



Pregabalina

150 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Pregabalina

150 mg



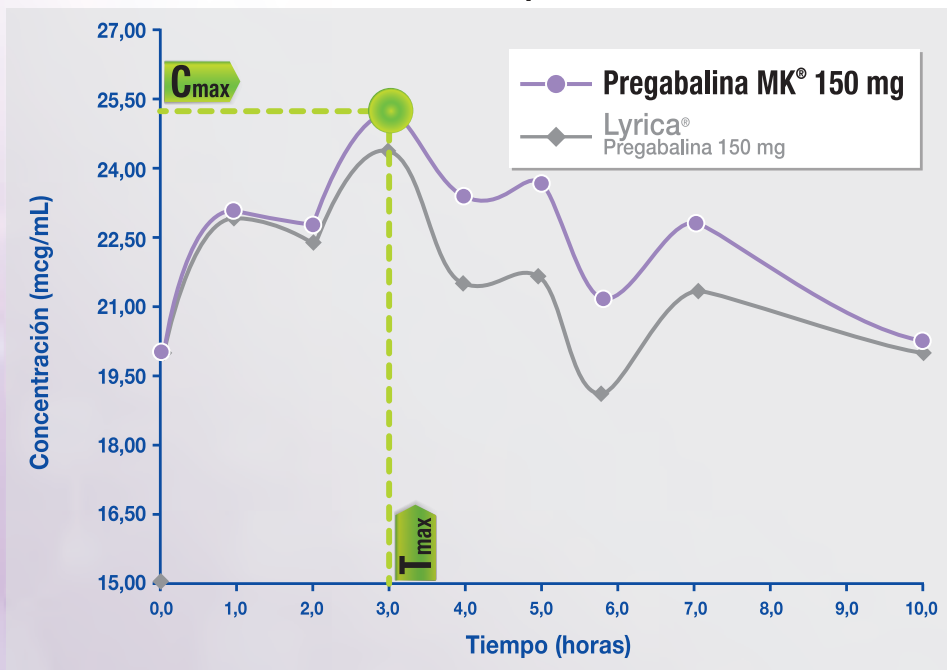
Estudio de Bioequivalencia realizado por el CIDEIM*

► Certifica que Pregabalina MK® es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC _(0-t)	C _{max}	T _{max}
Pregabalina MK® 150 mg	224,46	25,33	3,0
Lyrica® 150 mg	212,77	24,19	3,0

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Pregabalina mcg/mL en el tiempo.

* CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas): Institución autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para el desarrollo y ejecución de estudios clínicos y Biofarmacéuticos en humanos.

Indicación:

Indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos, en el manejo del síndrome de fibromialgia, como coadyuvante en convulsiones parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 12 años de edad y en el manejo del trastorno de ansiedad generalizada.

Presentación:

Pregabalina MK®, caja por 14 cápsulas de 75 mg, 150 mg ó 300 mg

Estudio de Bioequivalencia entre Pregabalina MK[®] cápsulas de 150 mg, del laboratorio Tecnoquímicas S.A., versus Lyrica[®] cápsulas de 150 mg, del laboratorio Pfizer.

RESUMEN

Antecedentes

Se realizó un ensayo *in vivo* para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de Pregabalina en el tiempo, obtenidas con la formulación en cápsulas de 150 mg Pregabalina MK[®], producto de prueba (T), en comparación con Lyrica[®], producto de referencia (R). El estudio evaluó el comportamiento de los dos productos con las variables de Concentración máxima alcanzada ($C_{m\acute{a}x}$), Tiempo para lograrla ($T_{m\acute{a}x}$) y Área Bajo la Curva de Concentración en el tiempo (AUC). Se administraron por vía oral dosis únicas de 600 mg de Pregabalina en cada producto a 24 voluntarios sanos, en dos periodos de tratamiento y un intervalo de 7 días entre ellos.

Métodos

Los productos en estudio fueron verificados para garantizar el cumplimiento de los parámetros fisicoquímicos de control de calidad y determinar su Equivalencia Farmacéutica. En el ensayo de Bioequivalencia se aplicó el diseño experimental para un estudio cruzado, donde 24 voluntarios sanos, con edades entre 18 y 34 años, cumplieron los requisitos de inclusión estandarizados y consintieron por escrito su participación voluntaria. Los sujetos recibieron aleatoriamente cada producto en dosis únicas de 600 mg, asignados al azar como A o B para secuencia, tratamiento y período, con un lapso de 7 días entre los tratamientos. Los productos les fueron administrados en ayunas con 240 mL de agua. Durante cada periodo se extrajeron 14 muestras de sangre de 10 mL, que se sometieron a procedimientos de separación del plasma y cuantificación de la concentración de Pregabalina, por el método analítico de cromatografía líquida HPLC-UV con adición estándar, validado en el Laboratorio de Estudios Biofarmacéuticos del CIDEIM. Con los resultados se calcularon y compararon los parámetros farmacocinéticos de Área Bajo la Curva (AUC), Concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y Tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$).

Resultados

Los ensayos fisicoquímicos demostraron que no había diferencia entre las muestras de los productos, por lo que se estableció su Equivalencia Farmacéutica. Los datos de las muestras biológicas fueron analizados estadísticamente para pruebas de significancia de las diferencias en concentración de Pregabalina en plasma y en los parámetros de AUC, $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$. El dato de concentración de Pregabalina en las muestras representaba la cantidad absorbida y la adición estándar. Los resultados permitieron cuantificar y verificar los criterios de Bioequivalencia para la razón de los promedios geométricos entre 80% y 125% y la diferencia de los promedios logarítmicos (Log T - Log R) en el rango de 0,8 a 1,25 para las variables críticas AUC y $C_{m\acute{a}x}$, en el nivel de confianza de 90% y 5% de significancia. Se estableció Bioequivalencia en: Ln AUC [105,2% Ref] (93,1%-119,0%) y Ln $C_{m\acute{a}x}$ [99,7% Ref] (87,8% -113,1%). La prueba estadística para la diferencia entre los promedios logarítmicos del producto Test y de Referencia (Log T-Log R) demostró Bioequivalencia en el rango comprendido entre 0,80 y 1,25 en intervalos limitados por: [Ln (AUC-A) - Ln (AUC-B)]: (0,93 -1,19) y [Ln ($C_{m\acute{a}x}$ A) - Ln ($C_{m\acute{a}x}$ B)]: (0,88 -1,13).

Conclusiones

Los análisis realizados son concordantes con los requerimientos que demuestran Equivalencia Farmacéutica entre los productos, Biodisponibilidad y Bioequivalencia promedio (Average Bioequivalence), de lo que puede colegirse la Equivalencia Terapéutica e intercambiabilidad en la prescripción. Lo anterior se fundamenta en el cumplimiento de requisitos dentro de los límites de aceptación para los parámetros fisicoquímicos que evalúan el contenido, uniformidad de contenido y velocidad de disolución de los productos, y la ausencia de diferencias significativas entre los valores promedio de las variables farmacocinéticas AUC y $C_{m\acute{a}x}$, en el intervalo de confianza del 90%.

PALABRAS CLAVE: Pregabalina, Biodisponibilidad, Bioequivalencia.

