



Quetiapina

300 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Quetiapina

300 mg



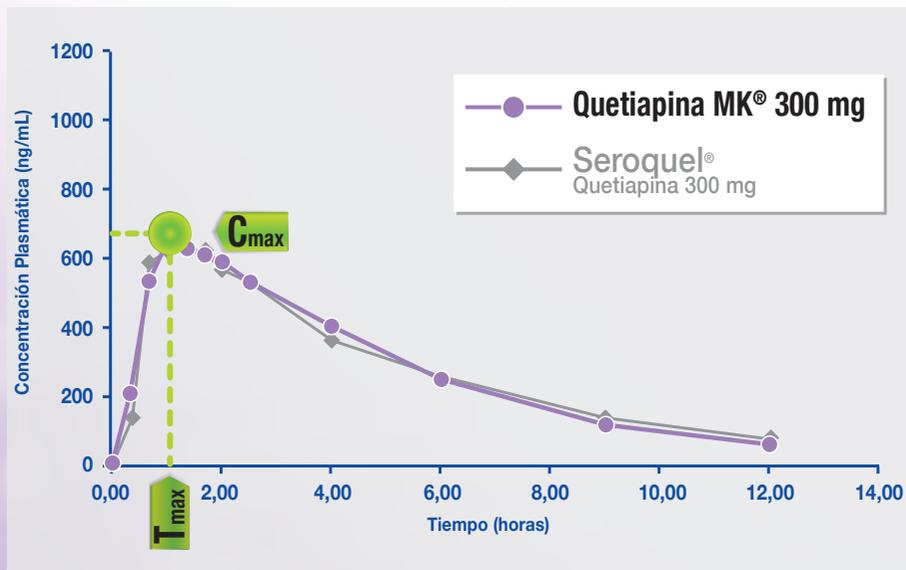
Estudio de Bioequivalencia realizado por la Universidad de La Sabana*

Certifica que Quetiapina MK® 300 mg es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Parámetro Farmacocinético	Quetiapina MK®	Seroquel®	Intervalo de Confianza del 90%
AUC _{0-t}	3428,0	3383,8	89,8 - 121,3
AUC _{0-∞}	3499,0	3472,2	88,9 - 119,3
C _{máx}	865,5	852,4	90,1 - 116,7

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Quetiapina ng/mL en el tiempo

* Universidad de La Sabana: Institución académica autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para el desarrollo y ejecución de estudios Biofarmacéuticos en humanos.

Indicación:

Indicada como tratamiento de la Esquizofrenia, tratamiento de Episodios Maníacos asociados con el trastorno Bipolar. Episodios Depresivos asociados con trastorno Bipolar. Tratamiento de mantenimiento del trastorno Bipolar I (Episodio Maníaco, Mixto o Depresivo) en combinación con un estabilizador del ánimo (Litio o Valpruato).

Presentaciones:

Quetiapina MK®, caja por 30 tabletas cubiertas de 25 mg, 100 mg, 200 mg ó 300 mg



Estudio de Bioequivalencia de Quetiapina tabletas 300 mg

VARGAS M. MSc ⁽¹⁾; BUSTAMANTE C. MD MSc ⁽²⁾.

