



INFORME DE RESULTADOS

ACE-09-2011

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE UNA FORMULACION DE ACENOCUMAROL Y EL PRODUCTO INNOVADOR DEL MERCADO FARMACÉUTICO

Iván Saavedra S., Luis Quiñones S., Mario Ortiz O., Jaime Sasso A.,

***Laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad, Centro de Investigaciones
Farmacológicas y Toxicológicas (IFT), Facultad de Medicina, Universidad de Chile***

Patrocinante: Laboratorios RIDER Ltda., Chile:

Versión 1.0

Santiago de Chile, Julio de 2013

UNIDAD EJECUTORA ETAPA CLÍNICA Y BIOESTADÍSTICA:

Laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad, Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas (IFT) & Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM). Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

UNIDAD EJECUTORA ETAPA BIOANALÍTICA:

Laboratorio Innolab Ltda.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

- Prof. Iván Saavedra Saavedra, Químico Farmacéutico, Director Centro IFT, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

CO-INVESTIGADORES:

- Prof. Luis Quiñones Sepúlveda, Bioquímico, PhD, Sub-Director Centro IFT, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- Prof. Dr. Mario Ortiz Olcay, Médico Cirujano, Director Médico Centro IFT, Facultad de Medicina & Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Prof. J.J. Aguirre. Universidad de Chile.
- Sr. Jaime Sasso Aguirre, Químico-Farmacéutico, PhD©, Coordinador Logístico y Jefe de Unidad de Análisis Instrumental del Centro IFT, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

ASESOR ESTADÍSTICO:

- Prof. Dra. María Pilar Sánchez Olavarría. Universidad de Valparaíso.

COLABORADORES:

- Dr. Javier Martínez Antimil, Médico-cirujano.
- Dr. Francisco Villanueva Andrade, Médico-cirujano.
- Dr. Allan Mix Vidal, Médico-cirujano.
- Sra. Silvia Céspedes Daluz, Enfermera Universitaria, Coordinadora Clínica.
- Srta. Karina Muñoz Valenzuela, Enfermera Universitaria.
- Srta. Paulina Carriel Naranjo, Enfermera Universitaria.
- Sr. Javier Zamorano Sanquea, Médico Veterinario, Monitor Clínico.
- Sra. Lila Rojas Garcés, Nutricionista, Servicio de Nutrición, Hospital Clínico Dr. JJ. Aguirre.
- Srta. Valentina Squicciarini Rueda, Bioquímico, Centro IFT.
- Srta. Josefa Martínez Romero, Técnico de Laboratorio, Centro IFT.
- Sr. Héctor Valenzuela Caviedes, Analista Químico, Centro IFT.
- Sr. Juan Rojas Gormaz, Asistente Técnico, Centro IFT.

INSTITUCIÓN PATROCINANTE: Laboratorios RIDER Ltda.

FECHA DE INICIO: 27 de Noviembre de 2012, Aprobación de Protocolo versión 4.0, Comité de Evaluación Ética y Científica (CEEC) del Servicio de Salud Norte del Ministerio de Salud.

RESUMEN EJECUTIVO

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE UNA FORMULACIÓN DE ACENOCUMAROL Y EL PRODUCTO INNOVADOR DEL MERCADO FARMACÉUTICO

Iván Saavedra S., Luis Quiñones S., Mario Ortiz O., Jaime Sasso A.,

Laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad de Medicamentos, Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas (IFT), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Antecedentes: La bioequivalencia (BE) es la comparación de la biodisponibilidad (BD) entre un medicamento equivalente al medicamento de referencia, que generalmente es el medicamento innovador del mercado. La BE es una cualidad que entrega información de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento. Si ambas BD no presentan diferencias estadísticamente significativas, ambos productos son equivalentes terapéuticos.

Objetivo: evaluar mediante un diseño doble enmascarado y semi-replicado (3 períodos, 3 secuencias), la bioequivalencia de Isquelium[®], comprimidos de Acenocumarol 4 mg, elaborado por Laboratorios Rider Ltda. de Chile, con respecto a la formulación de referencia, Neo-Sintrom[®], comprimidos de Acenocumarol 4 mg, referente del mercado farmacéutico chileno y fabricado por Novartis S.A., en 36 voluntarios sanos después de una dosis del producto Test y una dosis replicada del producto de Referencia.

Métodos: El protocolo consistió en administrar 1 comprimido de 4 mg de la formulación Test y 1 comprimido de la formulación de Referencia de manera replicada, a 36 voluntarios sanos, después de un ayuno de 10 horas, en 3 períodos cruzados, separados por un período de lavado de 7 días. Posteriormente se cuantificaron las concentraciones plasmáticas (Cp) de Acenocumarol por medio de un método de LC-MS/MS en las muestras colectadas a las 0,0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 6,0; 8,0; 12,0; 18,0, 24,0 y 34 horas post administración. Con los datos de las Cp se construyeron las curvas de BD y a partir de ellas se determinaron los siguientes parámetros: área bajo la curva (ABC) 0-t y 0-∞, C_{máx}, t_{máx}, ke y t_{1/2}.

Resultados: 1. 37 voluntarios iniciaron el estudio y 36 voluntarios lo finalizaron. 2. Se obtuvieron los siguientes resultados para los parámetros farmacocinéticos: C_{máx} 217,7 ± 64,1 y 216,1 ± 62,6 ng/mL; ABC_{0→t} 1539,4 ± 453,6 y 1563,8 ± 407,7 ngxh/mL; ABC_{0→∞} 1667,5 ± 523,7

y $1668,4 \pm 443,3$ ngxh/mL para la formulación Test y Referencia, respectivamente. **3.** Tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como las ABC presentaron un coeficiente de variación intra-sujeto menor al 30%. **4.** El Intervalo de Confianza al 90% (IC90%) para la razón Test/Referencia para $C_{m\acute{a}x}$ fue: 93,82 a 108,03% y para los parámetros $ABC_{0 \rightarrow t}$ y $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ fueron: 92,54 a 103,25% y 92,24 a 103,24%, respectivamente.

Conclusión: Los IC90% de la razón T/R para los parámetros $C_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0 \rightarrow t}$, $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ se encuentran dentro del rango de 80,00 a 125,00%. De acuerdo a estos resultados se concluye que Isquelium® 4 mg de Laboratorios Rider Ltda. y Neo-Sintrom® 4 mg de Novartis S.A., son equivalentes terapéuticos.