al tiempo de vida media de los fármacos, estos tiempos fueron de 0.0 (pre-dosis) y a las 0.50, 0.75, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 8.00, 12.00, 24.00, 48.00, 72.00, 96.00 y 120.00 horas después de la administración del medicamento.

La cuantificación del fármaco inalterado se realizó en la Unidad Analítica de CECyC Pharma, empleando un método por cromatografía de líquidos de alta resolución con detección de Ms-Ms previamente validado, con lo que se determinó el perfil plasmático a diferentes tiempos después de la administración oral de una dosis única de 5 mg de Desloratadina.

Una vez obtenidas las concentraciones plasmáticas a los diferentes tiempos, se determinaron los parámetros farmacocinéticos con ayuda del programa Phoenix WinNonlin® versión 6.3, Microsoft Office y Statgraphics Centurion versión XV, obteniéndose los siguientes resultados:  $C_{max}$  de  $2.56 \pm 0.95$  ng/mL;

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## DES LoratADINA

$ABC_{0-t}$  de  $26.26 \pm 11.26$  h\*ng/mL;  $ABC_{0-inf}$  de  $30.20 \pm 12.53$  h\*ng/mL, para el medicamento de prueba y  $C_{max}$  de  $2.23 \pm 0.75$  ng/mL;  $ABC_{0-t}$  de  $24.74 \pm 10.86$  h\*ng/mL;  $ABC_{0-inf}$  de  $29.37 \pm 13.01$  h\*ng/mL, para el medicamento de referencia.

Por lo tanto, la conclusión del presente estudio de bioequivalencia es que **el medicamento de prueba es BIOEQUIVALENTE con respecto al medicamento de referencia AVIANT®** en términos de velocidad y magnitud de absorción ( $C_{max}$  y ABC). Así mismo el estudio se condujo de acuerdo a la NOM-177-SSA-2013, las buenas prácticas clínicas, los lineamientos de la declaración de Helsinki y sus enmiendas correspondientes, buenas prácticas de laboratorio y demás normas aplicables.

### OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue comparar la biodisponibilidad entre dos formulaciones, la formulación de prueba fue tabletas recubiertas de Desloratadina de 5 mg de Laboratorios La Santé, S.A., y la formulación de referencia fue tabletas de Desloratadina de 5 mg (Aviant®) de Schering-Plough, S.A. de C.V., en condiciones de ayuno, en voluntarios sanos Mexicanos de ambos géneros, a una dosis de 5 mg (1 tableta) de cada uno de los productos de estudio para determinar si existe bioequivalencia.

### MEDICAMENTOS EVALUABLES Y BALANCE

Los datos de las pruebas farmacopeicas (valoración y uniformidad de dosis) se tomaron de los certificados de análisis realizados por el patrocinador.

Características	Medicamento de prueba	Medicamento de referencia
Denominación Común Internacional (DCI):	Desloratadina	Desloratadina
Denominación Genérica:	Desloratadina	Desloratadina
Nombre Comercial:	No especificado	Aviant® Reg. No. 023M2001 SSA IV
Forma Farmacéutica:	Tableta recubierta	Tableta
Presentación:	5 mg	5 mg
Dosis:	5 mg	5 mg
Número de Lote:	3115887	3STBE006
Fecha de Caducidad:	Febrero de 2016	01 de Abril de 2015
Fabricante:	Laboratorios La Santé, S.A.	Schering-Plough, S.A. de C.V.
Cantidad de medicamento recibida	100 tabletas	90 tabletas
Cantidad empleada	30 tabletas (28 voluntarios+2 tabletas de respaldo en la etapa de administración)	29 tabletas (27 voluntarios+2 tabletas de respaldo en la etapa de administración)
Cantidad almacenada	70 tabletas	61 tabletas
Uniformidad de contenido	Valor de aceptación 6.46*	Valor de aceptación de 8.76*
Valoración:	98.3%*	96.0%*

Diferencia entre Valoración de Desloratadina: 2.3%

\*Datos tomados del certificado de análisis del medicamento de prueba y de referencia proporcionados por el patrocinador.

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## DES Loratadina

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de bioequivalencia entre dos productos en presentación de sólidos orales de Desloratadina a una dosis de 5 mg, a través de un estudio de dosis única, por vía oral, en ayuno, cruzado (2x2), con dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, con asignación al azar de las secuencias y con un período de lavado de 14 días entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto, en un estudio con 28 sujetos voluntarios sanos, adultos, de ambos géneros.

Para el estudio ingresaron 28 sujetos, sanos, de ambos géneros (18 hombres y 10 mujeres) todos ellos sanos, adultos, de edades entre 18 y 48 años. No hubo voluntarios excluidos en el estudio. Se eliminó al voluntario 23-D por evento adverso no relacionado al medicamento de estudio durante la toma del tiempo 96.0 del primer periodo del estudio; por lo que el número total de voluntarios que finalizaron el estudio fue de 27.

