



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**

Escitalopram
20 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**





MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Escitalopram

20 mg



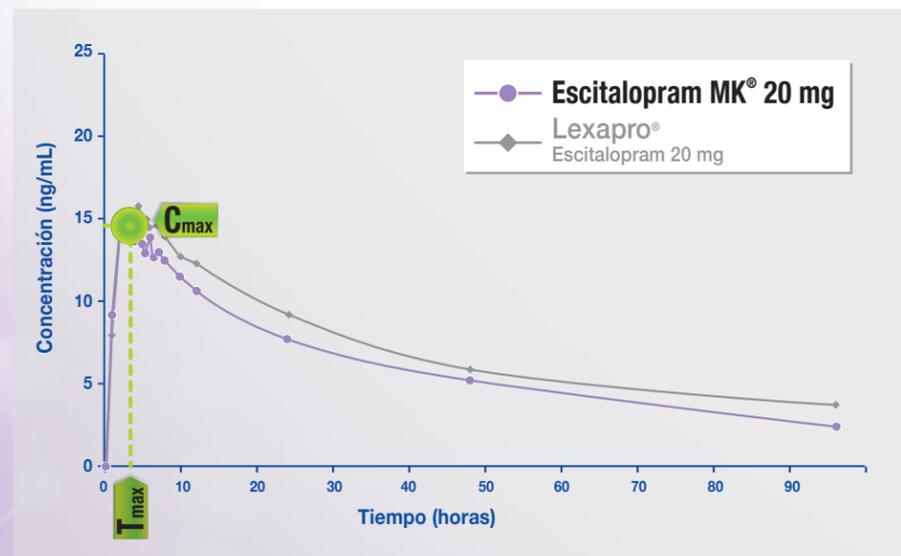
Estudio de Bioequivalencia realizado por el CECIF¹

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

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Parámetro Farmacocinético	Escitalopram MK [®]	Lexapro [®]	Intervalo de Confianza del 90%
C _{máx}	14,5	15,7	91,7 - 107,4
AUC _{0→t}	612,7	740,9	94,6 - 103,1

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Escitalopram ng/mL en el tiempo.

1. CECIF (Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica). Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico, autorizado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para la realización de estudios de Biodisponibilidad comparativa en humanos.

Indicación:
Antidepresivo y trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social.

Presentaciones:
Escitalopram MK[®] caja por 28 Tabletas Cubiertas de 10 mg
Escitalopram MK[®] caja por 14 Tabletas Cubiertas de 20 mg



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES



Sistema Nervioso Central

Escitalopram

10 mg - 20 mg



AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue patrocinado por LABORATORIOS TECNOQUÍMICAS S.A. Agradecemos al grupo de investigadores de la División Médica de Tecnoquímicas S.A. por poner en práctica este Proyecto necesario para registrar el producto en el INVIMA u otra Agencia Regulatoria.

Se declara que no hay conflicto de interés ni entre Instituciones, ni entre investigadores de ambas Instituciones.

Estudio de Bioequivalencia de dos formulaciones de Escitalopram Oxalato 20 mg tabletas en voluntarios sanos

Bioequivalence study of two formulations of Escitalopram Oxalate 20 mg tablets in healthy volunteers

Enrique Muñoz¹, Daniel Ocampo², Natalia Yepes³

Centro de la Ciencia y de la Investigación Farmacéutica (CECIF), Medellín - Colombia

