



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACOLÓGICA Y
TOXICOLÓGICA
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA

ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE UNA FORMULACIÓN ORAL DE
QUETIAPINA Y USO DEL FÁRMACO EN CHILE

CO-DIRECTOR Y PATROCINANTE

Prof. María Eugenia Letelier M.

Laboratorio de Farmacología
Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas. Universidad de
Chile

DIRECTOR DE MEMORIA

Prof. Iván Saavedra S.

Laboratorio de Farmacocinética
Biodisponibilidad de Medicamentos,
ICBM, Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico

Cristina Alexandra Díaz Puentes

Santiago de Chile

2009

Dedicatoria

A mi Madre Cristina, por haber sacrificado muchas cosas en su vida para que Yo pueda alcanzar mis sueños, por estar siempre presente de manera incondicional, y darme todo su apoyo y amor, para lograr que lo imposible fuera posible; por ser parte de mi vida.

Gracias Mamá, por sus enseñanzas y por la educación recibida, y por entregarme los principios y valores que son los pilares de la persona, que soy hoy en día.

A mi Hermano Andrés, por que siempre creyó en mí y me tuvo fe; aunque nadie lo creyera posible, ni siquiera Yo, me alentó siempre a seguir adelante y resolver los problemas a no tener miedo; gracias por ser mi ejemplo a seguir y por ser parte de mi vida.

Ambos siempre han estado presentes, y doy gracias a DIOS por ello. Me han acompañado en un largo, largo viaje, el cual no podría haber recorrido sin su compañía, guía y ayuda. Es por esto que ambos les dedico mi más grande logro.

Con Amor...para ambos.

¿Por qué nos caemos?....

Para poder aprender a levantarnos

Gracias a DIOS por hacerlo posible.

Agradecimientos

Quiero agradecer Primero a mi Madre, por su paciencia, comprensión, apoyo, esfuerzo y cariño incondicional.

A mi hermano, Andrés por que siempre me dio animo y me alentó a seguir adelante pese a las adversidades, demostrándome que los sueños pueden ser alcanzados.

A Lorena Bravo, Teresa García, y Gemma Lavín, mis ángeles de la guarda que siempre estuvieron ahí para apoyarme, escucharme y alentarme a continuar. Así como a todos los ángeles que estuvieron junto a mí, y me acompañaron durante este viaje.

A las Autoridades y profesores de la carrera, así como a los administrativos, porque me enseñaron que las lecciones siempre son una mano dura para corregir y aprender, pero que van acompañadas de una mano blanda para acoger. Gracias por todas las oportunidades que me dieron.

A la FECH y su directiva (en especial a Sandra Saavedra), por su ayuda y apoyo. Por estar presentes.

A todas las personas que conocí y con las que compartí durante el desarrollo de esta Memoria, que me enseñaron lo que significa trabajar en equipo, gracias Laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad de Medicamentos de la Facultad de Medicina ICBM. En especial a Don Santiago Leyton quien me enseñó, oriento y guió a lo largo del camino. A Jaime S. y Verónica O., por sus consejos, y comentarios que me ayudaron y guiaron para la realización de este Memoria.

A Dr. Iván Saavedra, quien me guió y aconsejo durante la realización de está Memoria, gracias por su comprensión y ayuda. A la Profesora María Eugenia Letelier, quien me mostró que con trabajo y perseverancia se logran los objetivos, gracias por su cariño, por su paciencia y ayuda.

Y por sobretodo gracias a DIOS, por su iluminación y ayuda, por que siempre esta presente, y me ha guiado durante el camino. Gracias por siempre entregarme y nunca quitarme.

A todos...Muchas Gracias.