Piedad Restrepo Valencia ¹
Gloria Ramírez Correa ²
Eduar D. Echeverri García ³
Milena Pérez Guzmán ⁴
Mauricio Pérez Flórez ⁵

¹ Q.F., MSc. Directora del Estudio.
Investigadora Asociada. CIDEIM piedadres-
trepo11@une.net.co

² Q.F. Asistente de Investigación. CIDEIM
gloriashirley_ramirez@cideim.org.co

³ MD. Coordinador Clínico. Unidad de
Estudios Biofarmacéuticos. CIDEIM
echeverri@cideim.org.co

⁴ Q.F. Asistente de Investigación. CIDEIM
milena_perez@cideim.org.co

⁵ Estadístico. Unidad de Epidemiología
y Bioestadística. CIDEIM mauricioperez@-
cideim.org.co

SUMMARY

Background

This study was designed *in vivo* to demonstrate statistically significant differences between the serum concentrations of Pregabalin in time, obtained with the formulation in capsules of 150 mg of Pregabalina® MK, generic drug product testing (T) compared with Lyrica®, the reference product (R). The comparison was based on pharmacokinetic variables: C_{max}, T_{max} and AUC, after single dose administration under fasting conditions in healthy subjects. Therefore the design of a randomized, two sequence and cross-over study with a wash-out period of seven days was used. Were administered orally single doses of 600 mg to 24 healthy volunteers between 18 and 34 years in two treatment period.

Methods

The products under study were checked for physicochemical parameters compliance control to determine their quality and Pharmaceutical Equivalence. The experimental design was a randomized, two sequence and cross-over study with a wash-out period of seven days. 24 healthy volunteers aged between 18 and 34 years old, who met the inclusion criteria and signed informed consent. The subjects received each product in doses of 600 mg with 240 ml of water, randomly assigned as A or B for sequence, treatment and period with a wash-out period of seven days. Each 14 blood samples of 10 ml were extracted and the plasma separation was quantified for pregabalin concentration by HPLC-UV with standard addition, validated in Biopharmaceuticals Studies Laboratory (CIDEIM). With the results were calculated and compared the pharmacokinetic parameters: area under the curve (AUC), the peak plasma concentration (C_{max}) was higher and the time to peak plasma concentration (T_{max}).

Results

Physicochemical tests showed no difference between samples of the products, and then were established as the Pharmaceutical Equivalents. The data from biological samples were analyzed statistically for significance tests of differences in plasma concentration of pregabalin and AUC_{0-t}, C_{max} and T_{max} parameters. The results of Pregabalin concentration in the samples represented the amount absorbed and the standard addition in each. The results allowed to quantify and verify the criteria for Bioequivalence for ratio of geometric means (% Ref) between 80% and 125% and the difference of the average logarithmic (log T - log R) in the range of 0,8 to 1,25 for 90% confidence level and 5% sig. Bioequivalence was established in: Ln AUC [105,2% Ref] (93,1%-119,0%) and Ln C_{max} [99,7% Ref] (87,8% -113,1%). The Bioequivalence was demonstrated for the difference between logarithmic averages of Test and Reference product (Log T - Log R) between 0,80 and 1,25 in intervals limited by: [Ln (AUC-A) - Ln (AUC- B)]: (0,93 - 1,19) and [Ln (C_{max} A) - Ln (C_{max} B)]: (0,88 - 1,13). T_{max} in both samples was the same: 3 h.

Conclusions

The results of the study allowed to establish Pharmaceutical Equivalence and Bioequivalence of the products compared and their Therapeutic Equivalence and interchangeability, by the properties within the limits of acceptance for the physicochemical parameters and dissolution rate and the absence of significant differences between the mean values from pharmacokinetic variables AUC and C_{max}, in the confidence interval of 90%.

Key words: Pregabalin, Bioavailability, Bioequivalence.

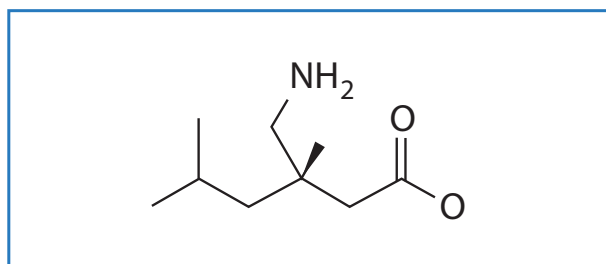
INTRODUCCIÓN

Se llevó a cabo un estudio de Bioequivalencia para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de Pregabalina en el tiempo, en muestras de sangre obtenidas de sujetos voluntarios sanos, tras la administración del medicamento genérico (producto de Prueba) identificado como Pregabalina® MK 150 mg cápsulas, del laboratorio Tecnoquímicas S.A., en comparación con las del innovador (de Referencia) denominado comercialmente Lyrica® 150 mg cápsulas, del laboratorio Pfizer.

Se analizaron y compararon los resultados para parámetros de Concentración máxima de Pregabalina en plasma (C_{max}), Tiempo para lograrla (T_{max}) y Área Bajo la Curva de Concentración en el tiempo (AUC).

La Pregabalina es químicamente identificada como: [ácido (S) - 3 - (aminometil) -5- metilhexanoico], también denominada S-(+)-3-Isobutilgaba, por ser el isómero -S- del GABA, sustituido en la posición 3, el enantiómero -S- tiene una potencia farmacológica diez veces superior al isómero-R. La masa molecular es de 159,23 g/mol.

La fórmula molecular es C₈H₁₇NO₂ y la estructura molecular corresponde a:



Este fármaco está indicado en el manejo del dolor, como el asociado con la neuropatía diabética¹, neuralgia postherpética, fibromialgia, en enfermedades convulsivas parciales y como ansiolítico. Tanto la eficacia como la frecuencia e intensidad de los efectos adversos de Pregabalina dependen directamente de la dosis administrada; por ello, se recomiendan ajustes en la dosificación de acuerdo con la tolerabilidad y con la función renal por ser ésta la principal vía de eliminación del fármaco.

El Drug Enforcement Administration incluyó a la Pregabalina en el Anexo V de las sustancias controladas basado en los resultados de diversos ensayos clínicos controlados y en las reacciones adversas observadas cuando se interrumpe bruscamente su uso². Entre los efectos producidos por suspensión abrupta se señalan: insomnio, náusea, cefalea y diarrea, por lo que se recomienda disminuir la dosis de manera paulatina en al menos una semana. En mayores de 60 años debe administrarse en dosis corregidas en proporción a la depuración de creatinina y no se recomienda su administración a menores de 18 años. Para Pregabalina se señalan riesgos de reacciones secundarias que van desde las más comunes como mareo, somnolencia, cefalea, visión borrosa, diarrea, constipación y edema periférico, hasta reacciones serias que pueden requerir la interrupción del tratamiento como angioedema, hipersensibilidad, ideación y comportamiento suicida, aumento de peso, disminución de plaquetas y alteraciones de la conducción cardíaca³.

La acción farmacológica está relacionada con unión a los receptores α_2 δ asociados a los canales de calcio activados por voltaje, reduciendo con ello el influjo de calcio en el terminal nervioso, lo cual disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato, noradrenalina y sustancia P⁴.

No se une de manera significativa a las proteínas del plasma, se elimina en más del 98% sin cambios en la orina y el volumen de distribución es de 0,56 L/Kg; se recomiendan dosis de 150 a 600 mg/día, pero en uso crónico pueden ser suministrados más de 900 mg/día. En general, las concentraciones plasmáticas máximas están entre 0,04 y 9,46 mcg/ml (dependiendo de la dosis) y se obtienen alrededor de 1,3 horas después de la administración oral. Es más de 90% biodisponible y tanto la Concentración máxima como el Área Bajo la Curva de Concentración en el tiempo se incrementan linealmente de acuerdo con la dosis administrada.