RESUMEN

Se desarrolló un estudio de Bioequivalencia para comparar la Biodisponibilidad de dos formulaciones de Escitalopram Oxalato 20 mg tabletas en veinticuatro voluntarios sanos. El producto Test fue Escitalopram MK[®] desarrollado por Laboratorios Tecnoquímicas S.A. (Jamundí – Colombia) y el producto de Referencia fue Lexapro[®] (Escitalopram) desarrollado por H. Lundbeck A/S (Valby - Dinamarca). Se empleó un diseño cruzado 2 x 2 aleatorizado de dosis única, con dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias y con un periodo de lavado de una semana. Antes de administrar la dosis se tomó una muestra de sangre basal y entre 1 y 96 horas después de la administración se recolectaron otras 17 muestras. La determinación del Escitalopram en plasma se realizó mediante un método bioanalítico por ultra cromatografía líquida de alta resolución acoplado a detector de espectrometría de masas con cuadrupolo (UHPLC-MS) y en modo ESI+, previamente validado. Mediante las curvas de concentración de Escitalopram vs tiempo obtenidas de las mediciones en el plasma de los voluntarios se determinaron para ambos productos los parámetros farmacocinéticos y la Bioequivalencia. Los valores farmacocinéticos determinados en el estudio para el producto de Referencia y el Test fueron C_{max} 15,7 ± 7,3 ng/ml, 14,5 ± 5,9 ng/ml, AUC_{0-96} 901,6 ± 389,2 ng.h/ml, 731,3 ± 257,1 ng.h/ml y AUC_{0-96} 740,9 ± 354,0 ng.h/ml, 612,7 ± 207,6 ng.h/ml respectivamente. Para el Escitalopram, la relación de la transformación logarítmica producto Test/producto de Referencia para AUC_{0-96} fue de 94,6 a 103,1 y para C_{max} fue de 91,7 a 107,4; ambas relaciones con un intervalo de confianza del 90%. Todos los intervalos están dentro del rango de Bioequivalencia establecido y por lo tanto se determina que la formulación Test es intercambiable o Bioequivalente a la formulación de Referencia.

Palabras clave: Escitalopram, Bioequivalencia, Farmacocinética, Ultra Cromatografía Líquida de Alta Resolución, Espectrometría de masas

ABSTRACT

A Bioequivalence study was developed to compare the bioavailability of two formulations of Escitalopram Oxalate 20 mg tablets in twenty-four healthy volunteers. The Test product was Escitalopram MK[®] made by Laboratorios Tecnoquímicas S.A. (Jamundí – Colombia) and the Reference product was Lexapro[®] (Escitalopram) made by H. Lundbeck A/S (Valby - Dinamarca). A crossover, 2 x 2, single-dose, two treatments, two periods, two sequences design was used, with a washout period of one week. Before giving the dose a basal blood sample was taken and between 1 and 96 hours after the administration another 17 samples were collected. The determination of Escitalopram in plasma was

AUTORES:

1. Enrique Muñoz Carnago (Autor encargado)
Institución donde trabaja: CECIF (Centro de la ciencia y la investigación farmacéutica)
Título académico: Bioquímico e Investigador Titular de la ACC.
Cargo: Coordinador de estudios clínicos
Afilación con un grupo de investigación: CECIF
e-mail: estudiosbiofarmaceuticos@cecif.org
Teléfono: 3778584 ext: 107
Fax: 3778584 ext: 102

2. Daniel Horacio Ocampo Osorio
Institución donde trabaja: CECIF (Centro de la ciencia y la investigación farmacéutica)
Título académico: Químico Farmacéutico
Cargo: Investigador
Afilación con un grupo de investigación: CECIF

3. Natalia Yepes Jiménez
Institución donde trabaja: CECIF (Centro de la ciencia y la investigación farmacéutica)
Título académico: Química, Magíster en ciencias farmacéuticas y alimentarias
Cargo: Investigador
Afilación con un grupo de investigación: CECIF

bioanalytical method for ultra high resolution liquid chromatography coupled to a single quadrupole mass spectrometer (UHPLC-MS) and using ESI+, previously validated. Through Escitalopram concentration curves versus time obtained from measurements in the plasma of volunteers the pharmacokinetic parameters and Bioequivalence were determined for both products. The pharmacokinetic parameters determined in this study to the Reference product and Test were C_{max} 15,7 ± 7,3 ng/ml, 14,5 ± 5,9 ng/ml, AUC_{0-96} 901,6 ± 389,2 ng.h/ml, 731,3 ± 257,1 ng.h/ml y AUC_{0-96} 740,9 ± 354,0 ng.h/ml, 612,7 ± 207,6 ng.h/ml respectively. For Escitalopram, the ratio of the logarithmic transformation Test product / Reference product for AUC_{0-96} were from 94,6 to 103,1 and for C_{max} were from 91,7 to 107,4; both ratios with confidence interval of 90%. These intervals are within the range of Bioequivalence established and therefore it can be concluded that the Test formulation is interchangeable or Bioequivalent to the Reference.

Key words: Escitalopram, Bioequivalence, Pharmacokinetics, Ultra High Resolution Liquid Chromatography, Mass Spectrometry

INTRODUCCIÓN

El Escitalopram, $C_{20}H_{21}FN_2O^{(1,2)}$ (Figura 1) es el enantiómero S del citalopram. Se usa para tratar la depresión, el trastorno de ansiedad generalizada, y el trastorno de pánico. Pertenece a una clase de antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y actúa aumentando las concentraciones de serotonina, una monoamina importante en el funcionamiento cerebral⁽³⁾.