INDICE GENERAL

	Página
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
INDICE GENERAL .	IV
INDICE DE FIGURAS	V
INDICE DE TABLAS	VI
RESUMEN	VII
SUMMARY .	VIII
I. INTRODUCCIÓN	1
Hipótesis	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
II. VOLUNTARIOS, MATERIALES Y MÉTODOS	10
1. Selección de Voluntarios	10
2. Materiales	13
3. Métodos	15
3.1 Adm. de Productos Farmacéuticos	15
3.2 Cuidado de Voluntarios	16
3.3 Recolección de Muestras	16
3.4 Metodología Analítica	17
3.5 Validación Método de Análisis	18
3.6 Análisis Farmacocinético	22
3.7 Criterios para establecer Bioequivalencia	22
3.8 Análisis Estadístico	23
III. SEGURIDAD	24
IV. RESULTADOS	25

1. Validación de la técnica analítica	25
2. Características antropométricas de los voluntarios	28
3. Análisis físico-químico del producto test y el producto referencia	29
4. Exámenes clínicos y de laboratorio clínico	30
5. Consentimiento informado	31
6. Dieta administrada a los voluntarios	31
7. Análisis cromatografico de las muestras plasmáticas	31
8. Análisis Farmacocinético	37
9. Análisis Estadístico de las muestras	37
10. Encuesta de reacciones Adversas	43
V. DISCUSIÓN	44
VI. CONCLUSIÓN	47
VII. REFERENCIAS	49

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura N° 1 Fórmula Estructura Química de la Quetiapina.	1
Figura N° 2 Modelo de Extracción de Quetiapina.	18
Figura N° 3 Cromatogramas de separación y cuantificación de Quetiapina.	26
Figura N° 4 Curva de Calibración de Quetiapina.	27
Figura N° 5 Curvas promedio de concentración plasmática de Quetiapina.	33

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1 Datos Curva Calibración.	27
Tabla 2 Determinación de Quetiapina usando Haloperidol como estándar interno. Precisión y Variabilidad.	29
Tabla 3 Recuperación de Quetiapina desde plasma, usando Haloperidol como estándar interno.	30
Tabla 4 Características Antropométricas de los voluntarios.	32
Tabla 5 Concentraciones plasmáticas (ng/mL) vs el tiempo (Hs) post-administración en 18 voluntarios sanos , para productos A y B.	34
Tabla 6 Concentraciones promedio de Quetiapina (ng/mL) Productos A y B.	36
Tabla 7 Perfil $C_{m\acute{a}x}$.	38
Tabla 8 Intervalos de Confianza al 90%.	39
Tabla 9 Parámetros farmacocinéticas $ABC_{0\rightarrow 12}$, $ABC_{0\rightarrow \infty}$, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$.	40
Tabla 10 Análisis de varianza para los parámetros farmacocinéticos.	41
Tabla 11 Prueba de dos hipótesis de Schuirmann para los parámetros farmacocinéticos.	43

RESUMEN

En este estudio se determinó la biodisponibilidad relativa para la bioequivalencia del producto similar Quetidín® de Laboratorios Recalcine S.A., producto de prueba con Seroquel® fabricado por Laboratorios Astrazeneca, producto de referencia; ambas formulaciones orales de Quetiapina de 300 mg. Para este estudio doble ciego, cruzado y randomizado se seleccionaron 20 voluntarios sanos; de los cuales, 18 voluntarios finalizaron el estudio. Los niveles plasmáticos de Quetiapina, después de la administración de una sola dosis, se determinaron esencialmente por la técnica HPLC de cromatografía Líquida de Alta Resolución, mediante una metodología mixta que fue modificada en el Laboratorio. Para este efecto la técnica fue validada de acuerdo a los parámetros siguientes: especificidad, exactitud, precisión y linealidad. Para evaluar la biodisponibilidad se compararon los parámetros farmacocinéticos de los productos Quetidín® y Seroquel® siguientes: área bajo la curva ABC (concentración plasmática versus tiempo) y concentración máxima (C_{max}).

Los resultados de los parámetros farmacocinéticos fueron: $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ 1746,92 ± 516,03 y 1694,86 ± 867,84 µg/h/mL; $ABC_{0 \rightarrow 12}$ 1600,21 ± 519,60 µg/h/mL y 1546,90 ± 793,04 µg/h/mL; C_{max} 506,86 ± 178,05 ng/mL y 561,91 ± 453,61 ng/mL, para A y B, respectivamente. Todas estas diferencias resultaron ser estadísticamente no significativas. Los intervalos de confianza para el cociente A/B fueron: $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ 99,61 % a 103,13 %; $ABC_{0 \rightarrow 12}$ 99,71 % a 102,67 % y C_{max} 97,54 % a 104,43 %.