La vida media de eliminación se considera entre 4,6 y 6,8 horas⁵. La diálisis remueve entre el 50% y 60% de Pregabalina en circulación sanguínea. La administración con alimentos puede disminuir la $C_{m\acute{a}x}$ hasta en 30% e incrementa el $T_{m\acute{a}x}$ hasta en 3 horas; sin embargo, esto no parece tener relevancia clínica y por lo tanto puede ser administrada con o sin alimentos⁶.

Para llevar a cabo este estudio de Bioequivalencia se seleccionaron 24 sujetos adultos sanos de género masculino, quienes consintieron voluntariamente su participación con el fin de que se les valoraran las medidas farmacocinéticas determinantes de la cantidad y la velocidad con que la Pregabalina alcanzaba la circulación sanguínea.

Los voluntarios recibieron de cada producto asignado al azar dosis únicas de 600 mg por vía oral, en un diseño experimental cruzado de 2 tratamientos y 2 periodos, separados entre sí por un intervalo de 7 días. Se determinó la Biodisponibilidad relativa (BD) de los productos mediante la valoración de las concentraciones plasmáticas de Pregabalina en un ensayo *in vivo* y se examinó la Bioequivalencia entre

Pregabalina[®] MK 150 mg cápsulas, del laboratorio Tecnoquímicas S.A., y Lyrica[®] 150 mg cápsulas, del laboratorio Pfizer. Los productos fueron administrados con asignación al azar, previa codificación aleatorizada como A o B.

Se incluyeron 30 sujetos voluntarios sanos, con capacidad para consentir voluntariamente su participación, de los cuales 3 fueron asignados al estudio piloto para definir criterios de validación del método bioanalítico, 24 participaron y terminaron el estudio completo de Bioequivalencia, y 3 argumentaron razones personales para retirarse del estudio.

El diseño experimental aplicado redujo la variabilidad dentro y entre los sujetos, porque se administraron ambas formulaciones a cada uno de los voluntarios en diferentes periodos.

Los análisis de las muestras de sangre se realizaron aplicando un método bioanalítico con adición estándar para cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) con detección UV y arreglo de diodos, validado en el laboratorio de estudios biofarmacéuticos del CIDEIM. Para la validación se prepararon muestras en plasma sanguíneo humano (exento de Pregabalina), las que fueron adicionadas con cantidades diferentes de estándar valorado desde soluciones con concentraciones variables.

Estas muestras fueron sometidas a procedimientos analíticos para la determinación de los parámetros clásicos de sensibilidad, exactitud, precisión, robustez y linealidad, así como a la valoración de estabilidad en el tiempo bajo condiciones de almacenamiento definidas, según las guías que prescriben al respecto. Los resultados fueron referenciados y se anexaron al informe final del estudio.

Para el análisis a las muestras de los voluntarios les fue adicionada una cantidad exacta de 19,98 mcg de sustancia estándar de Pregabalina con el fin de garantizar la capacidad de respuesta, el grado de linealidad, la exactitud, la precisión y la sensibilidad del sistema y del método analítico, en el rango de concentración y las condiciones establecidas durante la validación del mismo^a. Por esta razón, todas las muestras fueron adicionadas con estándar, incluyendo la primera muestra de plasma extraída antes de la administración del medicamento, por lo que todas quedaron afectadas en la misma cantidad adicionada.

^a Expert Working Group (Quality) of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and Food and Drug Administration: Guidance for Industry Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology. This guidance represents the Agency's current thinking on the validation of analytical procedures (1996).

El anterior procedimiento, de adición estándar a todas las muestras fue indispensable para cuantificar las bajas concentraciones presentes en las mismas, que hicieron necesario enriquecer la muestra para garantizar la sensibilidad de la prueba en cuanto a límites de detección y cuantificación de Pregabalina, dentro del rango y de los parámetros estadísticos validados para selectividad, linealidad, precisión y exactitud.

Ello también explica la presencia de resultados positivos en las muestras obtenidas antes de la ingestión de cada producto (muestra 1)^{7,8}.

Los parámetros críticos para la Biodisponibilidad comparada fueron los valores promedio de Concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y Área Bajo la Curva (AUC) de Concentración plasmática en el tiempo, acogiendo para ello las prescripciones técnicas, científicas y regulatorias vigentes^{9,10,11,12,13}.

El protocolo y los procedimientos operativos estandarizados se acogieron en todo momento: la versión vigente de la Declaración de Helsinki, última revisión de octubre de 2008¹⁴; las guías actualizadas de la Organización Mundial de la Salud que se comprendían en “International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects issued by the Council for International Organizations of Medical Sciences” (CIOMS) y, en Colombia, la Resolución del Ministerio de Salud 008430 de 1993 en los Artículos 11, 53, 54, 55, 57 y 61, y la Resolución 2378 de 2008^{15,16,17}.

Los procedimientos y contenidos del protocolo del estudio fueron aprobados en el Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEIH) que presta servicios al CIDEIM, como consta en el certificado con código 0901 de marzo 10 de 2008^b. El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, CIDEIM, con la cooperación de la Clínica Sebastián de Belalcázar para la fase de muestreo clínico; ambas entidades están ubicadas en la ciudad de Cali, Colombia.

MÉTODOS Y MATERIALES

Voluntarios

El CIEIH de CIDEIM revisó y aprobó el protocolo del estudio y el consentimiento informado (CI) para los voluntarios, de acuerdo con los requerimientos de la Declaración de Helsinki, última revisión de octubre de 2008, y demás guías actualizadas antes enunciadas.

^b El presente estudio se acoge a las normas técnicas, administrativas y de ética para realizar investigación biomédica en Colombia, Resolución 8430 de 1993 y Resolución 2378 de 2008. Así también, a los principios éticos estipulados en la Declaración de Helsinki, última revisión de octubre de 2008.

El ensayo se realizó en 24 sujetos voluntarios sanos, de género masculino, con edades entre 18 y 34 años. Fueron convocados a través de comunicación telefónica y escrita, dando prioridad a los voluntarios de estudios de investigación similares con el fin de asegurar la comprensión de los procedimientos a realizar y de las restricciones para su participación: sin antecedentes de abuso de drogas ni alcohol, que no hubiesen ingerido medicamentos de prescripción en los últimos 4 meses ni de venta libre en los últimos 10 días, anteriores a la fase clínica del estudio, y que aceptaran tener restricción de ejercicio de alto rendimiento y de consumo de alcohol en los últimos 10 días previos a la prueba. En la selección de sujetos se aplicó el procedimiento estandarizado sobre Selección de Voluntarios para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del CIDEIM (SOP10016).

El médico coordinador de la fase clínica del estudio entrevistó individualmente a cada sujeto y lo instruyó sobre el propósito del estudio y el contenido del CI para asegurar la participación voluntaria en el mismo. A todos los sujetos les fue entregada una copia del consentimiento fechado y firmado por ellos y los investigadores.

Para el inicio de la fase clínica se contactaron 67 voluntarios de género masculino con el fin de verificar en ellos los requisitos mínimos para ser incluidos en el estudio. De ellos, 30 voluntarios cumplieron con los requisitos médicos y de laboratorio clínico. Tres (3) voluntarios con edades entre 21 y 25 años fueron elegidos para el estudio piloto ejecutado con el fin de ajustar los parámetros analíticos en la validación de la técnica y los intervalos de muestreo para la fase clínica del estudio completo.

