

INFORME DE ESTUDIO

ESTUDIO PARA OPTAR A BIOEXENCION MEDIANTE PROPORCIONALIDAD DE LA DOSIS DEL MEDICAMENTO HALOPERIDOL COMPRIMIDOS DE 5 mg DE LABORATORIO SYNTHON CHILE

Haloperidol 5 mg

Patrocinador: Laboratorio Synthon Chile Ltda.

Junio 2015

003-15VT-IF-260615

RESUMEN DEL ESTUDIO

Patrocinador: Synthon Chile Ltda.	Nombre de los productos: Haloperidol comprimidos recubiertos de 5 mg	Nombre y dosis API: Haloperidol de 5 mg
Título: Estudio para optar a bioexención mediante proporcionalidad de la dosis del medicamento Haloperidol comprimidos de 5 mg de laboratorio Synthon Chile Ltda.		
Investigadores: Nicolás Yazigi Vásquez, Luis Pimentel Poulain, Daniela Muñoz.		
Centro: Laboratorio Innolab SpA		
Fecha validación técnica analítica: 26 de mayo al 3 de junio de 2015 Fecha análisis de disolución: 10 al 22 de junio de 2015		
Objetivo: Demostrar mediante un estudio In-Vitro de bioexención por proporcionalidad de la dosis, la bioequivalencia de la formulación oral de Haloperidol comprimidos recubiertos de 5 mg, elaborado por Synthon Chile Ltda, con respecto al biolote de Haloperidol comprimidos 1 mg de la misma procedencia.		
Método: Estudio In-Vitro, de disolución comparativa y análisis de similitud. Mediante la determinación de perfiles de liberación/disolución del fármaco a través de cinéticas de disolución a diferentes tiempos de muestreo a pH 4,5 en Aparato II USP, paleta.		
pH evaluados: Disolución: pH 4,5		
Número de unidades testeadas: 12 Haloperidol 1 mg y 12 Haloperidol 5 mg		
Producto Test y dosis: Haloperidol 5 mg (F-4183/15)		
Producto biolote y dosis: Biolote: Haloperidol 1 mg (F-4182/15)		
Criterio de evaluación: Una vez ejecutadas las cinéticas de disolución en el medio de disolución validado -pH 4,5- para el producto Test y el biolote, se realiza el cálculo del factor de similitud luego de alcanzar > 85% del fármaco disuelto: $F_2 \geq 50$ considera que los medicamentos tienen un perfil de disolución similar. -Si el producto es de muy rápida disolución (más del 85% fármaco disuelto antes de los 15 minutos, no es necesario el cálculo de f_2 y se consideran que tiene perfiles de disolución similares.		
Resultados: El medicamento Test Haloperidol de 5 mg comparado con el Biolote, demostraron ser de muy rápida liberación - disolución, presentando perfiles similares, no siendo necesario el cálculo de f_2 .		
Conclusiones: A la luz de los resultados obtenidos y utilizando los criterios regulatorios vigentes, se concluye que el producto Haloperidol de 5 mg, de Synthon Chile Ltda, formulación Test, es similar al Biolote Haloperidol de 1 mg, producto que a su vez demostró ser bioequivalente y equivalente terapéutico con Haldol® de Laboratorio Johnson & Johnson, producto de referencia del mercado.		



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PAGINA: 1 de 276

PATROCINADOR

Datos del Patrocinador	Laboratorios Rider Ltda		
Representante del Patrocinador	NOMBRE: L.N. Cindy Becerril Martinez	FIRMA:	FECHA:

UNIDAD CLÍNICA

Unidad Clínica donde se realiza el estudio	Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, S.A. de C.V.		
Investigador Principal/Coordinador Médico	NOMBRE: Dra. Mónica Vallejo González	FIRMA:	FECHA:

UNIDAD ANALÍTICA

Unidad Analítica donde se realiza el estudio	Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, S.A. de C.V.		
Director de la Unidad Analítica	NOMBRE: M. en C. Julia Antonio Jarquín	FIRMA:	FECHA:

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Coordinador General de Aseguramiento de Calidad	NOMBRE: Q.F.B. Reynalda García Rea	FIRMA:	FECHA:
---	--	--------	--------