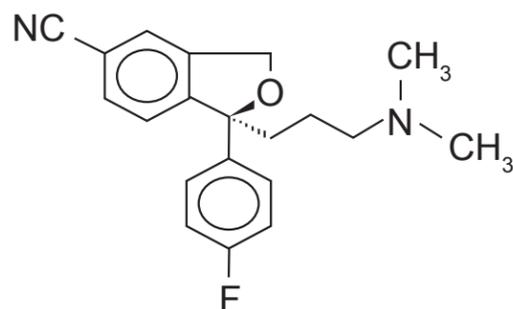


FIGURA 1. (1S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-carbonitrilo⁽⁵⁾.

Después de una dosis única de una Tableta de Escitalopram 20 mg, se alcanzan niveles plasmáticos máximos alrededor de 3 ± 1,5 horas⁽⁴⁾. Este principio activo se une a proteínas del plasma humano aproximadamente en un 56% y es predominantemente metabolizado en el hígado a compuestos menos lipofílicos; desmetil-escitalopram y didesmetil-escitalopram^(4,5). La principal vía de eliminación del Escitalopram y sus metabolitos es la renal, con un pequeño porcentaje que se elimina por las heces con una vida media de eliminación de aproximadamente 30 horas^(5,6).

El objetivo de este estudio es establecer la Bioequivalencia de dos formulaciones de Escitalopram oxalato, comparando la Biodisponibilidad de una dosis única de Escitalopram MK® 20 mg elaboradas por Laboratorios Tecnoquímicas S.A. (producto Test) frente a una dosis única de Lexapro®

20 mg elaboradas por H. Lundbeck A/S (producto de Referencia), ambos productos en la forma farmacéutica tabletas.

ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS

Del producto Test, Escitalopram MK® 20 mg Tablet cubiertas se emplearon los lotes 3K2642A, 4A0529 y 3P3479B. Estos fueron elaborados por Laboratorios Tecnoquímicas S.A. (Jamundí - Colombia). Del producto de Referencia, Lexapro® 20 mg comprimidos recubiertos se empleó el lote 2356043, fabricado por H. Lundbeck A/S (Valby - Dinamarca).

Previo al desarrollo del estudio de Bioequivalencia, los productos se compararon en cuanto a las presentaciones, los rótulos y prospectos y a la descripción de las tabletas, también se evaluó mediante métodos analíticos la identidad del principio activo, el contenido del principio activo, la uniformidad de unidades de dosificación, el Test de disolución y los perfiles de disolución en tres medios diferentes, siguiendo una monografía de la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 36 NF 31 y la guía de la FDA^(7,8). Todo esto con la finalidad de determinar la Equivalencia Farmacéutica del medicamento Test respecto al de Referencia.

Los productos se aceptan como Equivalentes Farmacéuticos y adecuados para el estudio de Bioequivalencia, si en el análisis de identidad del principio activo el tiempo de retención del pico de Escitalopram de los productos coincide con el del estándar, en el estudio de contenido del principio activo y de uniformidad de unidades de dosificación los productos tienen entre 90,0 y 110,0% de la cantidad declarada, en el Test de disolución el porcentaje disuelto en 30 minutos no es menor de 80% y si en los perfiles de disolución se obtienen valores de f_1 “diferencias punto a punto” entre 0 a 15 y f_2 “pruebas de similitud” entre 50 a 100 y coeficientes de variación para el Escitalopram disuelto de máximo 20% en el primer tiempo de muestreo y menos de 10% para los tiempos restantes^(7,8).