El proceso de selección descartó a menores de 18 o mayores de 35 años de edad, así como a los que padecieran de alguna enfermedad crónica (hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes, hipertensión, cáncer, epilepsia, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad respiratoria u otras), y a los que declaraban ser alérgicos a Pregabalina o a otro medicamento. En el estudio de Bioequivalencia se incluyeron 27 voluntarios con edades entre 18 y 34 años, que fueron asignados aleatoriamente al periodo de muestreo. De los incluidos, 3 voluntarios desistieron de participar argumentando motivos personales. Finalmente, 24 voluntarios participaron en la fase clínica del estudio completo de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (BD/BE). Los voluntarios se identificaron únicamente con un código compuesto por letras y números para mantener la confidencialidad de sus datos.

Los datos demográficos muestran el promedio (\pm SD) de: edad de 25,3 \pm 4,0 años, peso 68,1 \pm 8,2 Kg, e Índice de masa corporal de 23,1 \pm 2,5 kg/m².

La Tabla 1 describe los datos demográficos de los voluntarios participantes en el estudio de Bioequivalencia de productos con Pregabalina y la secuencia de tratamiento asignada al azar.

Tabla 1. Descripción demográfica de los voluntarios

No.	Edad (años)	Peso (kg)*	Talla (m)	IMC (kg/m ²)	Secuencia
P ^a	19	63,0	1,72	21,3	-
P	25	68,0	1,77	21,7	-
P	24	69,0	1,60	27,01	-
1	26	68,5	1,86	19,8	A-B
2	27	73,0	1,72	24,7	B-A
3	26	90,0	1,84	26,6	B-A
4	25	65,0	1,70	22,5	A-B
5	18	68,0	1,74	22,5	B-A
6	25	61,0	1,60	23,8	A-B
7	32	60,0	1,56	24,7	A-B
8	24	67,4	1,72	22,8	B-A
9	20	60,0	1,61	23,1	A-B
10	29	66,5	1,72	22,5	A-B
11	22	67,0	1,83	20,0	B-A
12	31	84,5	1,75	27,6	B-A
13	24	58,6	1,67	21,0	B-A
14	26	60,0	1,72	20,3	A-B
16	25	64,9	1,70	22,5	A-B
18	30	73,0	1,78	23,0	A-B
19	19	63,0	1,72	21,3	B-A
20	28	81,0	1,70	28,0	B-A
21	27	79,0	1,77	25,2	B-A
22	24	68,0	1,64	25,3	B-A
23	29	65,0	1,74	21,5	A-B
24	18	68,0	1,80	21,0	A-B
25	33	69,0	1,70	23,9	B-A
26	25	70,0	1,68	21,8	A-B

P^a Participante en el estudio piloto

IMC: Índice de Masa Corporal

* Observación: La consideración de "peso normal" estuvo con el criterio de normalidad para el rango comprendido entre $\pm 15\%$ del límite superior e inferior del peso ideal, para la talla y género.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Productos y Equivalencia Farmacéutica

El Laboratorio Especializado de Análisis de la Universidad de Antioquia, en Medellín, verificó el cumplimiento de los parámetros farmacopéicos vigentes (USP/NF y BP) y las especificaciones declaradas por el fabricante de Pregabalina MK[®], en una muestra de los productos a comparar.

Método Bioanalítico

El Laboratorio de Estudios Biofarmacéuticos, ubicado en las instalaciones del CIDEIM (Carrera 125 No. 19-225 vía a Pance, Cali, Colombia), desarrolló y validó el método analítico para valorar las muestras en plasma sanguíneo. Para ello preparó muestras de plasma obtenido de donantes diferentes a los seleccionados para este estudio, con 9 concentraciones de Pregabalina en el rango entre 0,0 y 40,0 mcg/ml.

Se efectuaron 5 preparaciones independientes de cada concentración y determinaciones individuales por triplicado en cada caso, de acuerdo con las guías que describen los procesos de validación de métodos bioanalíticos. Los datos de los ensayos cromatográficos

aplicados a los parámetros requeridos en la validación se analizaron estadísticamente para la varianza, desviación estándar, líneas de tendencia, factor de correlación y coeficientes de variación. En ello se utilizó el Programa Estadístico STATGRAPHICS[®] Plus for Windows 4.1 Professional Version. Copyright 1994-1999 by Statistical Graphics Corp.

La extracción del principio activo se realizó mediante precipitación de proteínas con metanol; la columna de separación utilizada es de fase reversa Columna Chromolith[®] Performance RP-18e 100-4,6 mm, 2 mcg de Merck ; como fase móvil se empleó una mezcla de Buffer Fosfato de Potasio pH 7,0: Acetonitrilo en proporción 89:11, y como Sistema Cromatográfico un equipo HPLC LaChrom Elite con detector UV y arreglo de diodos.

Diseño Experimental y Conducción del Estudio

El diseño experimental del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia contó con la asignación al azar de los tratamientos o formulaciones a los sujetos voluntarios sanos, previa codificación aleatorizada de los productos como A o B, teniendo en cuenta para su administración: dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, dosis única y cruzado.

A cada uno de los 24 voluntarios se le administraron 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) de ambas formulaciones, con un intervalo entre los periodos de 7 días. Este diseño garantiza la mínima variabilidad en factores que no se deben a las diferencias entre las formulaciones comparadas, hace evidente la variabilidad causada por las diferencias en las características de los productos y elimina la mayor posibilidad de sesgos y de variabilidad dentro y entre los sujetos. Los datos para el análisis estadístico, en la determinación de Bioequivalencia, fueron los resultados de las valoraciones de Pregabalina en el plasma de 14 muestras extraídas durante 12 horas continuas, en cada periodo de muestreo. Este tiempo de 12 horas previó la desintegración, disolución y absorción del principio activo desde cada producto y posibilitó su máxima absorción.

De acuerdo con el diseño experimental descrito, todos los datos de los 24 sujetos se incluyeron en el análisis estadístico, con un nivel de significancia de 5% y un intervalo de confianza de 90% alrededor de la razón entre los promedios geométricos T/R, dentro de los límites de Bioequivalencia de 80-125% para los datos con transformación logarítmica. Los análisis estadísticos se basaron en las diferencias de los promedios logarítmicos (Log T - Log R), calculados de datos directos y transformados logarítmicamente en el rango de 0,80 a 1,25, para concentración de Pregabalina en plasma aplicados a los parámetros de Área Bajo la Curva (AUC) y Concentración máxima alcanzada o concentración pico de Pregabalina (C_{máx}), para cada producto.

Reactivos y Equipos

El estándar valorado de Pregabalina fue suministrado por el laboratorio Tecnoquímicas S.A. Para la valoración de las muestras de plasma se aplicaron columnas de separación de fase reversa Columna ▶

Chromolith® Performance RP-18e 100-4.6 mm, 2 mcg de Merck; en la fase móvil se aplicó la mezcla de Buffer Fosfato de Potasio pH 7,0; Acetonitrilo en proporción 89:11, y como Sistema Cromatográfico se contó con el equipo HPLC LaChrom Elite con detector UV y arreglo de diodos.

Los siguientes equipos se utilizaron en la preparación de muestras de plasma: balanza analítica (Ohaus Adventurer), agitador vortex (Fisher Scientific), agitador magnético Multistation (IKA), baño ultrasónico (Fisher Scientific), purificador de agua (Simplicity Millipore), congelador -70°C (Revco), congelador -45°C (Revco), pH metro (WTW 740 Inolab) y microcentrífuga (Eppendorf 5415C).