DIRECCIÓN GENERAL

Coordinador de Farmacocinética y Estadística	NOMBRE: M. en C. Luis Mendoza Morales	FIRMA:	FECHA:
Responsable Sanitario	NOMBRE: M. en C. Iván Oliva González	FIRMA:	FECHA:

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PAGINA: 2 de 276

ÍNDICE GENERAL

i.	Alcance	8
ii.	Resumen	8
iii.	Estructura Administrativa de los Investigadores de Estudio	10
1.	Introducción	11
1.1.	Propiedades Farmacocinéticas	11
1.2.	Propiedades Farmacodinámicas	12
2.	Objetivo	12
3.	Hipótesis Estadística	13
4.	Medicamentos Evaluados y Balance	13
5.	Conducción del Estudio (de Acuerdo a Protocolo Clínico)	15
5.1.	Diseño del Estudio	15
5.2.	Consideraciones Éticas del Estudio	15
6.	Etapas Clínicas	15
6.1.	Fecha de Ejecución de Cada Periodo	15
6.2.	Tamaño de Muestra (Población y Demografía)	16
6.2.1.	Número de Voluntarios Incluidos	16
6.2.2.	Número de Voluntarios Excluidos	16
6.2.3.	Número de Voluntarios Eliminados	16
6.3.	Selección de Voluntarios	16
6.3.1.	Criterios de Inclusión	16
6.3.2.	Criterios de Exclusión	17
6.3.3.	Criterios de Eliminación	18
6.4.	Verificación del Estado de Salud de los Voluntarios	18
6.4.1.	Pruebas de Laboratorio	18
6.4.2.	Historia Clínica	19
6.5.	Periodo de Internamiento	19
6.6.	Alimentación (Consumo Y Desviaciones)	19
6.7.	Administración del Medicamento	31
6.8.	Descripción de Actividades y Horarios	33
6.8.1.	Periodo 1 (13/Ene/2015, 17/Ene/2015 y 21/Ene/2015)	34

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"

FO1-CE-GCAN-P09-C



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

INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO

TÍTULO:

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS

CÓDIGO:

CE-IFDB.1417

FECHA DE EMISIÓN:

22/May/2015

PÁGINA:

3 de 276

6.8.2. Periodo 2 (27/Ene/2015, 31/Ene/2015 y 04/Feb/2015).....	37
6.9. Muestra Biológica Empleada	40
6.9.1. Tiempos de Muestreo (Número de Muestras por Sujeto de Investigación en Cada Periodo por Tiempo de Muestreo) y Desfases.....	40
6.9.2. Manejo y Procesamiento de Muestras	51
6.9.3. Almacenamiento de Muestras	51
6.10. Controles de Cambio al Protocolo.....	52
6.11. Eventos Adversos Presentados, Manejo y Reporte	55
6.12. Retiro de Sujetos de Investigación de Acuerdo a los Criterios Establecidos en el Protocolo.....	64
6.13. Medicamentos Concomitantes	64
6.14. Desviaciones/ Observaciones	64
6.15. Conclusiones del Estudio Clínico	65
7. Etapa Analítica.....	65
7.1. Fechas de Ejecución de Cada Etapa Analítica	65
7.2. Descripción de la Muestra Biológica	65
7.3. Descripción del Método Analítico	66
7.4. Modelo Matemático de Procesamiento	66
7.5. Resumen de Validación.....	67
7.5.1. Conclusión de la Validación	71
7.6. Descripción del Análisis de Muestras	71
7.6.1. Condiciones de Almacenamiento	71
7.6.2. Periodo de Análisis de Muestras	72
7.6.3. Periodo de Almacenamiento Más Largo de las Muestras.....	72
7.6.4. Corrida Analítica	72
7.6.5. Criterios de Aceptación o Rechazo de la Corrida Analítica.....	73
7.6.6. Criterios de Re-Análisis de Muestras	73
7.6.7. Re-Análisis de Muestras.....	76
7.7. Seguimiento del Método Analítico	76
7.8. Conclusiones del Análisis de Muestras	83
8. Análisis Farmacocinético y Estadístico	83

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"