El rango de confianza recomendado por la FDA es 80% a 125 % con una probabilidad de bioequivalencia del 100%. Todos los parámetros cinéticos para la bioequivalencia (C_{max} , $ABC_{0 \rightarrow 24}$, $ABC_{0 \rightarrow \infty}$) ensayados se encontraron dentro de este rango; por lo tanto, se concluye que **Quetidín® 300 mg, A (test)**, es un genérico bioequivalente e intercambiable con **Seroquel® 300 mg, B (referencia)**.

SUMMARY

RELATIVE BIOAVAILABILITY STUDY FOR AN ORAL FORMULATION OF QUETIAPINE IN RELATION TO THE INNOVATOR PRODUCT.

This study determined the relative bioavailability to demonstrate the bioequivalence of the similar product Quetidín® of Laboratories Recalcine S.A., test product and Seroquel® of Laboratories Astrazeneca, reference product. This double blind, crossed and randomized study included 20 healthy volunteers (of whom only 18 volunteers completed the study), which received one dose of 300 mg Quetiapine.

The Quetiapine plasmatic levels, was determined essentially for the HPLC. This technique was validated respect to its specificity, accuracy, precision and linearity. The pharmacokinetics parameters compared were: area under the curve: plasmatic concentration vs time (AUC) and maximum concentration (C_{\max}).

The results of the pharmacokinetic parameters of samples A and B were: $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ $1746,92 \pm 516,03$ y $1694,86 \pm 867,84$ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$; $AUC_{0 \rightarrow 12}$ $1600,21 \pm 519,60$ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ and $1546,90 \pm 793,04$ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$; C_{\max} $506,86 \pm 178,05$ ng/mL y $561,91 \pm 453,61$ ng/mL , respectively. Significant differences between the kinetic parameters values of both products were not observed. The confidence intervals for the rate A/B were: $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 99,61 % to 103,13 %; $AUC_{0 \rightarrow 12}$, 99,71 % to 102,67 % and C_{\max} 97,54 % to 104,43. The range recommended by FDA is 80 % to 125 % with a probability bioequivalence of 100 %. All the kinetic parameters for the bioequivalence (C_{\max} , $AUC_{0 \rightarrow 12}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$) were included in this range; therefore, Quetidín® 300 mg, (A test), is a bioequivalent generic product and interchangeable with Seroquel®, (B reference).

I. INTRODUCCIÓN

La Quetiapina:(2-(2-(4-(dibenzo [b, f] [1,4] tiazepina-11yl-1-piperazinil) etoxi) etanol) es un antipsicótico de tipo dibenzotiazepina, similar en estructura y actividad farmacológica a la clozapina [1-3]. Este fármaco se clasifica como **“antipsicótico atípico”** debido a su escasa propensión a inducir efectos adversos extrapiramidales.

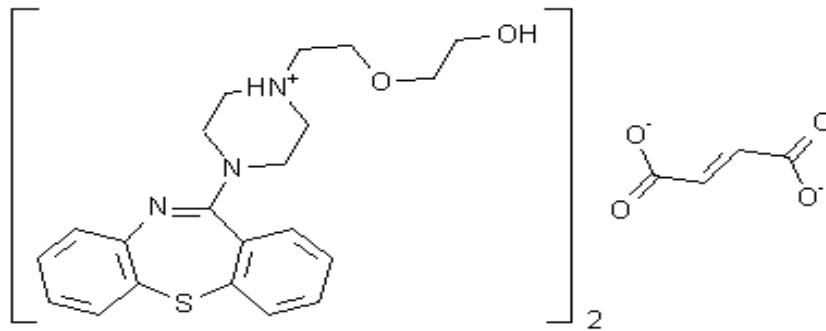


Figura N° 1. Estructura química de Quetiapina

La Quetiapina se usa como medicamento de forma farmacéutica para vía oral en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, siendo en la actualidad además, muy usado en los trastornos de depresión con ansiedad, tanto en la población adulto - joven como en la de adulto - mayor.

