



Duloxetina

60 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**





MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Duloxetina

60 mg



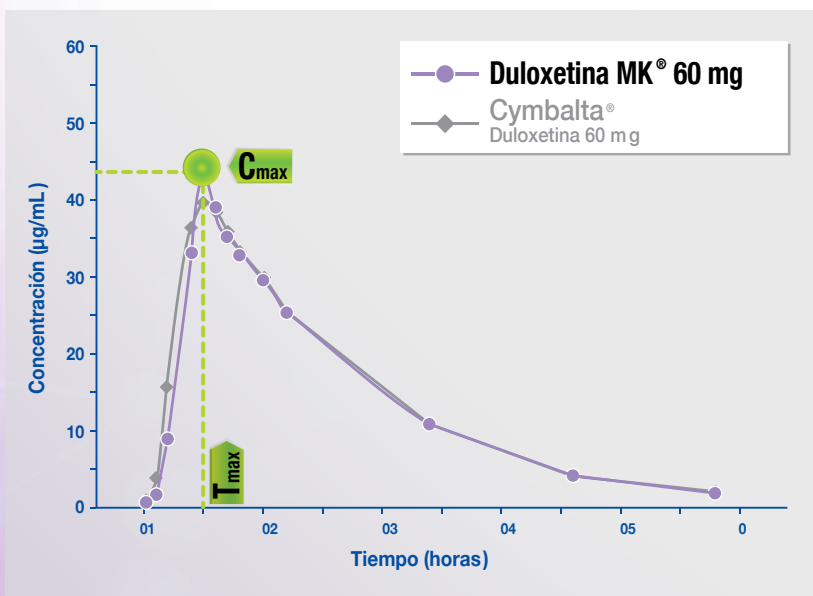
Estudio de Bioequivalencia realizado por el CIDEIM*

► Certifica que Duloxetina MK[®] es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Parámetro Farmacocinético	Duloxetina MK [®]	Cymbalta [®]	Intervalo de Confianza del 90%
AUC ₀₋₁ µg.h/mL	650	622,6	0,8840 - 1,0897
AUC _{0-∞} µg.h/mL	674,8	646,9	0,8818 - 1,0921
C _{máx} µg/mL	44,6	40,41	0,8450 - 1,0355

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Duloxetina µg/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 humano s.

Indicación:

Indicado en el tratamiento del trastor no depresivo mayor, manejo del dolor neu ropático periférico de origen diabético, manejo d el síndrome de fibromialgia y en el manejo del trastor no de ansiedad generalizada.

Presentaciones:

Duloxetina MK[®], caja por 7 cápsulas con gránulos con recubrimiento entérico de 30 mg
Duloxetina MK[®], caja por 28 cápsulas con gránulos con r ecubrimiento entérico de 60 mg

Estudio de Bioequivalencia de dos formulaciones de Duloxetina Cápsulas de 60 mg en voluntarios sanos colombianos

RESUMEN

La Duloxetina es un potente inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina eficaz en la terapia de la depresión, trastornos de la ansiedad, fibromialgia y dolor neuropático. Debido a que la población en la cual se usa este medicamento presenta otras comorbilidades y una gran proporción es adulto mayor, se requiere evaluar las nuevas formulaciones con base en Duloxetina para demostrar su seguridad y eficacia.

Objetivo: Comparar los parámetros farmacocinéticos de dos formulaciones orales de 60 mg de Duloxetina comercializadas en Colombia

Método: Se realizó un estudio de Bioequivalencia farmacocinética con un diseño cruzado aleatorizado, abierto, dos periodos y dos secuencias en voluntarios de ambos sexos, sanos colombianos. La técnica de cuantificación se validó para LC-MS/MS

Resultado: Quince voluntarios terminaron todas las fases del estudio sin presentar efectos secundarios importantes. El diseño del estudio no presentó efecto de periodo, ni de secuencia, ni de sexo; lo que define que es válido. Con él se demostró que los dos productos son Bioequivalentes en las variables no transformadas $C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-48} y $AUC_{0-\infty}$.

Conclusión: Las formulaciones Duloxetina MK[®] de Tecnoquímicas S.A. y Cymbalta[®] de Elly Lilly and Company son Bioequivalentes farmacocinéticamente, basado en la comparación de la tasa y extensión de la absorción del principio activo.

Palabras clave: Bioequivalencia, Duloxetina, Farmacocinética, Biodisponibilidad.