FO1-CE-GCAN-P09-C



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PAGINA: 4 de 276

8.1. Paquete Estadístico Empleado	83
8.2. Diseño Experimental.....	83
8.3. Tamaño de Muestra.....	84
8.4. Análisis de Varianza (Modelo Lineal General)	84
8.5. Prueba de Hipótesis	84
8.6. Parámetros Farmacocinéticos.....	85
8.7. Resultados	85
8.7.1. Estadística Demográfica.....	85
8.7.2. Datos de Concentración Plasmática de Haloperidol para el Medicamento de Referencia y el Medicamento de Prueba.....	86
8.7.3. Estadística Descriptiva de la Concentración Plasmática de Haloperidol en los Medicamentos de Referencia y Prueba por Tiempo de Muestreo	87
8.7.4. Perfil Plasmático Promedio de Haloperidol	88
8.7.5. Parámetros Farmacocinéticos.....	90
8.7.6. Estadística Bioequivalente	107
8.7.6.1. Análisis de Varianza.....	107
8.7.6.2. Variabilidad Intrasujeto.....	114
8.7.6.3. Intervalos de Confianza Prueba T Doble Unilateral de Schuirmann	114
8.7.7. Valores Extremos	115
8.7.8. Informe de Desviaciones al Plan Estadístico	117
9. Conclusiones	118
10. Dictamen.....	120
11. Referencias Bibliográficas	121

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"

FO1-CE-GCAN-P09-C



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PÁGINA: 5 de 276

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Medicamentos evaluados	13
Tabla 2. Balance de Medicamentos.....	14
Tabla 3. Dieta	20
Tabla 4. Asignación del Medicamento de acuerdo a secuencia y periodo	32
Tabla 5. Actividades realizadas en el periodo 1	34
Tabla 6. Actividades realizadas en el periodo 2.	37
Tabla 7. Número de muestras por sujeto de investigación.....	40
Tabla 8. Desfases del estudio.....	44
Tabla 9. Eventos Adversos	56
Tabla 10. Resumen de la Validación del Método Analítico de Haloperidol	67
Tabla 11. Seguimiento de curvas de calibración durante el análisis de muestras de Haloperidol.....	77
Tabla 12. Seguimiento de puntos control de calidad durante el análisis de muestras de Haloperidol	78
Tabla 13. Seguimiento de Adecuabilidad del Sistema.....	80
Tabla 14. Estadística Demográfica	86
Tabla 15. Estadística Descriptiva de los datos de concentración plasmática de Haloperidol vs. Tiempo de muestreo para el medicamento de referencia.....	87
Tabla 16. Estadística Descriptiva de los datos de concentración plasmática de Haloperidol vs. Tiempo de muestreo para el medicamento de prueba.	88
Tabla 17. Parámetros Farmacocinéticos (C_{max}) individuales en escala aritmética por medicamento, secuencia y voluntario.....	90
Tabla 18. Parámetros Farmacocinéticos (ABC_{0-t}) individuales en escala aritmética por medicamento, secuencia y voluntario.....	93
Tabla 19. Parámetros Farmacocinéticos (ABC_{0-inf}) individuales en escala aritmética por medicamento, secuencia y voluntario.....	96
Tabla 20. Logaritmos (Ln) de los Parámetros Farmacocinéticos (C_{max}) individuales en escala aritmética por medicamento, secuencia y voluntario.....	99
Tabla 21. Logaritmos (Ln) de los Parámetros Farmacocinéticos (ABC_{0-t}) individuales en escala aritmética por medicamento, secuencia y voluntario.....	102
Tabla 22. Logaritmos (Ln) de los Parámetros Farmacocinéticos (ABC_{0-inf}) individuales en escala aritmética por medicamento, secuencia y voluntario.....	105
Tabla 23. Estadística Descriptiva de los parámetros farmacocinéticos C_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} . Medicamento de Prueba, Medicamento de Referencia: Haldol®	108

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PAGINA: 6 de 276

Tabla 24. Estadística Descriptiva de los parámetros farmacocinéticos K_e , $T_{1/2}$ y T_{max} . Medicamento de Prueba, Medicamento de referencia: Haldol®	110
Tabla 25. Análisis de Varianza.....	112
Tabla 26. ANOVA para C_{max}	113
Tabla 27. ANOVA para ABC_{0-t}	113
Tabla 28. ANOVA para ABC_{0-inf}	113
Tabla 29. Datos de los Intervalos de confianza, prueba t doble unilateral de Schuirmann.....	115
Tabla 30. Datos de los Intervalos de confianza, prueba t doble unilateral de Schuirmann sin considerar datos extremos.....	115