Resumen

Este es un estudio farmacocinético de dos formulaciones que contienen Quetiapina 300 mg, que tuvo como objetivo comparar la Biodisponibilidad entre el producto de Prueba (Quetiapina MK[®] del laboratorio Tecnoquímicas S.A., Colombia) y el producto de Referencia (Seroquel[®] del laboratorio Astrazeneca) para poder declarar la Bioequivalencia entre ambos productos según los lineamientos del INVIMA, la FDA, la OMS y la EMA. Para esto se desarrolló un estudio en 24 voluntarios sanos, abierto, dos períodos y dos secuencias previamente aleatorizadas, cruzado, dosis única, con un periodo de lavado de 8 días entre cada período. Las muestras de plasma fueron obtenidas durante 12 horas y el método analítico utilizado fue la Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) utilizando un detector Ultravioleta. El promedio obtenido para la $C_{\text{máx}}$ del producto Prueba y de Referencia fue 865,5 ng/mL y 852,4 ng/mL, para la AUC_{0-t} 3428,0 ng.h/mL y 3383,8 ng.h/mL y para la $AUC_{0-\infty}$ fueron 3499,0 ng.h/mL y 3472,0 ng.h/mL respectivamente. Al llevar estos parámetros a un análisis estadístico, se estimaron los intervalos de confianza del 90% para el parámetro $C_{\text{máx}}$ entre 90,1 – 116,7 con un ratio de 102,5; para el parámetro AUC_{0-t} el IC90% está entre 89,8 – 121,3 con un ratio de 104,3 y para la $AUC_{0-\infty}$ el IC90% estimado se encontró entre 88,9 – 119,3 con un ratio de 104,3. Estos intervalos se encuentran dentro de los rangos 80 – 125 solicitados por las entidades regulatorias nacionales e internacionales como la FDA y la EMA para la declaración de Bioequivalencia entre los productos en estudio y por lo tanto su intercambiabilidad.

Palabras clave: Bioequivalencia, Quetiapina.

1. Odontólogo, Farmacólogo, Director Científico Unidad de Farmacología Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia
email: mauricio.vargas@unisabana.edu.co

2. Médico-farmacólogo, Profesor Titular de la Universidad de La Sabana Bogotá, Colombia. Director de los programas de pregrado y posgrado de la Universidad de La Sabana.
email: carlos.bustamante@unisabana.edu.co

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta el juicio de la realidad y que se asocia con una alta morbilidad. Sus síntomas suelen agruparse en dos grupos denominados como “positivos y negativos”. Los primeros incluyen la distorsión de la realidad y se caracterizan por presentar alucinaciones visuales y auditivas, delirios y alteración en la estructura del pensamiento. Los síntomas negativos comprenden cambios en aspectos emocionales y conductuales como la falta de ánimo, apatía, aislamiento social y deterioro en el cuidado personal entre otros.

Su tratamiento consiste en una combinación de terapia social y el uso de medicación antipsicótica. Debido a los efectos extrapiramidales de los primeros antipsicóticos como el haloperidol, se ha preferido el uso de los neurolepticos denominados como atípicos, entre los cuales se encuentra la Quetiapina. Estos antipsicóticos modernos han sido incluidos en las guías británicas del NICE como el tratamiento de primera línea para los pacientes recientemente diagnosticados.⁵

La Quetiapina es un derivado de las diabenzoiazepinas. Se ha propuesto que la eficacia de la Quetiapina en la esquizofrenia está mediada a través de una combinación de sus efectos antagónicos sobre los receptores postsinápticos de dopamina tipo D2 y también por el antagonismo de los receptores de 5HT_{2A} de serotonina. La Quetiapina está indicada como tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno afectivo bipolar.⁷

Sus principales eventos adversos son la sedación, la cefalea, la boca seca y el mareo. La hipotensión ortostática observada con su uso puede ser provocada por el antagonismo sobre el receptor adrenérgico alfa 1, mientras que la somnolencia sería el resultado de su antagonismo sobre el receptor de histamina H₁.⁷

Este es un estudio farmacocinético en voluntarios sanos con un régimen de dosificación única, tendiente a evaluar la Biodisponibilidad comparativa de dos formulaciones de Quetiapina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Productos en estudio

El Medicamento de Prueba fue Quetiapina MK[®] de liberación inmediata de 300 mg, fabricado y distribuido en Colombia por laboratorios Tecnoquímicas S.A. (Lote HW695) y el Medicamento de Referencia fue Seroquel[®] de liberación inmediata de 300 mg, fabricado y distribuido por AstraZeneca (Lote 2P3245).

Las propiedades fisicoquímicas, la valoración del principio activo y la uniformidad de dosis fueron evaluados para el

producto de Prueba y el de Referencia para poder declarar la Equivalencia Farmacéutica de estos antes del desarrollo del estudio *in vivo*.