Se realizaron pruebas de toxicología de orina (anfetaminas, metanfetaminas, cocaína, opiáceos, marihuana y benzodiazepinas) y prueba de alcoholimetría en aliento a todos los voluntarios; además, a las mujeres participantes se les realizó una prueba de embarazo en orina, en cada uno de los dos periodos del estudio previo a la administración de los medicamentos.

El periodo de internamiento de los voluntarios fue alrededor de 12 horas antes de la administración del medicamento y 24 horas después de la administración (el tiempo total de internamiento fue de 36 horas aproximadamente en ambos periodos del estudio). Los voluntarios tuvieron un egreso de las instalaciones después de 24 horas, post-administración del medicamento en el primer período. Además, tuvieron que regresar a las tomas ambulatorias de las 48.00, 72.00, 96.00 y 120.00 horas en cada uno de los períodos del estudio. El periodo de lavado-eliminación del fármaco fue de 14 días después de la primera administración, fuera de la unidad. Posteriormente, en el segundo periodo se realizaron las mismas actividades y logística que en el primer periodo. Los voluntarios recibieron una dieta estandarizada por la Unidad Clínica, de iguales características (cantidad, calidad y tipo de comida) en ambas sesiones, para todos los voluntarios.

En el periodo de confinamiento pre-dosis, previo al inicio del periodo de ayuno nocturno, la ingesta de agua natural fue moderada hasta 1 hora previa a la administración del medicamento. Se administró por vía oral una tableta de Desloratadina de 5 mg en dosis única del medicamento de estudio correspondiente (prueba o referencia) a cada uno de los voluntarios.

Posteriormente ingirieron 250 mL de agua, de acuerdo al programa establecido. Esta acción se llevó a cabo de acuerdo al programa establecido.

Se tomaron alrededor de 4.5 mL de sangre, mediante un catéter insertado por venopunción usando 1 mL de heparina sódica diluida en solución salina a partir de la 1a muestra para mantener el catéter permeable. Las muestras de sangre obtenidas se depositaron en tubos, conteniendo citrato de sodio como anticoagulante.

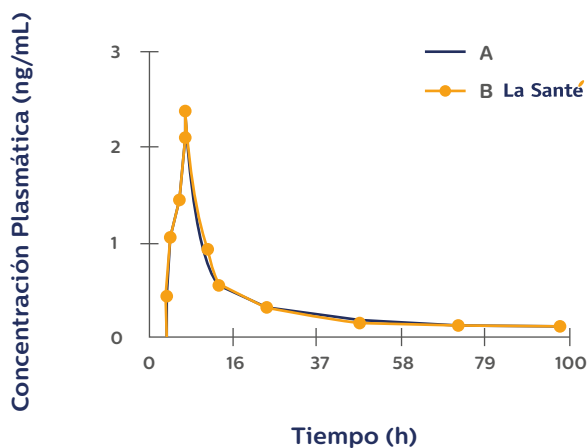
Las tomas de muestra se realizaron para cada periodo a las: 0.0 (Basal), y post-dosis a las 0.50, 0.75, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 8.00, 12.00, 24.00, 48.00, 72.00, 96.00 y 120.00 horas después de la administración del medicamento.

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## DES LorATADINA

### RESULTADOS

#### Perfil farmacocinético comparativo de DES LorATADINA 5 MG



### CONCLUSIONES

En el análisis de varianza no se observó efecto significativo de las fuentes de variación para ABC, no así para  $C_{max}$  donde se observó efecto significativo del factor medicamento, con un valor de  $P < 0.05$ , sin embargo, dicho efecto no representa una diferencia mayor al 20%, ya que dicho parámetro se encuentra dentro del intervalo de confianza clásico al 90% (80.00%-125.00%), al igual que ABC, cumpliendo el criterio establecido.

Para el caso del parámetro  $T_{max}$  se realizó la comparación de muestras pareadas por medio de la prueba de Wilcoxon (prueba de rangos con signo) en donde se encontró que el valor de  $P$  es mayor a 0.05 (0.6743) con un nivel de confianza del 95.0%, lo cual indica que no hay diferencia significativa entre los valores de  $T_{max}$  obtenidos para cada formulación.