Mauricio Palacios Gómez,
mauricio.palacios@correounivalle.edu.co

Ricardo Rojas Gómez,
rrojas@cideim.org.co

Yenifer Orobio,
yorobio@cideim.org.co

Milena Pérez Guzmán,
milena_perez@cideim.org.co

CIDEIM, Centro Internacional de
Entrenamiento e Investigaciones Médicas

INTRODUCCIÓN

La Duloxetina, (+)N-metil-3-(1-naftaleniloxi)3-(2-tienilpropanamina) es una amina secundaria relacionada estructuralmente con la fluoxetina.¹ La Duloxetina es un potente inhibidor de la recaptura de la serotonina y la norepinefrina.² Comparado con estos efectos, la Duloxetina inhibe muy poco la recaptura de dopamina y el efecto sobre los receptores dopaminérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y opioides son mínimos.³

La Duloxetina es un ácido débil, que requiere recubrimiento entérico en la formulación para evitar la degradación en el estómago y su liberación en el intestino delgado donde se absorbe. La Biodisponibilidad oral varía entre un 30% y un 80% (50% en promedio). El tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{máx}$) es de 6 horas y al administrar una dosis diaria, se llega al estado de meseta en 3 días. Aproximadamente, el 90% se une a las proteínas plasmáticas y se distribuye a todos los tejidos (volumen aparente de distribución: 1620-1800 L). El metabolismo es complejo e incluye oxidación, metilación y conjugación, produciendo dos metabolitos mayores inactivos: Conjugado glucurónico de 4-hidroxi duloxetina y conjugado sulfato de 5-hidroxi-6-metoxi duloxetina. La Duloxetina y los metabolitos inactivos se eliminan por vía renal y hepática.^{4,5} Se secreta en leche materna con una concentración aproximada al 25% de la plasmática.⁶ Su vida media de eliminación está entre 10 y 12 horas.^{7,8}

Terapéuticamente, la Duloxetina está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, del dolor neuropático periférico de origen diabético, del trastorno de ansiedad generalizada y la fibromialgia con y sin depresión.⁹⁻¹² Además, existe una evidencia importante de su eficacia en la incontinencia urinaria de esfuerzo¹³ y un perfil de seguridad ventajoso en la población de adultos mayores.¹⁴

Por la cinética descrita y el uso en población geriátrica y con comorbilidades, requiere que los medicamentos con base en Duloxetina sean evaluados clínicamente para demostrar su Equivalencia Terapéutica. Por esta razón, se diseñó un estudio de Bioequivalencia farmacocinética en voluntarios sanos con el fin de describir la farmacocinética de una nueva formulación de Duloxetina (Duloxetina MK[®] de Tecnoquímicas S.A.) y compararla en la misma población con la formulación de Referencia (Cymbalta[®] de Elly Lilly). Los resultados de este estudio respaldarán el uso de esta nueva formulación y cumplirá los requisitos regulatorios de los países donde se comercializa.

MÉTODO

Diseño del estudio y procedimientos

Se realizó un ensayo clínico de diseño cruzado, aleatorizado, abierto, de dosis única, con un tiempo de lavado de veintidós días entre los dos periodos de dosificación; en cada periodo los voluntarios recibieron

60 mg de Duloxetina (una cápsula) de la formulación de Prueba (Duloxetina MK[®] de Tecnoquímicas S.A.) o la formulación de Referencia (Cymbalta[®] de Elly Lilly). El protocolo de investigación fue aprobado y el estudio supervisado por el Comité de Ética en Investigación del CIDEIM en concordancia con la declaración de Helsinki y las regulaciones colombianas de ética en investigación con humanos. Los sujetos fueron hospitalizados en Cali en la Fundación Clínica Valle del Lili durante 14 horas el día de la administración del medicamento a evaluar con doce horas de ayuno previos. Durante este tiempo se controló estrictamente la alimentación, deambulación y la seguridad de los voluntarios. A los voluntarios se les asignó un número y una secuencia, al igual que se codificaron los dos medicamentos mediante el programa Aleatorizador-CIDEIM diseñado en la Unidad de Epidemiología & Bioestadística de CIDEIM.