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Perfil plasmático promedio de Haloperidol en voluntarios sanos (promedio $\pm$ error estándar de la media) para el medicamento de prueba y el medicamento de referencia n= 52.....	89
Figura 2. Escala semilogarítmica promedio del perfil plasmático de Haloperidol en voluntarios sanos (promedio $\pm$ error estándar de la media) para el medicamento de prueba y el medicamento de referencia n= 52.....	89
Figura 3. Histograma del cociente del medicamento de referencia y prueba (C_{max}).....	92
Figura 4. Histograma del cociente del medicamento de referencia y prueba (ABC_{0-t}).....	95
Figura 5. Histograma del cociente del medicamento de referencia y prueba (ABC_{0-inf}).....	98
Figura 6. Histograma de la diferencia del Ln del medicamento de prueba y Ln del medicamento de referencia ($Ln C_{max}$).....	101
Figura 7. Histograma de la diferencia del Ln del medicamento de prueba y Ln del medicamento de referencia ($Ln ABC_{0-t}$).....	104
Figura 8. Histograma de la diferencia del Ln del medicamento de prueba y Ln del medicamento de referencia ($Ln ABC_{0-inf}$).....	107
Figura 9. Residuales Estudentizados para C_{max}	116
Figura 10. Residuales Estudentizados para ABC_{0-t}	116
Figura 11. Residuales Estudentizados para ABC_{0-inf}	117

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"

FO1-CE-GCAN-P09-C



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PAGINA: 7 de 276

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO I. Datos Demográficos	123
ANEXO II. Resultados de Laboratorio (Estudios de Laboratorio y Gabinete, Listado y Valores de Referencia)....	127
ANEXO III. Signos Vitales (Frecuencia y Resultados).....	144
ANEXO IV. Datos de Concentración Plasmática por Tiempo de Muestreo	160
ANEXO V. Perfiles Plasmáticos Individuales de Haloperidol	175
ANEXO VI. Parámetros Farmacocinéticos de Haloperidol Correspondientes a los Voluntarios Eliminados del Análisis Estadístico	232
ANEXO VII. Decodificación de Muestras de Haloperidol y Causa de Reanálisis	235
ANEXO VIII. Cromatogramas Correspondientes del Voluntario 32 al 44	240
ANEXO IX. Reporte de Aseguramiento de Calidad	247
ANEXO X. Copia del Listado u Oficio Emitido por la Secretaría Donde se Indique el Medicamento de Referencia	266
ANEXO XI. Carta Bajo Protesta de Decir Verdad Avalada por el Responsable Sanitario del Patrocinador Donde Avale que el Lote de Prueba Sometido a la Prueba de Intercambiabilidad Corresponde a la Fórmula Cualitativa de la que se Solicitará Registro	267
ANEXO XII. Copia de la Carta Emitida por el Patrocinador en Donde se Especifica que el Lote del Medicamento de Prueba Cumple con la NOM-059-SSA1-2013, Avalada por el Responsable Sanitario.....	268
ANEXO XIII. Copia de los Certificados de Análisis del Medicamento de Prueba y las Pruebas de Control de Calidad, Avalados por el Responsable Sanitario del Patrocinador (si aplica).....	269
ANEXO XIV. Copia de Autorización del Protocolo y Enmiendas, Emitidas por la COFEPRIS (Si Aplica)	270
ANEXO XV. Copia del Dictamen Favorable del Protocolo por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación	271
ANEXO XVI. Informe del Monitoreo Clínico del Patrocinador	272
ANEXO XVII. Registro del Formato de Reporte de Eventos Adversos	273
ANEXO XVIII. Cromatogramas Representativos de una Corrida de Reanálisis	274
ANEXO XIX. Informe de Validación del Método para Cuantificar Muestras Biológicas	275
ANEXO XX. Informe del Análisis de Muestras	276

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"

FO1-CE-GCAN-P09-C



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PÁGINA: 8 de 276

I. ALCANCE

El presente reporte tiene como alcance establecer de manera científica la ejecución de un estudio de intercambiabilidad de Haloperidol entre el medicamento de prueba de Haloperidol y el medicamento de referencia (Haldol®) en población mexicana.