REFERENCIAS

1. Chemáxon Limited, Chemicalize.org Beta. Escitalopram. Sitio en internet. Disponible en: <http://www.chemicalize.org/structure/#!/mol=Escitalopram&source=fp>. Consultado: 2013-09-02.
2. Drugbank Version 3.0. Escitalopram. Sitio en internet. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01175>. Consultado: 2013-09-02.
3. Medline Plus. Escitalopram. Sitio en internet. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a603005-es.html>. Consultado: 2014-04-23.
4. Aronson S, Delgado P. Principales características farmacológicas y aspectos que hacen a la eficacia y seguridad del Escitalopram, aprobado en 2002 por la FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. *Drugs Today*. 2004;40(2):121~131.
5. Center for Drug Evaluation and Research (CDER – FDA). Lexapro® (Escitalopram Oxalate). Sitio en internet. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-440.pdf_Lexapro_Prntlbl.pdf. Consultado: 2013-09-02.
6. Carretero M. Nuevo ISRS para el tratamiento antidepresivo. *Offarm*, 2005. 24 (8): 130-132
7. USP 36 NF 31. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Escitalopram, Tablet. Volumen 2A. Página 3762. 2013
8. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997.
9. Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bulletin, 1983. DOCUMENTA GEIGY TABLAS CIENTÍFICAS. Pág. 634.
10. Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos. Acta 51 de 1997, Resolución 1400 de 2001 INVIMA, Colombia
11. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioavailability and Bioequivalence studies for orally administered drug products; 2003.
12. Colombia, Ministerio de Salud. República de Colombia. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución N°008430 de 1993. Bogotá – Colombia; 1993
13. Colombia, Ministerio de protección social. Resolución No 2378 de 2008. Bogotá - Colombia; 2008
14. Korea, 59th World Medical Association 2008. Declaración de Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Seoul – Korea; 2008
15. Estados Unidos, Departamento de salubridad y servicios humanos, Institutos nacionales de salud y Oficina para la protección de riesgos de investigación. Código de reglamentos federales, título 45, Bienestar Social. Sección 46, protección de sujetos humanos. Junio 18 de 1991. Estados Unidos; 1991. 4
16. ICH Q2A. Text on Validation of Analytical Procedures: definitions and terminology, 1 June 1995.
17. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioanalytical Method Validation; 2001
18. Cartula Perales MC., Celma Lezcano C., Encima Garcia G., Jansat Rufach JM., Nieto Abad C., Pérez Cuadrado JA., Rovira Guerin M., Tost Robusté D. Métodos en Bioanálisis. En: España, Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. Barcelona; 2001. Pp. 209 ~ 248.
19. Søgaard B, Mengel H, Rao N, Larsen F. The pharmacokinetics of Escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2005; 45 (12): 1400-6.
20. De Castro A, Concheiro M, Quintela O, Cruz A, López-Rivadulla M. LC-MS/MS method for the determination of nine antidepressants and some of their main metabolites in oral fluid and plasma. Study of correlation between venlafaxine concentrations in both matrices. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 48 (2008): 183-193.
21. Rocha A et al. Enantioselective analysis of citalopram and demethylcitalopram in human and rat plasma by chiral LC-MS/MS: application to pharmacokinetics. *Chirality* 19: 793-801.
22. Østergard Nilausen D, Zuiker R G, Gerven J. The perception and pharmacokinetics of a 20-mg dose of Escitalopram orodispersible tablets in a relative bioavailability study in healthy men. *Clinical Therapeutics*. 33 (10), 2011: 1492-1502.
23. Singh S S, et al. Liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry method for the determination of Escitalopram in human plasma and its application in Bioequivalence study *Journal of Chromatography B*, 2004; 811: 209–215
24. Walpore Myers. Probabilidad y Estadística, Cuarta edición Editorial McGraw-Hill
25. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Statistical approaches to establishing Bioequivalence 2001
26. Gibaldi M. and Perrier M. Pharmacokinetics. 2nd Edition. Marcel Dekker. New York. 1982
27. Rowland M and Tozer T. Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications. 3rd Edition. Lea and Febiger. 1997
28. Wagner JG. Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist. Technomic Publishing Co. 1993.
29. Estévez Carrizo F. E. Estudios de Bioequivalencia: Enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay* 2000;16:133~143
30. Escitalopram Stada comprimidos EFG resumen del estudio de Bioequivalencia. Sitio en internet. Disponible en: http://www.stada.es/sites/default/files/productos/estudios/RESUMEN_BIOEQUIVAL_Escitalopram_Abr_10.pdf. Consultado: 2013-12-05

modo ESI+, previamente validado por el CECIF siguiendo los lineamientos establecidos en las guías internacionales de validación de métodos analíticos para demostrar una adecuada sensibilidad, especificidad, linealidad, exactitud y precisión.⁽¹⁶⁻²¹⁾

Las condiciones de extracción del Escitalopram desde el plasma y las condiciones cromatográficas para su cuantificación fueron determinadas luego de una revisión previa de lo reportado en la literatura científica, implementando las modificaciones necesarias hasta su optimización⁽²²⁻²⁶⁾.