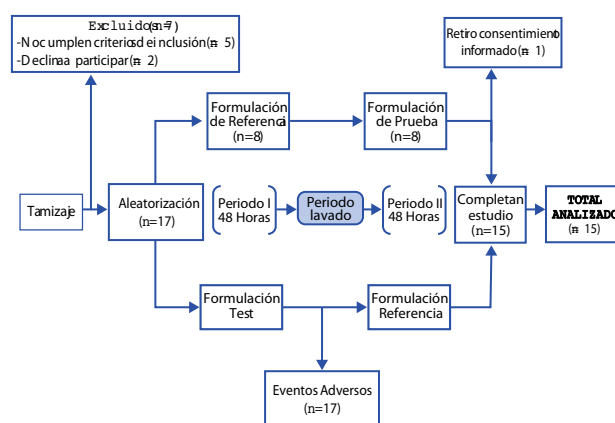


Figura 1. Diseño del estudio. Disposición de los sujetos en el estudio de Bioequivalencia de Duloxetina

Sujetos y métodos

Se convocó a hombres y mujeres adultos sanos, no fumadores, entre 18 y 35 años, con un índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m². Luego de aceptar participar mediante un proceso de consentimiento informado, fueron evaluados en su historia clínica, descartando aquellos que tuviesen antecedentes o hallazgos de enfermedad renal, hepática, cardiovascular, gastrointestinal, endocrina, alergia a medicamentos, antecedentes de alcoholismo, farmacodependencia o cualquier estado agudo o crónico que a criterio médico fuera relevante para no ser incluido. Se completó el tamizaje con tests de laboratorio Hemogram, química sanguínea, test de función hepática y renal, función tiroidea, perfil metabólico, niveles de hormonas tiroideas y uroanálisis. Las mujeres fueron interrogadas sobre el método de planificación y se realizó prueba de embarazo durante el tamizaje y antes de cada periodo del estudio.

Muestreo de sangre y análisis del principio activo

Tras verificar el ayuno de 12 horas, se extrajo la primera muestra de sangre (0 minutos) e inmediatamente después, se suministró el medicamento correspondiente a ese periodo en cada voluntario. Luego se obtuvieron muestras de sangre en tubos con anticoagulante (heparina) a las 0,5; 1,0; 2; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 36 y 48 horas después de la administración del

medicamento. Los tubos fueron centrifugados a 4000 rpm durante 10 minutos y el plasma separado fue almacenado a $-75 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que fue analizado.

La cuantificación de Duloxetina en plasma se realizó por LC-MS/MS con una columna Ace, C4, 5 μm (50 x 4,6 mm) a 25 $^\circ\text{C}$ y un flujo de 1 mL/min. La fase móvil consistió en Acetonitrilo/Agua + Acetato de Amonio 10mM (60/40; v/v). Las curvas de calibración del fármaco en plasma se realizaron entre 0,5 y 100 ng/mL ($R^2 > 0,999$) y se realizaron curvas de control de calidad para evaluar la exactitud y precisión para concentraciones bajas, medias y altas (1,5; 40 y 80 ng/mL, respectivamente). El LLQ se estimó en 0,499 ng/mL con una precisión del 5,8% y una exactitud del 99,8%.

La estabilidad en plasma se determinó por triplicado en concentraciones de 0,015 y 0,8 $\mu\text{g/mL}$ de Duloxetina al comparar muestras frescas con muestras que se mantuvieron en el automuestreador por 111 horas. Se evaluaron muestras con la misma concentración después de tres ciclos de congelación a -70°C y descongelación a temperatura ambiente. La estabilidad en el tiempo se determinó después de 16 horas y 10 días de ser guardadas a -70°C . En ninguna de las pruebas de estabilidad se encontró una degradación significativa.

Farmacocinética y análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos de Duloxetina fueron calculados con el programa Winnonlin PK Software, versión 5,01 de Pharsight: El Área bajo la curva de la concentración de Duloxetina en plasma vs. Tiempo desde el tiempo cero hasta las 48 horas (AUC_{0-48}) fue calculado por el método trapezoidal lineal; el Área bajo la curva de la concentración de Duloxetina en plasma vs. Tiempo desde el tiempo cero al infinito ($\text{AUC}_{0-\infty}$) se obtuvo de la suma del AUC_{0-48} y el área extrapolada dada por el cociente de la última concentración medida y la constante de eliminación (k_e). Los valores de la concentración máxima plasmática ($C_{\text{máx}}$) se determinaron de los datos de concentración-tiempo para cada individuo.