Voluntarios

Participaron 24 sujetos sanos, 12 varones y 12 mujeres, no fumadores. La selección y diagnóstico de “sano” la hizo el coordinador médico del estudio con base en los criterios de inclusión, examen físico y pruebas de laboratorio clínico. Antecedentes de alcoholismo, enfermedades preexistentes que comprometieran la funcionalidad hepática o renal, discrasias sanguíneas o proteinuria, fueron considerados como factores de exclusión.

Exámenes médicos y pruebas de laboratorio clínico

Como pruebas de laboratorio clínico se realizaron: hemograma completo, bilirrubina total y directa, creatinina, glucemia, proteínas totales y análisis completo de orina y en las mujeres prueba de embarazo. Se incluyó la prueba de Elisa para VIH y hepatitis B.

Obtención del consentimiento informado

El estudio se hizo de acuerdo a las normas internacionales de experimentación en humanos^{11,12,13,14,15,16,17}. Se solicitó la aprobación del protocolo al Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana. Se realizó una charla a los voluntarios que tuvo por finalidad explicar en detalle el estudio, haciendo especial énfasis en el tipo de medicamento a utilizar, la dosis, las posibles reacciones adversas, el volumen de sangre que se extraería en cada fase del estudio, el material con que se obtendrían estas muestras, el personal encargado de obtenerlas y de supervisar la experiencia, las restricciones alimenticias a las que se verían enfrentados y en general, toda la información que ellos requirieron para decidir libremente su participación en el estudio y firmar el consentimiento informado. En esta etapa el médico seleccionó los 24 voluntarios que finalmente participaron en el estudio.

Desarrollo del estudio

Tres días antes del inicio de cada periodo del estudio, los voluntarios debieron abstenerse de ingerir medicamentos, alcohol y cualquier alimento o bebida que contuviera metilxantinas. Estas restricciones se mantuvieron durante todo el tiempo en que se obtuvieron las muestras. El día anterior al estudio fueron ingresados los voluntarios en la Clínica Universidad de La Sabana de la ciudad de Chía con el fin de garantizar una alimentación estandarizada desde la noche anterior y el ayuno de 10 horas. El equipo para la toma de las muestras estuvo conformado por un médico y dos enfermeras licenciadas. Con la utilización de un vacutainer[®], se obtuvo una muestra de sangre por venopunción del miembro superior a la que se denominó tiempo cero. Posteriormente, cada sujeto recibió 1 tableta del producto estudiado la cual fue ingerida con 200 mL de agua.

El ayuno se mantuvo hasta 2 horas después del inicio del estudio y los voluntarios permanecieron en reposo durante las primeras 12 horas. El esquema de alimentación fue el siguiente: a las 2 horas de ingerir la medicación se sirvió el desayuno, a las 6 horas el almuerzo y a las 11 horas la cena. El tipo de alimentación correspondió a una dieta habitual para la población colombiana la cual contenía 5,419 calorías. El medicamento se administró a las 6 a.m del día domingo, (hora 0) a los 24 voluntarios. Se obtuvieron muestras de sangre en los tiempos: 0; 0,20; 0,40; 1; 1,5; 2; 2,5; 4; 6; 9 y 12 horas. Se eligieron estos tiempos de muestreo de acuerdo a la absorción, la $C_{\text{máx}}$ y la eliminación descrita en la literatura de Quetiapina de 300 mg.^{5,6,7}

Las muestras se recolectaron en tubos secos, se centrifugaron para separar el plasma, el cual fue congelado a -20 °C hasta su procesamiento y análisis.

Metodología analítica

La Quetiapina se cuantificó en el plasma utilizando un método validado por medio de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) con detector Ultravioleta.

El método analítico empleó unas condiciones cromatográficas de 50 μL de volumen de inyección, una longitud de onda de 245 nm, una velocidad de flujo de 1,5 mL/min, la columna de 4,6 mm x 250 cm con empaque L10 x 5 μ Agilent Zorbax XDB® a una temperatura de 25° C y con un tiempo de retención de 8,0 minutos. El equipo utilizado fue un Cromatógrafo Agilent Infinity 1260.

Análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético fue realizado empleando el programa WinNonlin 5.3 (Pharsight Corporation, Cary USA), mediante un análisis no compartimental.

La concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo para alcanzarla ($T_{\text{máx}}$) se obtuvieron directamente a partir de los resultados de las concentraciones plasmáticas, tal como lo recomiendan actualmente la FDA⁹ y la Agencia Europea para la evaluación de medicamentos (EMA)¹⁰. El Área Bajo la curva $AUC_{0-\infty}$ se calculó mediante la suma de las AUC parciales, AUC_{0-t} entre el tiempo cero y el último tiempo con concentraciones detectables calculada mediante la regla trapezoidal y $AUC_{t-\infty}$ calculada como el cociente C/K , siendo C la última concentración detectable y K la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco.^{11,12}

La constante de eliminación (K_e), la vida media ($t_{1/2}$), el aclaramiento (Cl) y el tiempo de residencia medio (MRT), ajustados a la Biodisponibilidad, se calcularon tras realizar el análisis no compartimental.^{11,12}

Los resultados de las variables farmacocinéticas se resumen en la Tabla 2. Se resumen los valores de $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ de cada uno de los voluntarios para la formulación estudiada.

Análisis estadístico

Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para determinar los posibles efectos para cada factor de variación por secuencia, periodo o sujetos. Para esto se utilizó el F-test con un nivel de significancia estadística de 5% ($\alpha=0,05$). La comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos transformados de las dos formulaciones fue realizado utilizando el programa estadístico WinNonlin versión 5.3. Los parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-t} fueron transformados logarítmicamente para determinar si cumplían con el intervalo de confianza del 90% dentro de los límites aceptados del rango 80 - 125% para concluir sobre la Bioequivalencia.

Informe de los eventos adversos

Los hechos se registraron según las normativas INVIMA Disposición No. 1067/08, que define como grave o no grave y luego en función de su definición, como relación probable, posible o no relacionado con la medicación del ensayo. Dado que el tamaño de la muestra no es grande, los casos sólo se informan como recibido de la unidad de investigación y sin estimación estadística.

RESULTADOS

Los resultados analíticos del contenido de principio activo, uniformidad de dosis y prueba de disolución cumplieron con las especificaciones exigidas para la declaración de Equivalencia Farmacéutica. En la Tabla 1 se resumen los resultados de las pruebas fisicoquímicas.

TABLA 1. Resultados de las pruebas fisicoquímicas de producto de Prueba y Referencia.

Característica fisicoquímica	Producto Prueba	Producto Referencia
Valoración del principio activo 90 - 110% de lo rotulado	104,4% 105,1% 106,6%	102,2% 100,6% 99,4%
Uniformidad de Dosis L1 < 15	L1 = 5	L = 2
Prueba de Disolución	103%	97%
Mínimo debe disolverse	105%	101%
el 75% (Q) de lo rotulado en 45 minutos	101% 100% 99% 101%	101% 101% 100% 103%

El método analítico permitió la determinación selectiva de Quetiapina en el rango entre 25,0 a 1000,0 ng/mL. La especificidad del método se demostró a través del análisis de muestras blanco de fase móvil, diluyente y suero humano en los cuales no se detectaron respuestas en el tiempo de retención correspondiente a Quetiapina que pudieran interferir en los resultados. Se realizó una curva de calibración de Quetiapina en suero humano y una en

solución diluyente con tres repeticiones cada una que demostraron linealidad tanto del sistema como del método en el rango de concentración de 25 ng/mL hasta 1000 ng/mL con un coeficiente de correlación lineal de 0,999 para cada una. El límite de detección para el estudio fue de 20 ng y el límite de cuantificación de 25 ng. La precisión expresada en términos de coeficiente de variación fue de 1,2% para el sistema y de 0,7% para el método. Ambos valores se encuentran por debajo del 2,0% para las seis muestras. El método es igualmente exacto, ya que los valores de coeficiente de variación también estuvieron por debajo de 2,0% con 0,4%, 0,4% y 0,7% para 25 ng/mL, 500 ng/mL y 1000 ng/mL, respectivamente. Se concluyó por lo tanto que el método para la cuantificación de Quetiapina es selectivo, preciso y exacto.