La preparación de las muestras se realizó mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo y su análisis se realizó empleando ultra cromatógrafo líquido acoplado a detector de masas con cuadrupolo (MS). Para esto se utilizó un equipo cromatógrafo Shimadzu UFLC-NEXERA con detector de espectrometría de masas LC-MS 2020. La adquisición de los datos se desarrolló usando el software LabSolutions 5.53 SP3 Shimadzu Corporation. La separación del analito se logró con una guardacolumna Zorbax Eclipse XDB-C18 2,1 x 5 mm, 1,8 µm acoplada a una columna cromatográfica Agilent, RRHD Extend - C18, 2,1 x 50 mm, 1,8 µm, 1200 bar a temperatura de 35°C. Se realizó elución isocrática con fase móvil compuesta por Acetonitrilo: Solución Buffer Acetato de amonio 2,0 mM pH: 5,00, 45:55, a un flujo constante de 0,3 mL/min. El tiempo total de los corridos fue 3,0 min. El Escitalopram se detectó con un modo de ionización ESI+ y monitoreando el ion 325. El volumen de inyección en el UHPLC fue de 2,0 µL.

Análisis de los parámetros farmacocinéticos

Los niveles de Escitalopram en plasma para cada uno de los voluntarios a cada uno de los tiempos fueron tabulados; a partir de estos datos se realizaron las curvas de concentración de Escitalopram en plasma vs tiempo para las dos formulaciones. Los parámetros farmacocinéticos que se compararon en este estudio de Bioequivalencia de dosis única para ambas formulaciones son los siguientes: C_{\max} y T_{\max} que corresponden al pico de la curva, $AUC_{0 \rightarrow 96}$ calculada por el método de los trapecios, área bajo la curva desde el último tiempo de muestreo t hasta infinito ($AUC_{96 \rightarrow \infty}$) determinada mediante la ecuación $AUC_{t \rightarrow \infty} = C_{96}/K_e$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ por lo tanto, $AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow 96} + AUC_{96 \rightarrow \infty}$, la K_e hallada de la pendiente de la fase final de eliminación de la curva, además del $t_{1/2}$.

El método estadístico empleado para determinar la Bioequivalencia entre las formulaciones se basó en un procedimiento denominado prueba doblemente unilateral (two one-sided Test) para determinar si son comparables los valores promedio transformados de los parámetros farmacocinéticos medidos después de la administración de los dos productos, Test y Referencia⁽²⁷⁾.

Para el análisis estadístico de los datos derivados de este estudio *in vivo* se emplearon los procedimientos generales paramétricos de modelos lineales (teoría normal) y se realizó un análisis de varianza (ANOVA) utilizando los paquetes estadísticos PhoenixTM Winnonlin[®] 2013 y Excel 2014 a partir de los parámetros farmacocinéticos $\text{Log}C_{\max}$ y $\text{log}AUC_{0 \rightarrow 96}$, tomando en cuenta los perfiles promedio de concentración de los voluntarios agrupados por categorías. Además se incluyeron algunas fuentes de variación tales como: ciclos y áreas, según lo establece la División de Bioequivalencia de la FDA⁽²⁸⁾.

Se puede concluir que las formulaciones son Bioequivalentes si la relación de $\text{Log}AUC_{0 \rightarrow 96}$ y $\text{Log}C_{\max}$ entre el producto Test y el de Referencia para un intervalo de confianza de 90% está dentro de los rangos de Bioequivalencia de 80 a 125 establecidos por la FDA⁽²⁸⁻³¹⁾.

RESULTADOS

Estudio de los productos

La comparación de las presentaciones, los rótulos y prospectos y las tabletas no mostraron diferencias relevantes entre ambos productos. El análisis de la identidad del principio activo mostró el mismo tiempo de retención de Escitalopram para el estándar en fase móvil y las cuatro muestras preparadas a partir del lote de medicamento de Referencia y los tres lotes de medicamento Test demostrando la identidad del Escitalopram. Los resultados analíticos del contenido del principio activo, la uniformidad de unidades de dosificación y el test de disolución, se resumen en la Tabla 1 mostrando cumplimiento con las especificaciones^(7,8). En cuanto a los perfiles de disolución, se observó un comportamiento similar entre el perfil del medicamento de Referencia y el del medicamento Test, mostrando pocas diferencias punto a punto cumpliendo con los factores de diferencia y similitud f_1 y f_2 .