Para validar la normalidad de los datos farmacocinéticos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk; luego, se evaluó el efecto de sujeto, tratamiento (secuencia) y periodo de tiempo mediante el análisis de varianza (ANOVA) de dos vías. Se estableció la Bioequivalencia estimando el promedio y los intervalos de confianza 90% (ICs) de las diferencias relativas entre las formulaciones de Prueba y de Referencia (test/Referencia) en cada sujeto. La Bioequivalencia entre las dos formulaciones fue aceptada si el IC 90% de los datos $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-48} y $\text{AUC}_{0-\infty}$ se encontraban entre el rango 0,80-1,25. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15,0 Statistical Analysis Software (SPSS, Chicago, IL, USA)

Tolerabilidad

En todos los participantes del estudio se evaluó la seguridad y la tolerabilidad de cada medicamento. La evaluación de la seguridad se realizó a través de la información de los eventos adversos por los sujetos, las observaciones del investigador y el monitoreo de los signos vitales. Todos los eventos adversos fueron calificados por los investigadores en su intensidad (leve, moderada, grave) y su relación con el fármaco del estudio (remoto, poco probable, probable, posible, definido). Los sujetos que experimentaron eventos

adversos clínicos fueron registrados en el formulario del informe de caso (CRF), independientemente de la presunta relación con el fármaco del estudio.

RESULTADOS

Características demográficas

De 17 sujetos admitidos al estudio, uno fue retirado por un evento adverso y otro no asistió a la segunda fase sin dar explicación, por lo que se consideró como un retiro voluntario; con lo cual, quince sujetos sanos (3 mujeres), (promedio [rango]) edad, 24,4 [19-34] años; peso, 63,97 [54-80] kg; estatura, 167,5 [152-183] cm; IMC, 22,79 [19,6-25,97 kg/m²] completaron todas las fases del estudio. Los coeficientes de variación fueron 11,44% (peso), 5,18% (talla) y 8,55% (IMC).

Propiedades farmacocinéticas

La concentración promedio (SD) de las dos formulaciones de Duloxetina después de una dosis de 60 mg en los quince voluntarios se muestra en la figura 2. Se validó la normalidad para todos los parámetros farmacocinéticos y se descartó el efecto de secuencia, periodo o sexo. Los parámetros farmacocinéticos relevantes de las dos formulaciones se listan en la Tabla 1. El resultado de la evaluación estadística de las variables farmacocinéticas se presenta en la Tabla 2.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de 2 formulaciones orales de Duloxetina 60 mg en 15 voluntarios colombianos sanos.

Parámetro	Producto Test*	Referencia†
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	44,6 [16,16]	40,41 [13,19]
Promedio [SD]	18,4 – 79,75	20,85 – 65,28
Rango		
AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	650 [201,8]	622,6 [197,1]
Promedio [SD]	250,3 – 939,9	307,3 – 964,43
Rango		
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	674,8 [211]	646,9 [209,4]
Promedio [SD]	250,3 – 954,3	307,3 – 1029
Rango		
$T_{1/2}$ (h)	9,21 [1,25]	9,26 [1,26]
Promedio [SD]	7,24 – 11,89	7,5 – 11,51
Rango		

* Trademark: Duloxetina MK® (Tecnocólicas S.A., Colombia)

† Trademark: Cymbalta® (Eli Lilly and Company, USA)

Tabla 2. Comparación del IC 90% de los parámetros para 2 formulaciones (test / Referencia) de Duloxetina 60mg cápsula en voluntarios sanos.

Parámetro	Tasa T/R	IC 90%
C_{max}	0,9535	0,8328 - 1,0152
AUC_{0-48}	1,038929	0,8716 - 1,0664
$\text{AUC}_{0-\infty}$	1,029857	0,8719 - 1,0152

* Trademark: Duloxetina MK® (Tecnocólicas S.A., Colombia)

† Trademark: Cymbalta® (Eli Lilly and Company, USA)

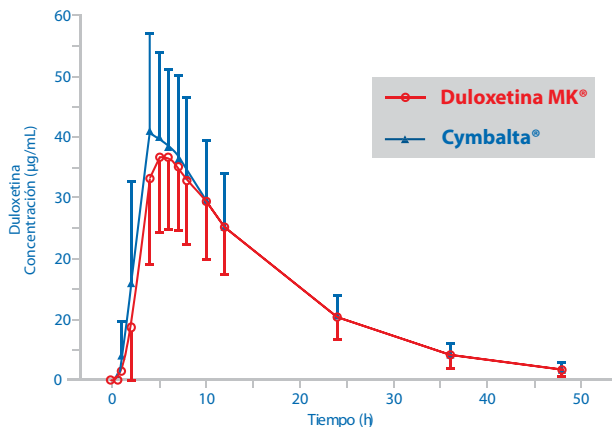


Figura 2. Curva de Concentración promedio (SD) de Duloxetina –tiempo después de la administración de una dosis de 60 mg de la formulación de Prueba (Duloxetina MK® cápsulas 60 mg, de Tecnoquímicas S.A.) y de Referencia (Cymbalta® 60 mg cápsulas, de Eli Lilly and Company) en quince voluntarios sanos.