Análisis Estadístico

Los parámetros críticos para comparar los productos en términos de concentración (mcg/ml) en el tiempo (horas), Concentración máxima obtenida ($C_{máx}$) y Tiempo para alcanzarla ($T_{máx}$) fueron analizados por la Unidad de Epidemiología y Bioestadística del CIDEIM, donde se emplearon diferentes pruebas estadísticas aplicando el programa SPSS® Version 7.5 para Windows, Chicago Inc. 1996. En el análisis de los datos también se aplicaron otros programas como Statgraphics® Plus for Windows 4.1 Professional by Statistical Graphics Corp., PK Solutions Pharmacokinetics Noncompartmental Data Analysis, Summit Research Services y WinNonlin Professional. WinNonlin Noncompartmental Analysis Program Version 5.2. Pharsight WinNonlin.

Los valores antilogarítmicos de los límites de confianza constituyeron el intervalo de 90% para la razón de las medias geométricas entre los productos A y B, con aceptación de un intervalo de confianza de mínimo 80% y no más de 125%, mediante la aplicación de dos Test de Hipótesis Unilaterales, definidas como:

1. H_0 : Diferencia entre los promedios logarítmicos de Test y Referencia ($\log T - \log R$) menor a $\log 0,8$ versus H_a : Diferencia entre los promedios logarítmicos de Test y Referencia ($\log T - \log R$) mayor o iguala $\log 0,8$.

2. H_0 : Diferencia entre los promedios logarítmicos de Test y Referencia ($\log T - \log R$) mayor a $\log 1,25$ versus H_a : Diferencia entre los promedios logarítmicos de Test y Referencia ($\log T - \log R$) menor o igual a $\log 1,25$.

Las pruebas se aplicaron para rechazar las hipótesis nulas con el fin de establecer la Bioequivalencia entre los productos A y B.

RESULTADOS

Ensayo de Disolución y Equivalencia Farmacéutica

En la Tabla 2 se resumen los criterios o atributos valorados en cada muestra de producto, tal como constan en los informes del Laboratorio Especializado de Análisis de la Universidad de Antioquia, Medellín.

Tabla 2. Resultados de la evaluación fisicoquímica de las muestras de productos.

ATRIBUTO	Pregabalina MK®/ 150 mg cápsulas	Lyrica®/ 150 mg cápsulas
Número de Registro Sanitario	No se reporta	INVIMA 2005 M-0004457
Número de lote de fabricación	EX8RO5	0469068
Fecha de fabricación	Nov-2008	Junio-2008
Fecha de análisis	2009-02-04	2009-02-04
Peso promedio (g)	0,2815 g cápsula	0,2007g cápsula
Valoración de Pregabalina límites: no menos de 90% ni más de 110% de la cantidad declarada.	Método HPLC 156,0 mg/cápsula 104,0% de lo declarado.	Método HPLC 153,6 mg/cápsula 102,4 %
Uniformidad de dosis (%) Límite: Valor de aceptación \leq de 15 %, ensayo con 10 unidades.	Método HPLC Promedio: 105,5% S: 2,3 Valor: 9,7%	Método HPLC Promedio: 101,6% S: 0,9 Valor: 2,3%
Prueba de disolución (HPLC). medio	HCL 0,06N, 500 ml a 37°C	HCL 0,06N, 500 ml a 37°C
Aparato	2, 50 rpm	2, 50 rpm
Tiempo	45 min	45 min
Tolerancia (Q)	75%	75%
Porcentaje de principio activo disuelto (S1):	S1:	S1:
Límite: Con seis unidades (6), ninguna debe ser menor del 80% de lo declarado	105,102,104, 107,107,102	101,101,101, 102,101,102

Del análisis de los resultados y de la comparación de los mismos se deduce:

- La semejanza en el cumplimiento de los límites de aceptación en los atributos críticos que regulan la Biodisponibilidad de los productos en el organismo, como: la valoración en contenido de Pregabalina, la uniformidad de dosis y el porcentaje de disolución en un fluido estándar simulado.
- Que la comprobación de los criterios de disolución en las condiciones de ensayo no mostró diferencias en el tratamiento en cuanto a tiempo de muestreo, tipo de aparato de disolución y revoluciones por minuto por cada producto y en conjunto.

Análisis de las Muestras de Plasma

Los procedimientos para el desarrollo y la validación del método con el cual se valoraron las muestras de plasma de los voluntarios permitieron la verificación y el análisis de significancia para el cumplimiento de los parámetros indicados en la consideración de validación satisfactoria.

Por lo anterior, el método analítico para la valoración de Pregabalina en plasma humano cumplió con los

parámetros que validan los resultados analizados en este informe. Su validez fue demostrada con base en los criterios de linealidad, especificidad, precisión y exactitud, bajo las condiciones analíticas declaradas en el procedimiento operativo estandarizado, identificado como SOP10122, CIDEIM.

Los resultados de la validación estadística se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de validación del método bioanalítico. Valoración de Pregabalina en plasma sanguíneo.

ENSAYO Y CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DECISIÓN
LINEALIDAD DEL SISTEMA $r \leq 0.80$	$r^2 = 0,9262$ $p < 0,01$	Aceptado
PRECISIÓN DEL SISTEMA $CV < 15\%$	$CV = 2,33 \%$	Aceptado
PRECISIÓN DEL MÉTODO $CV < 15\%$	$CV = 4,47 \%$	Aceptado
EXACTITUD DEL MÉTODO ANALÍTICO Desviación menor de 30% respecto de la media.	Promedio de la desviación respecto de la media = 14,27% $P < 0,05$	Aceptado
EXACTITUD DEL MÉTODO ANALÍTICO Desviación menor de 30% respecto de la media.	Promedio de la desviación respecto de la media = 14,27% $P < 0,05$	Aceptado
LINEALIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO $r \geq 0,80$	$r^2 = 0,9581$ $p < 0,01$	Aceptado
ESPECIFICIDAD No presencia de interferencias significativas en las mismas condiciones que para Pregabalina	Se cuantificaron señales de áreas significativas en el tiempo de retención del principio activo Pregabalina	Realizar corrección al valor del área de cada muestra con respecto al valor de la señal obtenida con el blanco.
RECUPERACIÓN	73,81%	
LÍMITE DE DETECCIÓN	19,101 mcg/ml	
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN	20,268 mcg/ml	

De igual manera, los diferentes ensayos para determinar la estabilidad del analito en las muestras, tras su sometimiento a diferentes ciclos de congelamiento, descongelamiento y almacenamiento durante 30, 60 y 90 días, comprobaron (prueba de significancia $t p > 0,05$) que las muestras de plasma deben ser descongeladas a temperatura ambiente y analizadas en el menor tiempo posible, no deben ser sometidas a ciclos de congelamiento y descongelamiento ni almacenarse por largos periodos.

Evaluación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia

El día de la prueba los voluntarios ingresaron al

servicio de hospitalización de la clínica Sebastián de Belalcázar en Cali; luego de la revisión médica se procedió a la canalización de la vena del brazo no dominante para la toma de las muestras de sangre. A las 6:30 a.m. se extrajo la primera muestra de sangre de 10 ml, identificada como Muestra 1, e inmediatamente después a los voluntarios del estudio piloto se les administró una dosis única de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) del producto de Referencia (Lyrica®); a los voluntarios del estudio completo de BE se les administraron cuatro cápsulas de 150 mg del medicamento correspondiente, según la secuencia asignada (A o B). A los voluntarios les fue solicitado que ingirieran el medicamento en forma completa, sin masticarlo, con 240 ml de agua, para disminuir la variabilidad en la Biodisponibilidad por la fragmentación de los mismos.