En el análisis de residuales estudentizados no se observa la presencia de datos extremos bajo el criterio de  $\pm 4$  residuales estudentizados establecido en el protocolo clínico, sin embargo al realizar la prueba  $T^2$  Hotelling, se observa la presencia de 6 valores extremos correspondientes a los voluntarios 4 y 20 para  $C_{max}$ ; 5, 7 y 8 para  $ABC_{0-t}$  y 6, 7 y 8 para  $ABC_{0-inf}$ . Aún cuando no se cuenta con la evidencia científica que respalde la evidencia estadística se evaluó de forma exploratoria el impacto de la presencia de estos probables datos extremos, en la conclusión estadística. De tal forma que se realiza el análisis de varianza y construye el intervalo de confianza al 90% sin tomar en cuenta dichos datos. A partir de estos resultados se determina que los valores detectados no son de influencia, ya que no se modifica la conclusión estadística, de tal forma que se puede asegurar que tanto la velocidad como la cantidad de fármaco absorbido del producto de prueba con respecto al de referencia no es mayor al  $\pm 0.2231$  en escala logarítmica ya que se observó bioequivalencia al cumplir con el criterio IC90% 80%-125% en ambos escenarios evaluados.

Al realizar la estadística Bioequivalente con los datos de 26 voluntarios con un intervalo de confianza al 90%, se hace evidente que los valores se encuentran dentro de los límites de bioequivalencia para el intervalo clásico al 90% del 80.00%-125.00% para  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-inf}$ .

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## DESLORATADINA

Por otro lado, la probabilidad de exceder los límites de aceptación en la prueba de Schuirmann se encontró dentro del límite crítico de aceptación, con un valor de  $P < 0.05$  para los tres parámetros farmacocinéticos evaluados, lo que indica que la probabilidad de caracterizar el producto como bioequivalente sin serlo en realidad es baja.

En la prueba de bioequivalencia con 26 voluntarios se observó una potencia estadística superior a 80% en  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-inf}$ , lo cual indica que el tamaño de muestra fue adecuado para poder identificar una diferencia de  $\pm 0.2231$  en la escala logarítmica. Así mismo se observó una variabilidad intrasujeto de 14.27%, 20.70% y 24.91% respectivamente.

Dado que no se logró identificar diferencia significativa en cuanto a velocidad y cantidad de fármaco biodisponible del producto de prueba con respecto al producto de referencia. Se determina que el producto de prueba es **BIOEQUIVALENTE** con respecto al medicamento de referencia bajo los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Información para prescribir AVIANT Shering-Plough, S.A. de C.V. Reg. Núm. 023M2001, SSA IV.
- Marian Carretero Colomer. "Desloratadina" <http://www.dfarmacia.com> el 08/06/2011.
- Geng-Chang Yeh, "Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of a Generic Desloratadine Tablet Formulation in Healthy Male Volunteers". *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 54, No. 3, 166-170 (2004).
- Melton Affrime "Effect of Race and Sex on Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of Deslatadine" *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 Suppl. 1: 21-28.
- Declaración de Helsinki. 64a Asamblea General de la WMA, Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013.
- Guía Tripartita Armonizada de la ICH (International Conference on Harmonization), Buenas Prácticas Clínicas, documento E6.
- Guía Tripartita Armonizada de la ICH (International Conference on Harmonization), Definiciones y Lineamientos de Reporte Expedito de Eventos Adversos, documento E2A.
- Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las 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.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Shein-Chung-Chow "Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies" Marcel Dekker, Inc, 1992
- Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres Humanos. Preparados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud Ginebra 2002.
- Hauschke D, Steinijans vW, Diletti E. and Burke M. Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.* 20, 557-561 (1992).
- Durdu Karasoy, Gulcan Daghan, Examination of Outliers in Bioequivalence Studies *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2012;22(4):307-312.
- Liu JP, Weng CS. Detection of outlying data in bioavailability/ bioequivalence studies. *Stat Med* 1991;10(9):1375-1389.
- Samir Gupta, Christopher Banfield, Melton Affrime, Thomas Marbury, Desmond Padhi an Paul Glue, Oral Bioavailability of Desloratadine Is Unaffected by Food. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 Suppl. 1: 7-12.
- Ley de protección de datos personales para el Distrito Federal. Fecha de publicación. 03 octubre 2008.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1198, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- Protocolo de análisis de muestras CE-PBB.1370.
- CE-MA. 174-A Método analítico para cuantificar Desloratadina en plasma.
- CE-IVB. 1304-A. Informe de validación de un método analítico por cromatografía de líquidos acoplado a MS/MS para cuantificar Desloratadina en plasma. Actualización 2014.

# La Santé

"Medicamentos **BIOEQUIVALENTES\***, igual de efectivos, igual de confiables"

 [www.lasanteca.com](http://www.lasanteca.com)

 [La Santé Centroamerica](#)

 [la\\_sante\\_centroamerica](#)

 **Pharmetique**  
LABS

Esta información es para uso exclusivo del cuerpo médico.

\*La Santé cuenta con estudios de bioequivalencia para una gran gama de medicamentos.