Voluntarios

Para el estudio se seleccionaron veinticuatro colombianos sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 20 y 28 años. Los pesos y las estaturas estuvieron en promedio en $61,96 \pm 10,23$ kg y en $1,69 \pm 0,10$ m, respectivamente. No se observó ningún evento adverso grave durante el desarrollo del estudio que impidiera la participación de algún sujeto.

Tres voluntarias de sexo femenino y un hombre no terminaron el estudio por problemas personales; pero el diseño quedó balanceado en el número de sujetos que tomaron cada tipo de tableta por lo tanto se logró realizar el tratamiento estadístico sin afectar el resultado. Finalmente el estudio se realizó en veinte sujetos.

TABLA 1. Resultados de los controles de contenido de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación y test de disolución para el lote del medicamento de Referencia y los lotes del medicamento de Test.

Producto	Valoración del principio activo %SVD	Uniformidad de unidades de dosificación %SVD		Test de disolución HCl 0.1 N %Disuelto luego de 30 min
Referencia 2356043	102,6	101,7	L1 = 11,37	98,85
Test 3K2642A	105,1	102,8	L1 = 9,37	101,70
Test 4A0529	---	---		104,65
Test 3P3479B	---	---		102,62
Especificación	90,0 - 110,0%	90,0 - 110,0%	L1 ≤ 15,0	% Disuelto promedio luego de 30 min no debe ser menor del 80% de la cantidad declarada
Resultado	Cumplen	Cumplen		Cumplen

%SVD: Porcentaje sobre el valor declarado

Validación del método bioanalítico

El método fue selectivo, ya que en el análisis de seis muestras de blancos de plasma de diferentes procedencias no se encontraron interferencias entre el analito y los componentes endógenos de la matriz. La curva de calibración de Escitalopram en plasma mostró ser lineal en el rango de concentración de 1 a 200 ng/ml con un coeficiente de correlación de 0,9992. El límite de detección para el estudio fue 0,0670 ng/mL y el límite de cuantificación fue 1,0 ng/mL. La precisión expresada en coeficientes de variación intra día fue 9,52%, 5,82% y 1,73% para 5 ng/ml, 15 ng/ml y 25 ng/ml respectivamente e inter día fue 4,40%, 7,80% y 2,91% para 5 ng/ml, 15 ng/ml y 25 ng/ml respectivamente.

En cuanto a la recuperación del método se obtuvo 90,9%, 61,6% y 65,6% para 5 ng/ml, 15 ng/ml y 25 ng/ml respectivamente. El Escitalopram mostró ser estable a las diferentes condiciones propuestas por la FDA⁽²⁰⁾.

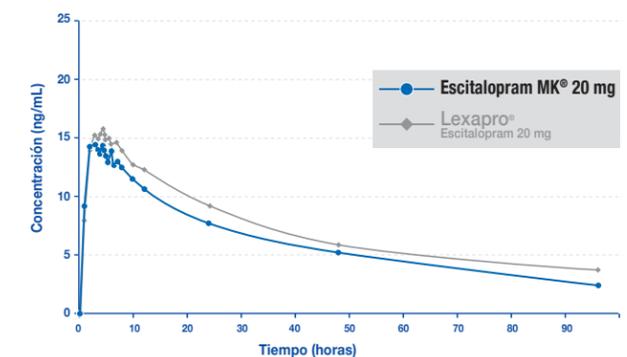
Análisis farmacocinético y estadístico

El promedio de los perfiles farmacocinéticos de concentración de Escitalopram en plasma vs tiempo de los 20 voluntarios se muestra en la Figura 2 y los parámetros farmacocinéticos promedio se describen en la Tabla 2.

Los resultados de ANOVA mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas respecto a las variables: ciclos y áreas en términos de $\text{Log} C_{\max}$ y $\text{Log} AUC_{0 \rightarrow 96}$.

En un intervalo de confianza de 90% el promedio de la relación de $\text{Log} C_{\max}$ y $\text{Log} AUC_{0 \rightarrow 96}$ entre el producto Test y el de Referencia para los 20 voluntarios se muestra en la Tabla 3.