Después de la primera muestra de sangre y de la administración del medicamento asignado se ejecutó estrictamente el cronograma de toma de muestras durante 12 horas continuas en el estudio piloto hasta ajustar 12 muestras de sangre de 10 ml; en el estudio completo el periodo de muestreo fue de 10 horas y se extrajeron 14 muestras de 10 ml por cada periodo. Esta modificación de tiempo de muestreo obedeció a la consideración de los resultados obtenidos en el estudio piloto, donde el pico máximo de concentración se obtuvo alrededor de las 3 horas, por lo cual se racionalizaba el número de muestras de sangre a ser extraído de los voluntarios.

Las muestras de sangre fueron transferidas a tubos heparinizados marcados con número de identificación del sujeto, número de la muestra, fecha, código del producto administrado y periodo. Posteriormente, se llevó a cabo la separación del plasma por centrifugación a 1.500 rpm y 4°C, por 20 min. El plasma así obtenido se distribuyó en viales de propileno de 2 ml previamente rotulados de la misma manera que los tubos heparinizados y se conservaron a -70°C, hasta su traslado al Laboratorio de Estudios Biofarmacéuticos del CIDEIM, donde se almacenaron a temperaturas de -80°C, hasta la valoración química correspondiente.

En el análisis de las muestras de plasma se aplicaron los métodos y procedimientos validados según el informe de validación de Pregabalina, en los que se aplicaron procedimientos operativos identificados en el sistema de calidad del CIDEIM, como determinación de Pregabalina en plasma humano por HPLC empleando el método de adición estándar código: E-002-08-2009 SOP10124.

Sin embargo, durante la aplicación del método en la valoración de las muestras de los voluntarios se identificaron inconvenientes en el desempeño de la Columna Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm, 2 mcg (Merck S.A.), utilizada para la separación del principio activo Pregabalina.

Estos inconvenientes alteraron la capacidad, eficiencia y reproducibilidad de los resultados cuando se aplicaba la misma columna en una amplia serie de muestras en análisis consecutivos durante un tiempo superior a 4 días. Lo anterior perturbó la

cuantificación del principio activo, debido a que a medida que aumentaba el número de inyecciones en la columna se deterioraba la calidad del pico cromatográfico de interés y se hacía más difícil la integración del mismo.

Luego de varios intentos por mejorar el rendimiento del proceso y tras la aplicación de varias recomendaciones directas del fabricante de las columnas, se encontró que el cuidadoso y exhaustivo lavado y regeneración continua de la columna mejoraba la separación de los picos, pero ello ocasionó que el proceso se hiciera lento y complejo, por lo cual se tomaron decisiones para utilizar una serie de columnas nuevas en los análisis de las muestras en número suficiente para suplir la fácil saturación y la corta capacidad de reproducibilidad de respuesta. Finalmente, se obtuvieron cromatogramas con resolución y área de los picos de mejor calidad y reproducibles.

La valoración de la cantidad de Pregabalina en cada muestra de plasma se hizo por la ponderación cuantitativa de la señal o área cromatográfica en la muestra corregida por la señal o ruido detectado en la muestra 1 de ese mismo voluntario (antes de administrarle el medicamento) y por la señal cromatográfica de la muestra adicionada con 19,98 mcg de estándar analítico de Pregabalina. Lo anterior permitió probar la capacidad de respuesta, el grado de linealidad, la exactitud, la precisión y la sensibilidad del sistema y del método analítico, en el rango de concentración y las condiciones establecidas durante la validación del mismo, tal como ha sido recomendado en casos similares^c. La adición de 19,98 mcg de estándar analítico a todas las muestras de plasma explica los resultados positivos para Pregabalina en las muestras obtenidas antes de la administración del medicamento (muestra número 1). En ningún caso se sustrajo el valor del estándar adicionado porque se arriesgaba afectar el rango de concentración en el cual el método demostró ser lineal, exacto y reproducible.

Los datos promedio de concentración plasmática de Pregabalina en el tiempo se muestran en la Tabla 4. En ella se describe la Concentración plasmática máxima (C_{máx}) de Pregabalina y el Tiempo máximo (T_{máx}). El contenido reportado como dato primario comprende la concentración de Pregabalina en la muestra resultante del proceso de disolución y absorción *in vivo*, más la cantidad adicionada a todas las muestras en cantidad estándar para garantizar concentraciones en el rango de validación del método bioanalítico. El Área Bajo la Curva (AUC_{0-t}) fue calculada por el método de los trapecios, y con base en ello se valoraron áreas bajo el primer momento de la curva (AUMC) y el tiempo medio de residencia en el organismo (MRT).

^cExpert Working Group (Quality) of the International Conference on Guidance for Industry Q2B Validation of Analytical Procedures: Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Methodology. This guidance represents the Agency's current thinking on Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and Food and Drug Administration: the validation of analytical procedures (1996).

TABLA 4. Concentración y Áreas Bajo la Curva de los productos A y B. 24 Voluntarios.

TIEMPO (h)	PRODUCTO A: Pregabalina MK® Concentración Promedio (mcg/ml)	PRODUCTO B: Lyrica® Concentración Promedio (mcg/ml)	PRODUCTO A [AUC (mcg/ml)h]	PRODUCTO B [AUC (mcg/ml)h]
0.00	19,98	19,98		
0.25	20,21	20,93	5,02	5,11
0.50	21,61	22,55	5,23	5,44
0.75	22,21	22,92	5,48	5,68
1.00	23,08	22,84	5,66	5,72
1.50	22,83	22,67	11,48	11,38
2.00	22,63	22,25	11,37	11,23
2.50	23,22	21,58	11,46	10,96
3.00	25,33	24,19	12,14	11,44
4.00	23,33	21,23	24,33	22,71
5.00	23,61	21,20	23,47	21,22
6.00	21,22	18,99	22,41	20,10
7.00	22,82	21,19	22,02	20,09
10.00	20,11	19,94	64,40	61,70
Total			224,46	212,77

Los anteriores resultados están representados de manera gráfica y comparada en la Figura 1 y demuestran el comportamiento similar de ambos productos en cuanto a perfiles plasmáticos.

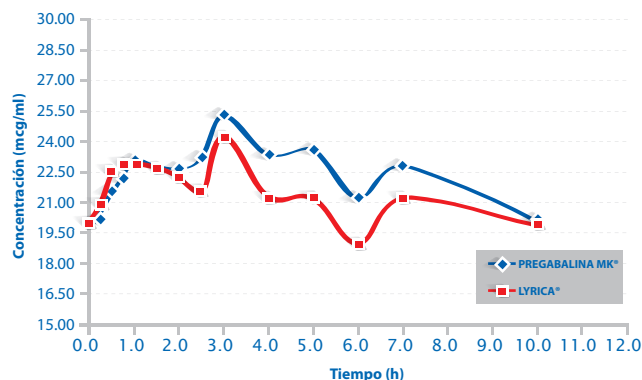


Figura 1. Concentración promedio (mcg/ml) PREGABALINA Productos A y B. 24 voluntarios.

El análisis de los parámetros farmacocinéticos de A y B verifican aproximaciones a las propiedades reales porque se basan en las concentraciones de Pregabalina en las muestras de plasma de los voluntarios adicionadas con estándar analítico (fármaco absorbido + adición estándar). En el cuadro siguiente se describen los datos farmacocinéticos proyectados para los productos A y B.