El trabajo se inició con 24 sujetos y 2 de ellos abandonaron el estudio por las reacciones al medicamento. Los voluntarios fueron de raza mestiza y representativos de la población colombiana, con una edad promedio de 26 años (18-42 años), un peso medio de 62 kg (51-82 kg), una talla media de 165 cm (155-182 cm) y con un IMC promedio 22 (19,1-24,9)

En la Gráfica 1 se presenta el promedio de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo de las formulaciones estudiadas. En la Tabla 2 se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos en el estudio de Bioequivalencia de Quetiapina de 300 mg.

GRÁFICA 1. Representación Gráfica de los promedios de concentración plasmática de dos formulaciones de Quetiapina 300 mg

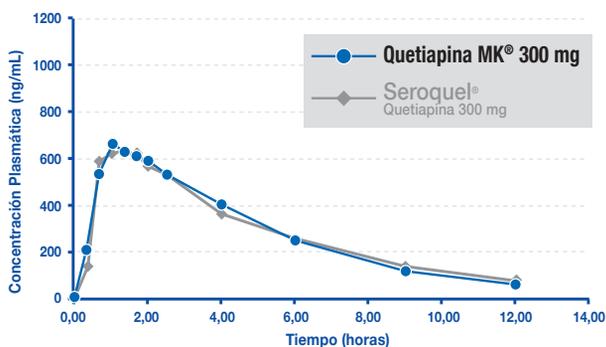


TABLA 2. Parámetros farmacocinéticos de Quetiapina del producto de Prueba (Quetiapina MK®) y el producto de Referencia (Seroquel®)

Parámetro (unidad)	Referencia	Prueba
T _{máx} (h)	1,2	1,2
C _{máx} (ng/mL)	852,4	865,5
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	3383,8	3428,0
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	3472,2	3499,0

En la Tabla 3 se resume el análisis estadístico, mostrando el intervalo de confianza (IC) estándar para una significación estadística del 90% (formulación Prueba/formulación de Referencia).

TABLA 3. Análisis de Bioequivalencia (intervalo de confianza del 90%)

	Unidades	Ratio% ref	IC estándar 90% (Prueba/Referencia)	
Ln C _{máx}	ng/mL	102,5	90,1	116,7
Ln AUC _{0-t}	h*ng/mL	104,3	89,8	121,3
Ln AUC _{0-∞}	h*ng/mL	102,9	88,9	119,3

Como se muestra en la Tabla 3, el cálculo del intervalo de confianza de los datos con transformación logarítmica mostró valores inferiores al 20% para el AUC_{0-∞}, AUC_{0-t} y para la C_{máx}. Los intervalos de confianza del 90% de todas las variables farmacocinéticas se encuentran dentro de los valores 80-125% aceptados por la FDA y por la EMA en sus guías de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para aceptar la hipótesis de Bioequivalencia entre las dos formulaciones en estudio.

DISCUSIÓN

La OMS, la EMA, la FDA y el INVIMA aceptan los estudios de Bioequivalencia como la prueba ideal que con un alto grado de probabilidad puede determinar que dos medicamentos tendrán una eficacia similar.¹⁷ Este fue un estudio farmacocinético en voluntarios sanos con un régimen de dosificación única, tendiente a evaluar la Bioequivalencia de dos formulaciones de Quetiapina de 300 mg.