FIGURA 2. Promedio de los perfiles farmacocinéticos de concentración de Escitalopram en plasma vs tiempo de 0 a 96 horas de 20 voluntarios, luego de la administración de una dosis del producto Test y el de Referencia de Escitalopram tabletas 20 mg



Escitalopram Oxalato 20 mg
Perfil de concentraciones promedio y desviaciones estándar:
Referencia y Test

TABLA 2. Promedio de los parámetros farmacocinéticos del Escitalopram tabletas luego de la administración de una dosis de 20 mg del producto Test y el de Referencia a 20 voluntarios.

Parámetros	Media ± DS	
	Test	Referencia
T_{\max} (h)	3,0 ± 1,9	4,5 ± 2,3
C_{\max} (ng/mL)	14,5 ± 5,9	15,7 ± 7,3
AUC_{0-96} (ng.h/mL)	612,7 ± 207,6	740,9 ± 354,0
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	731,3 ± 257,1	901,6 ± 389,2
K_e (1/h)	0,020 ± 0,004	0,023 ± 0,002
$t_{1/2}$ (h)	32,7 ± 4,62	33,9 ± 4,79

TABLA 3. Intervalos de confianza de 90% y promedio de la relación de Log C_{máx} y Log AUC₀₋₉₆ de Escitalopram tabletas 20 mg entre el producto Test y el de Referencia .

Parámetro	Relación Producto Test/ Producto de Referencia	Intervalo de confianza 90%
Log C _{máx} (ng/mL)	99,5	91,7 - 107,4
Log AUC ₀₋₉₆ (ng.h/mL)	98,8	94,6-103,1

DISCUSIÓN

Veinte voluntarios completaron el estudio, se presentaron reacciones adversas leves como mareo y náuseas, pero se controlaron satisfactoriamente.

El tamaño de la muestra se escogió siguiendo las guías del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), que sugiere un número mínimo de 12 individuos y otras referencias bibliográficas que sugieren que el tamaño real de la muestra nunca debe ser menor a 12 voluntarios^(10, 32). Por lo tanto, la participación de veinte voluntarios fue adecuada para el estudio.

Se validó un método bioanalítico para la cuantificación de Escitalopram en plasma por UHPLC-MS, que demostró ser selectivo, específico, preciso y exacto para el rango de trabajo, obteniendo resultados que cumplen los criterios de aceptación definidos en las guías internacionales. Por otra parte se evidenció que el Escitalopram es estable en plasma durante el procesado de la muestra a temperatura ambiente por 6 horas, en el almacenaje a -80°C, durante ciclos de congelación y descongelación y en el automuestreador luego de procesada la muestra cumpliendo con la especificación de la FDA donde se enfatiza que los coeficientes de variación y porcentajes de error deben ser menores a 20%⁽²⁰⁾.

El estudio de Bioequivalencia entre las tabletas de Escitalopram 20 mg desarrollado por Laboratorios Tecnoquímicas S.A. (Producto Test) y Lexapro® 20 mg elaboradas por H. Lundbeck A/S (producto de Referencia) se llevó a cabo satisfactoriamente en 20 voluntarios sanos, a quienes se les administró una dosis única de cada formulación en estudio. Permitiendo comparar el valor de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con los publicados en artículos científicos relacionados con la farmacocinética, y/o Biodisponibilidad de este medicamento^(4-6,26,33) observando comportamientos similares de los parámetros área bajo la curva, concentración máxima, tiempo en alcanzar la concentración máxima, tiempo de vida medio etc. (Tabla 2).

En cuanto a la Bioequivalencia de las dos formulaciones, en la Tabla 3 se observa para un intervalo de confianza de 90% que la relación entre el producto Test y el de Referencia del Log C_{máx} y el Log AUC₀₋₉₆ se encuentran dentro de los rangos de Bioequivalencia de 80 a 125 establecidos por la FDA⁽²⁸⁾.

CONCLUSIÓN

Se puede concluir que la formulación Test Escitalopram 20 mg tabletas cubiertas de Laboratorios Tecnoquímicas S.A., es intercambiable o Bioequivalente a la formulación de Referencia Lexapro® 20 mg comprimidos recubiertos elaborada por H. Lundbeck A/S.