Proyección Farmacocinética de los Perfiles de Pregabalina en Plasma:

PRODUCTO	AUC _(0-t) Observada (hr*mcg/ml)	C _{máx} (mcg/ml)	T _{máx} (hr)	AUMC _(0-t) [(hr*hr*mcg/ml) .hr]
A: Pregabalina MK®	224,46	25,33	3,0	1102,37
B: Lyrica®	212,77	24,19	3,0	1038,26

La distribución normal de los datos obtenidos para los parámetros de interés fue analizada mediante las pruebas de Shapiro-Wilk. Las variables transformadas de Ln de AUC y Ln de C_{máx} demostraron normalidad con un nivel de significancia de 0,05. La variable T_{máx} no tuvo comportamiento normal. Para la diferencia de medias [D] se aplicaron ensayos de muestras pareadas, puesto que fueron observaciones sobre un mismo individuo. Con ello se valoraron los IC90% para cada parámetro y sus resultados se describen como:

D_AUC: Ln (AUC-A) - Ln (AUC-B) [0,93 - 1,19]
D_Cmax: Ln (C_{máx}-A) - Ln (C_{máx}-B) [0,88 - 1,13]

Se observa que las diferencias de los promedios logarítmicos caen en el rango 0,80 y 1,25 para las variables AUC y C_{máx}.

El nivel de confianza (IC90%) para las diferencias entre los promedios logarítmicos de A y B [Ln A -Ln B], en las variables transformadas de AUC y C_{máx}, estableció que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos productos A y B, dado que la diferencia entre los promedios logarítmicos de las variables para Ln AUC y Ln C_{máx} se encuentran contenidos entre 0,80 y 1,25, en el intervalo de confianza del 90%.

El análisis para las variables AUC y C_{máx} rechaza ambas hipótesis Ho (valor p < 0,001). {Ho: Razón entre los promedios geométricos T/R menor a log (0,8); Ho: Razón entre los promedios geométricos T/R mayor a log (1,25)}, con valores p de 0,850 y 0,270, respectivamente. Por lo tanto se aceptan {Ha: Razón entre los promedios geométricos T/R mayor o igual a log (0,8) y Ha: Razón entre los promedios geométricos T/R menor o igual a log (1,25)}.

La prueba de Wilcoxon Signed Ranks aplicada a la variable independiente tiempo no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos productos en estudio para el Tiempo de máxima concentración de Pregabalina en plasma [T_{máx}] (valor p = 0,163).

DISCUSIÓN

La demostración de la Biodisponibilidad en estudios *in vivo* representa el complemento biológico a las buenas prácticas de manufactura y de control de calidad en el ciclo de vida de un medicamento. Los resultados de estudios de Biodisponibilidad son

aplicables al mejoramiento de estos procesos aun cuando se trata de medicamentos con propiedades químicas y físicas de alta solubilidad y permeabilidad, para los que no se requieren ensayos *in vivo* para demostrar Biodisponibilidad. La razón de utilidad radica en el estado del conocimiento sobre los complejos mecanismos y múltiples variables que intervienen en la disolución y absorción efectiva de los medicamentos.

De esta manera, los resultados de los estudios de Biodisponibilidad y/o Bioequivalencia *in vivo* facilitan la interacción constante entre la valoración de disponibilidad y disposición del principio activo en el organismo y el mejoramiento, la innovación y el desarrollo continuo de productos farmacéuticos con eficacia y seguridad demostradas.

Luego, los resultados de los estudios de Biodisponibilidad como indicadores de la disolución y la absorción de los medicamentos *in vivo*, además, precisan su probable eficacia y riesgos, caracterizan el comportamiento biológico en la población objetivo y aportan a los procesos de producción para la corrección o supresión de componentes y/o procedimientos críticos en el comportamiento biológico.

Sin embargo, las importantes aplicaciones de los resultados de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia están directamente relacionadas con los retos de calidad y riesgos a superar durante la ejecución de los mismos. De esta manera, entre las fases críticas de desarrollo del estudio están las relacionadas con el desarrollo y la validación del método bioanalítico para el análisis de las muestras de fluido biológico, puesto que de ello dependen los datos de concentración del principio activo en los tiempos de muestreo, que constituyen los indicadores fundamentales de Biodisponibilidad y son los datos de comparación estadística de Bioequivalencia entre los productos.

Otro componente de estricto manejo es el relacionado con la selección de los voluntarios, con estricto cumplimiento de criterios de inclusión, para contar con un grupo homogéneo con mínimos sesgos de interpretación por alta variabilidad biológica, la aplicación de normas de buenas prácticas clínicas y la inscripción del manejo de los voluntarios en los principios éticos de benevolencia y máximo cuidado.

Este estudio presentó como mayores dificultades las ocurridas durante la ejecución del proceso de análisis de Pregabalina en las muestras de plasma de los voluntarios, por los inconvenientes en el rendimiento de las columnas de separación cromatográfica y la afectación en el tiempo de la señal de valoración. Lo anterior constituyó un imprevisto desafortunado, no presentado en el proceso de validación, que se debió, sin duda, al alto número de muestras procesadas en el estudio en los voluntarios, lo cual superaba el número de muestras a procesar en más de 5 veces con respecto a la validación.

El uso de columnas nuevas, el manejo de los datos de concentración con ponderación a la adición de ▶

estándar y la corrección del mismo por la señal basal de la muestra facilitaron la solución efectiva del inconveniente relatado. En ningún caso se sustrajo el valor del estándar adicionado para no afectar el rango de concentración, en el cual el método demostró ser lineal, exacto y reproducible.

Se verificó el cumplimiento de las especificaciones técnicas en atributos de calidad de los productos Pregabalina MK® y Lyrica®. Las muestras de los productos cumplieron las especificaciones definidas para los ensayos físicos, químicos y pruebas de disolución realizados; por lo tanto, al comprobar la similitud de los resultados de valoración de contenido de principio activo, uniformidad de contenido y porcentaje de disolución, es posible declarar la Equivalencia Farmacéutica entre ambos.

El monitoreo y seguimiento clínico de los voluntarios participantes del estudio identificó eventos adversos que se registraron en los formatos de seguimiento de casos (CRF). Los eventos presentados se resumen como: aquellos para los que no se encontró algún tipo de relación con el tratamiento administrado: bradicardia e hipertensión. Los reportados como posibles eventos por causas del tratamiento: confusión, cefalea, malestar, boca seca y somnolencia. Y aquellos que estuvieron definitivamente relacionados: mareo, ataxia, alucinaciones, náuseas, vértigo, sedación, euforia, fotopsias y fasciculaciones. Todos los eventos se autorresolvieron sin ninguna intervención médica.

La correlación entre Áreas Bajo la Curva Acumulada ($AUC_{Acumulada}$), cómo índice de la cantidad de Pregabalina absorbida en el tiempo, valorada para los dos productos en iguales tiempos de muestreo calculadas con el promedio de la concentración en el tiempo para 24 sujetos, indicó más de 99,9% de concordancia en el comportamiento *in vivo* entre los productos A y B ($R^2 = 0,999$).

El análisis de los parámetros farmacocinéticos valorados en este estudio verifica aproximaciones a las propiedades reales porque se basa en las concentraciones totales de Pregabalina en las muestras de plasma de los voluntarios (fármaco absorbido + adición estándar). Con estos parámetros se analizaron las diferencias entre los productos y no se demostró significancia estadística. La valoración cualitativa de esas diferencias afirma que las mismas fueron: diferencias menores para AUC (11,69 mcg/ml.h) [AUC A - AUC B]; diferencias mínimas para $C_{máx}$ (1,13 mcg/ml) [$C_{máx}A - C_{máx}B$], y ninguna diferencia se encontró en el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima con cada producto ($T_{máx}$ cada uno 3,0 horas). Igual similitud se observó en el comportamiento de las variables relacionadas con el área bajo el momento de la curva - AUMC- durante el tiempo de muestreo y áreas acumuladas en el tiempo de observación de 10 horas.