II. RESUMEN

Con el fin de comparar la biodisponibilidad entre dos medicamentos que contienen Haloperidol en su presentación de comprimido en términos de velocidad y magnitud de absorción a una dosis de 1 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 comprimido de 1 mg de Haloperidol fabricado por Laboratorios Rider Ltda, con número de lote 116304 y fecha de caducidad junio de 2015, proporcionado por el patrocinador en su envase no comercial. Como medicamento de referencia se utilizó comprimido de 1 mg de Haloperidol (Haldol®) fabricado por Lusomedicamenta Sociedade Técnica Farmacéutica, S.A., importado por Johnson & Johnson de Chile, S.A., distribuido por Novofarma Service S.A., acondicionado por Maquifarm Ltda., con número de lote 13DQ031-1 y fecha de caducidad marzo de 2018.

El diseño del estudio fue controlado, abierto, a una dosis de 1 mg de Haloperidol en comprimidos, bajo condiciones de ayuno, cruzado, con dos tratamientos, dos periodos, con bloques esquema A-B y B-A, longitudinal, comparativo, prospectivo, con asignación aleatoria de los voluntarios a las secuencias, y con un periodo de lavado de 14 días entre cada periodo, para conseguir la total eliminación del producto en 56 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, 1.00, 1.50,



CENTRO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS Y CLÍNICOS PHARMA, S. A. DE C. V.		
INFORME FINAL Y DICTAMEN DE UN ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO		
TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION ORAL DE HALOPERIDOL EN COMPRIMIDOS DE 1 mg EN VOLUNTARIOS SANOS		
CÓDIGO: CE-IFDB.1417	FECHA DE EMISIÓN: 22/May/2015	PÁGINA: 9 de 276

2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 24.00, 36.00, 48.00, 72.00, 96.00, 120.00, 144.00 y 168.00 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 1 mg de Haloperidol.

La determinación de los parámetros farmacocinéticos se realizó con ayuda del programa Phoenix WinNonlin® versión 6.3, obteniéndose los siguientes resultados: C_{max} de 220.05 ± 107.67 pg/mL; ABC_{0-t} de 6280.55 ± 3263.35 h*pg/mL; ABC_{0-inf} de 9400.26 ± 4156.79 h*pg/mL, para el medicamento de prueba y C_{max} de 217.49 ± 100.93 pg/mL, ABC_{0-t} de 6405.43 ± 3576.40 h*pg/mL, ABC_{0-inf} de 9165.49 ± 3931.17 h*pg/mL para el medicamento de referencia.

Los resultados de la prueba de bioequivalencia encontrados para este estudio son:

Parámetro farmacocinético	Cociente % (Ref.)	IC 90% Clásico	IC 90% Westlake	Criterio de aceptación para Bioequivalencia	Prueba t doble unilateral de Schuirmann	Criterio para Bioequivalencia	Potencia	Conclusión
C_{max} (pg/mL)	100.91	(93.42-109.00)	(92.05-107.95)	(80.00%-125.00%)	$P(\theta < 80\%) = 0.00$ $P(\theta > 125\%) = 0.00$	$P < 0.05$	1.00	Bioequivalente
ABC_{0-t} (h*pg/mL)	98.97	(90.28-108.50)	(90.78-109.22)	(80.00%-125.00%)	$P(\theta < 80\%) = 0.00$ $P(\theta > 125\%) = 0.00$	$P < 0.05$	0.99	Bioequivalente
ABC_{0-inf} (h*pg/mL)	100.85	(90.71-112.12)	(90.19-110.81)	(80.00%-125.00%)	$P(\theta < 80\%) = 0.00$ $P(\theta > 125\%) = 0.00$	$P < 0.05$	0.97	Bioequivalente

Por lo tanto, la conclusión del presente estudio de bioequivalencia es que el medicamento de prueba es **BIOEQUIVALENTE** con respecto al medicamento de referencia HALDOL® 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.

"Este Informe contiene información confidencial que corresponde a los medicamentos especificados en el cuerpo del mismo y no debe reproducirse sin la autorización del Patrocinador y del CECyC Pharma, su uso está restringido a personal autorizado"