Eventos adversos

Durante el primer periodo del estudio, una persona fue retirada del estudio porque presentó náuseas y vómito con el medicamento de estudio durante las primeras dos horas. El voluntario se recuperó completamente y toleró la vía oral al cabo de 6 horas. Tres voluntarios adicionales presentaron náuseas durante las primeras tres horas que mejoraron con medidas no farmacológicas. Un voluntario presentó bradicardia asintomática durante las primeras horas después de la ingesta del medicamento en los dos periodos. En el segundo periodo, un voluntario no acudió, y explicó que el medicamento le produjo insomnio durante la noche posterior a la ingesta del medicamento. El médico calificó todos los anteriores eventos como leve y definitivamente relacionados con la formulación del medicamento.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron las propiedades farmacocinéticas de dos formulaciones de Duloxetina que se comercializan en Colombia. La Biodisponibilidad, la vida media fueron similares a los datos reportados anteriormente.⁵ La evaluación de Bioequivalencia entre las dos formulaciones mostró que la extensión de la absorción (AUC_{0-48} y $AUC_{0-\infty}$) y la tasa de absorción ($C_{m\acute{a}x}$) se encontraban dentro de los márgenes que los organismos regulatorios (INVIMA y FDA) han definido para considerar dos formulaciones como Bioequivalentes. La inclusión de mujeres no afectó los resultados y no se encontraron diferencias por sexo en la farmacocinética de Duloxetina.

La dosis administrada a los voluntarios es la habitual en la mayoría de los tratamientos con base en Duloxetina, y con ella no se describieron eventos adversos de importancia.

CONCLUSIÓN

En este estudio con población colombiana sana de ambos sexos, una dosis de 60 mg en cápsula de Duloxetina de la formulación de Prueba fue Bioequivalente con la formulación de Referencia basada en la tasa y extensión de la absorción del principio activo. Las dos formulaciones fueron bien toleradas.

Conflicto de intereses:

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses con el patrocinador y que sus ingresos corresponden a la labor realizada en las instituciones declaradas en la afiliación. Este trabajo se realizó con el patrocinio de Tecnoquímicas S.A., fabricante del producto de prueba Duloxetina MK® 60 mg, Cápsulas.

REFERENCIAS

1. Pitsikas N. Duloxetine Eli Lilly & Co. *Curr Opin Investig Drugs*. 2000;1(1):116-121.
2. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(6):871-880.
3. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(5):281-294.
4. Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(9):1142-1150.
5. Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(2):161-167.
6. Lobo ED, Loghin C, Knadler MP, et al. Pharmacokinetics of duloxetine in breast milk and plasma of healthy postpartum women. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(2):103-109.
7. Karpa KD, Cavanaugh JE, Lakoski JM. Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. *CNS Drug Rev*. 2002;8(4):361-376.
8. Kirwin JL, Goren JL. Duloxetine: a dual serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for treatment of major depressive disorder. *Pharmacotherapy*. 2005;25(3):396-410.
9. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:Cd006533.
10. Ursini F, Picicelli G, Grembiale RD. Efficacy and safety of duloxetine in fibromyalgia. *Clin Ter*. 2010;161(4):391-395.
11. Mancini M, Perna G, Rossi A, Petralia A. Use of duloxetine in patients with an anxiety disorder, or with comorbid anxiety and major depressive disorder: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(7):1167-1181.
12. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):Cd007115.
13. Basu M, Duckett JR. Update on duloxetine for the management of stress urinary incontinence. *Clin Interv Aging*. 2009;4:25-30.
14. Del Casale A, Girardi P, Brugnoli R, et al. Duloxetine in the treatment of elderly people with major depressive disorder. *Riv Psichiatr*. 2012;47(6):479-488.



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES



Sistema Nervioso
Central

Duloxetina

30 mg - 60 mg





**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**