De los resultados descritos y los análisis referidos sobre Biodisponibilidad comparada para declarar Bioequivalencia se deduce que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre Pregabalina

MK® y Lyrica® ($p < 0,05$). Por lo tanto, se verificó la Bioequivalencia dada la inclusión en el rango entre 80% y 125% de la razón entre los promedios geométricos T/R [%Ref], con 90% de nivel de confianza: Ln AUC [105,2% Ref] (93,1% - 119,0%) y Ln $C_{máx}$ [99,7% Ref] (87,8% - 113,1%). La expresión aritmética para los valores así calculados resulta en los siguientes datos: Proporción T/R de AUC 227,75 mcg/ml.h (211,97 mcg/ml.h - 270,91 mcg/ml.h). Proporción T/R para $C_{máx}$ 28,16 mcg/ml (24,73 mcg/ml - 31,85 mcg/ml). La prueba estadística para la diferencia entre los promedios logarítmicos del producto Test y de Referencia (Log T - Log R) demostró Bioequivalencia en el rango comprendido entre 0,80 y 1,25 en intervalos limitados por: [Ln (AUC-A)-Ln (AUC-B)]: (0,93-1,19) y [Ln ($C_{máx}A$)-Ln ($C_{máx}B$)]: (0,88-1,13), tal como se presentan en el aparte de resultados de este estudio.

Los análisis realizados son concordantes con los principios y requerimientos que demuestran para los productos en estudio su Equivalencia Farmacéutica, la Biodisponibilidad y la Bioequivalencia promedio (Average Bioequivalence). El cumplimiento de los anteriores requisitos, el rechazo de las hipótesis nulas que planteaban diferencia significativa entre los productos y la aceptación de las hipótesis alternativas de diferencia de los promedios logarítmicos (Log T - Log R) para las variables críticas AUC y $C_{máx}$ en el rango de 0,8 a 1,25, consiente admitir la declaración de sustitución e intercambiabilidad entre los productos A y B, durante la prescripción y dispensación para el uso terapéutico. La decodificación, necesaria para la conclusión sobre los resultados del estudio, permitió identificar como A al producto Pregabalina MK® 150 mg cápsulas (T) y B al producto Lyrica® 150 mg cápsulas (R).

CONCLUSIÓN

Se concluye la no diferencia estadísticamente significativa entre el producto Pregabalina MK® 150 mg cápsulas, del laboratorio Tecnoquímicas S.A., y el producto Lyrica® 150 mg cápsulas, del laboratorio Pfizer, con base en las características fisicoquímicas y de absorción en voluntarios sanos y, por lo tanto, se comprobó el cumplimiento de los criterios de Equivalencia Farmacéutica, Bioequivalencia e Intercambiabilidad entre ellos.

REFERENCIAS

- 1 Quilici S., Chancellor J, Löthgren M., Simon D., Said G., Kim Le T., Garcia-Cebrian A. and Monz B. Meta-analysis of Duloxetine vs. Pregabalin and Gabapentin in the treatment of diabetic peripheral Neuropathic pain. BMC Neurology 2009; 9 (6) doi:10.1186/1471-2377-9-6 <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/9/6>
- 2 Gajraj N. M. Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain Management. Anesth. Analg., December 1, 2007; 105(6): 1805 - 1815. <http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/105/6/1805>
- 3 Drug Information Online for Professionals. Lyrica Official FDA information side effects and uses [Documento Electrónico]. The drugs.com drug database is powered by Micromedex™, Facts & Comparisons™ and Multum™. Copyright© 2000-2009 Drugs.com. May 2009. <http://www.drugs.com/pro/lyrica.html#S11>
- 4 Randinitis E.j., Posvar E.L., Alvey C.W., Sedman A.J., Cook J.A. and Bockbrader H.N. Pharmacokinetics of Pregabalin in Subjects with Various Degrees of Renal Function. J. Clin. Pharmacol. 2003; 43: 277. <http://www.jclinpharm.org/cgi/content/abstract/43/3/277>
- 5 Frampton J.E. and Scott L.J. Pregabalin In the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Drugs 2004; 64 (24): 2813-2820. <http://pt.wkhealth.com/pt/re/drugs/pdfhandler.00003495-200464240-00006.pdf>;
- 6 Cada D.J., Levien T., and Baker D.E. Formulary Drugs Review: Pregabalin. Hospital Pharmacy 2006; 41 (2) 157-172
- 7 U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for the industry. Bioanalytical Method Validation. 2001 May. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf>
- 8 Skoog DA. Principios de Análisis Instrumental. 6ª ed. Cengage Learning Editores, 2008; 376. [Fecha de acceso 07 de octubre de 2009]. <http://books.google.com.co/books?id=7FOyZbb7q8UC&pg=PA376&dq=adicion+estandar>
- 9 World Health Organization. WHO Technical Report Series 937. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 7: Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. Fortieth Report 2006.
- 10 European Medicines Agency. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System. EMEA/CHMP/ICH/214732/2007. 2008 June 13 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/21473207en.pdf>
- 11 INVIMA. Ministerio de Protección Social. Resolución Número 1400. Por la cual se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995. 2001, Agosto 24
- 12 SHARGEL L., WO-PONG S. And YU B.C. A. Applied Biopharmaceutics And Pharmacokinetics. Fifth Edition. McGraw Hill. United States of America, 2005. ISBN 0-07- 137550-3
- 13 Du Souich Patrick, Orme Michael and Erill Sergio, eds. The IUPHAR Compendium of Basic Principles For Pharmacological Research in Humans. © International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [Documento Electrónico]. Published by IUPHAR. ISBN 0-9533510-6-X.P 55. 2004. Página visitada 21 de Agosto de 2008. http://www.iuphar.org/clin_hu.html
- 14 World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975. 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983. 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989. 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996. 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. 53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added). 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added). 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. [Disponible en FEMEBA: <http://www.femeba.org.ar/index.php?op=4>
- 15 Shein-Chung Chow. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. CRC Press 1999
- 16 World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937. Annex 9 Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. 2006. http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex9_eng.pdf
- 17 Health Canada pursuant to Part C, Division 1 or 8 of the Food and Drug Regulations. Draft Comprehensive Summary - Bioequivalence (CS-BE) (Module 1.4.2). (version: 2004-05-06). Documento Electrónico. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/csbe_sgbe-eng.pdf

Este protocolo fue aprobado por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora del INVIMA, en el acta No. 25 de mayo de 2009, mediante radicado 09022884.
Protocolo: “Estudio de Bioequivalencia entre Pregabalina MK® cápsulas de 150 mg, del laboratorio Tecnoquímicas S.A. Colombia, versus Lyrica® cápsulas de 150 mg, del laboratorio Pfizer.
Dosis única, dos tratamientos, dos periodos, cruzado, *in vivo* en voluntarios adultos sanos”.



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES



Sistema Nervioso
Central

Pregabalina

75 mg - 150 mg - 300 mg



Tecnóquímicas



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**

Material de uso exclusivo para la Fuerza de Promoción y Ventas MK, no va dirigido al consumidor.
Para mayor información línea gratuita 01 8000 52 33 39 o visite nuestra página web
www.tecnoquimicas.com



Tecnoquímicas