La evaluación de los parámetros farmacocinéticos se efectuó a partir de las concentraciones plasmáticas de Quetiapina en función del tiempo, después de la valoración de las muestras de sangre obtenidas de los voluntarios sanos se demostró la Bioequivalencia de la formulación de Prueba Quetiapina MK® con respecto a la de Referencia Seroquel®, bajo iguales condiciones clínicas, cumpliendo con los requisitos establecidos en las regulaciones nacionales e internacionales.^{8,9,10,13} Con relación a la forma de entrega de la formulación de Prueba, podemos ver que es adecuada según lo evidencia el promedio de las concentraciones plasmáticas mostradas por los dos productos, evidenciando una C_{máx} del orden de los 865,5 ng/mL para el producto Prueba y de 852,4 ng/mL para el producto de Referencia la cual es alcanzada en un T_{máx} de 1,2 horas para el producto Prueba y 1,2 horas para el de Referencia. El AUC_{0-t} para el producto Prueba fue 3428,0 ng.h/mL y para el producto Referencia 3383,8 ng.h/mL y el AUC_{0-∞} para el producto prueba fue 3499,0 ng.h/mL y para el producto referencia 3472,2 ng.h/mL. Es claro

que los dos productos estudiados tuvieron parámetros farmacocinéticos similares.

Además, se evaluaron los intervalos de confianza al 90% para la proporción de las medias transformadas logarítmicamente de los parámetros farmacocinéticos $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ de las formulaciones de Prueba y de Referencia y comprobar que estuvieran contenidos en el rango 80% al 125% establecido por las guías internacionales como requisito para declarar la Bioequivalencia entre dos formulaciones, como se muestra en la Tabla 3.

CONCLUSIÓN

Las formulaciones de laboratorios Tecnoquímicas Quetiapina MK® (Producto Prueba) y Seroquel® de laboratorios Aztrazeneca (producto Referencia) presentan intervalos de confianza de los parámetros $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ para Quetiapina, dentro del rango establecido por las autoridades sanitarias para aceptar la hipótesis de Bioequivalencia. Podemos concluir que ambas formulaciones son Bioequivalentes y por tanto intercambiables según lo describen la FDA⁹, la EMA¹⁰, la OMS y la resolución número 1400 de 2001 del INVIMA.¹³

En este estudio se demostró que la formulación de Quetiapina de laboratorios Tecnoquímicas S.A. es una formulación adecuada para realizar la entrega del principio activo de manera eficaz y segura, porque presenta concentraciones adecuadas y rangos terapéuticos comparativos sin desencadenar picos plasmáticos que supongan efectos tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. United States Pharmacopeia USP vigente cap. <621>, <711>, <724>, <1092> y <1225>.
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Methodology November 6 de 1996.
3. Jaime Rojas- Héctor Galván. Curso Taller Validación de Métodos Analíticos en Control de Calidad y Estabilidad de Medicamentos Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. 1997
4. Validación Métodos Analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. México A.C
5. Martindale 36th Edition, Pharmaceutical Press, The Complete Drug Reference.
6. Ficha técnica del producto SEROQUEL® marca comercial del Grupo de Compañías SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC 174 avenue de France F-75013 Paris - Francia
7. AHFS: Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2012
8. Food and Drugs Administration, January 2009, Guidance for industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence.
9. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, FDA. Guidance for Industry October, 2010 Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations.
10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMA. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London, 26 July 2001, Note for guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence.
11. Wagner J. G., 1971, Biopharmaceutics and Relevant pharmacokinetics, First edition, Drug Intelligence Publications. Hamilton. IL. 12,177
12. Cid E., Control de la calidad Biofarmacéutica de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas Universidad de Chile. 1992.:325-344.
13. Resolución numero 01400 de agosto 24 de 2001, se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos de 2001.
14. Resolución 08430 de octubre 4 de 1993, se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
15. Resolución numero 9455 de mayo 28 de 2004, establece la obligatoriedad de implementar el correspondiente programa de Farmacovigilancia para todos los titulares de registro sanitario de Medicamentos y productos fitoterapéuticos.
16. Declaración de Helsinki de la Asociación médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la: 52ª Asamblea General - Edimburgo, Escocia, Octubre 2000
17. Laguna-Goya N, Blázquez-Pérez A, Pozo-Hernández C. Legislación sobre autorización de genéricos Farm Hosp. 2006; 30(6): 379-84.



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