SUJETOS Y MÉTODOS

Sujetos

Los voluntarios se reclutaron por convocatoria abierta realizada por el Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica (CECIF), centro donde se llevó a cabo el estudio y el cual cuenta con experiencia en análisis de medicamentos desde el año 1997; este centro está ubicado en Medellín - Colombia. La convocatoria se llevó a cabo en diferentes universidades de la región, en línea mediante el sitio web: www.cecifcolombia.org y mediante una charla informativa del estudio.

Los voluntarios fueron colombianos sanos de ambos sexos, con edad entre 20 y 28 años. Con un límite de diferencia de peso de un 15% de acuerdo con la talla⁽⁹⁾ y con índice de masa corporal entre 18,1 y 25,1 kg/m².

Se evaluó la inclusión de los sujetos en el estudio tomando en cuenta las siguientes variables: ningún antecedente de enfermedad hepática, cardíaca, renal, sanguínea, del sistema nervioso central o respiratorio; además presión sanguínea normal (en adultos la presión sistólica debe ser menor de 120 - 130 mmHg y la presión diastólica de 80 - 90 mmHg) y ritmo cardíaco adecuado (el ritmo normal en reposo es de 60 a 100 pulsaciones por minuto). Resultados normales de los exámenes clínicos practicados: Hemograma completo, glucemia en ayunas, análisis de aminotransferasas, colesterol total, creatinina sérica, triglicéridos séricos, prueba de VIH, albúmina sérica, citoquímico de orina y prueba de embarazo negativa.

Se informó a los voluntarios acerca de la naturaleza del estudio y se obtuvo un consentimiento informado escrito de cada uno de ellos. Se les solicitó no ingerir ningún medicamento, inductor enzimático e incluso anticonceptivos por lo menos dos semanas antes del primer periodo de toma de muestras^(10, 11), evitar consumir alimentos o bebidas que contengan xantinas: chocolate, té, café, bebidas colas, productos alcohólicos y cigarrillos 48 horas antes de la administración de dosis. Los voluntarios presentaron ayuno de 10 horas antes de la administración de la tableta de Escitalopram 20 mg y se les permitió desayunar sólo 2,5 horas después de la administración de la dosis.

Diseño del estudio

El protocolo y el consentimiento informado para este estudio fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Sede Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia CBE-SIU, Medellín, Colombia, el cual está regido por la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia⁽¹²⁾, que establece las normas científico técnicas y administrativas para la

investigación en salud y sigue las pautas de la resolución 002378 de junio 25 de 2008 del Ministerio de la Protección Social⁽¹³⁾, el cual establece las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Además se ajusta a los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en la declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2008⁽¹⁴⁾ y al código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991)⁽¹⁵⁾.

Para este estudio se utilizó un Diseño Cruzado 2x2 aleatorizado, de dosis única, con dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias y un tiempo de lavado suficiente entre los dos periodos que fue de 8 días. A cada sujeto se le asignó aleatoriamente una secuencia de tratamiento y todos recibieron el producto de Escitalopram Test y el de Referencia.

Administración del medicamento

Los voluntarios fueron reunidos por más de 12 horas en la Corporación para estudios en salud, Clínica CES (Medellín - Colombia) para llevar a cabo la toma de las muestras. Fueron sometidos a condiciones de alojamiento idénticas tales como la ingesta de alimentos, volumen de líquido ingerido, actividad física, posición al acostarse, entre otras. Una hora antes de la administración de la dosis se colocó un catéter intravenoso a cada voluntario y se tomó una muestra blanco de sangre. La dosis les fue administrada vía oral, con 240 mL de agua.

Toma de muestras

Las muestras de sangre fueron tomadas de la vena antecubital de cada voluntario en tubos de ensayo con anticoagulante (Heparina sódica), en los siguientes tiempos: 0; 1; 2; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 8; 10; 12; 24; 48 y 96 horas. En un rango de tiempo aproximado de 20 min después de tomar las muestras los tubos se centrifugaron a 3500 rpm para obtener el plasma sanguíneo; éste se almacenó en tubos estériles y se llevaron inmediatamente a -20°C hasta el momento de su análisis.

Durante ambos periodos del estudio los voluntarios estuvieron bajo cuidado médico con monitoreo de los signos vitales permanente para prevenir o contrarrestar cualquier reacción adversa.

Análisis de las muestras de plasma

Las concentraciones de Escitalopram en plasma se midieron mediante un método por ultra cromatografía líquida de alta resolución acoplado a detector de espectrometría de masas con cuadrupolo (UHPLC-MS) y en