La depresión es una enfermedad mental cuyo porcentaje mundial es de 10-20% con tendencias al aumento, el porcentaje de pacientes en Chile es en la actualidad aproximadamente de un 5,5%. Estas frecuencias corresponden a los porcentajes de casos detectados en un momento determinado; pero, si se considera todo el tiempo que vive una persona, se observa que de un 7.6% hasta 16,3% de la población hará una depresión durante su vida (Rev. Chil. Neuro-Psiquiat. 2008; 46 (1):16-24). Esta patología se ha visto asociada a ciertos factores, algunos modificables y otros no, como por ejemplo la patología suele presentarse con el doble de frecuencia en las mujeres que en los hombres. [4-6].

Cabe señalar que un alto porcentaje de pacientes jamás concurren al especialista y por tanto, el valor de ocurrencia podría ser mayor. Los síntomas de la

depresión involucran pérdida de interés por las actividades usuales, fatiga, sentimiento de inutilidad, falta de concentración, deseos de muerte, pérdida del apetito o de peso, insomnio, agitación, retraso psicomotor; todo acompañado de somatizaciones importantes. Los trastornos depresivos son muy heterogéneos y su clasificación no es fácil; se clasifican como depresión reactiva o endógena y como depresión neurótica o psicótica. Además, se define la depresión unipolar y la bipolar o trastorno afectivo bipolar, según se trate de un síntoma depresivo o de una alteración con fases de excitación. El desorden bipolar (Enfermedad Maníaco Depresiva) se presenta con mayor morbi-mortalidad que otras enfermedades psiquiátricas, con una tasa de mortalidad del 2% y con intentos de suicidio de un 15% de los pacientes, predominando en las mujeres; no obstante, en los últimos años se ha descrito un incremento notorio de intentos de suicidio en niños y adolescentes. La manía, es la patología opuesta a la depresión y se caracteriza por actitudes exaltadas y confianza excesiva en sí mismo. También están las patologías como el trastorno de personalidad borderline y el delirium, en las cuales también se usan antipsicóticos solos o combinados. [4, 6, 7]. En ancianos, más en mujeres que en hombres, la depresión es un gran factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Los niños y adolescentes a menudo presentan irritabilidad, hipersomnio y quejas somáticas (dolores músculo-esqueléticos), además del riesgo de suicidio. También el alcoholismo acompañado de depresión aumenta el riesgo de suicidio [4, 6, 7]. Se calcula que de un 10 a un 12% de los pacientes son tratados por su médico general sin derivarlos al especialista [7].

La Quetiapina, muy usada en estos trastornos posee como principales efectos secundarios la sedación, la hipotensión ortostática, posible aumento de peso, una ligera y reversible leucopenia y una reducción de las hormonas T3 y T4 que es reversible. La hipotensión ortostática observada con su uso puede ser provocada por el antagonismo sobre el receptor adrenérgico α_1 , mientras que la somnolencia sería el resultado de su antagonismo sobre el receptor de histamina H_1 [8].

La droga produce hiperprolactinemia en menor grado que Haloperidol y en mayor grado que Clozapina, efecto relacionado con su actividad bloqueante de los receptores dopaminérgicos tipo 2. [8]. Estudios *in vitro* mostraron además, que la

Quetiapina se une con gran afinidad a los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT₂), posee afinidad moderada por los receptores de dopamina tipo 2 (D₂), alfa-₁ adrenérgicos, alfa-₂ adrenérgicos e histaminérgicos-1 [8]. Otros estudios demostraron que Quetiapina antagoniza muy débilmente a los receptores dopaminérgicos tipo 1 (D₁) y a los receptores de serotonina tipo 1A (5-HT_{1A}) y no se une a los receptores benzodiazepínicos ni a los colinérgicos muscarínicos [9].

Por otra parte, la Quetiapina, en forma similar a la Clozapina, es un potente antagonista del receptor para serotonina 5HT₂, y un moderado antagonista del receptor de dopamina D₂; por lo tanto, se cree que su acción antipsicótica se debe a un antagonismo combinado sobre ambos receptores 5HT₂ y D₂. Su selectividad por estos receptores sumada a aquella por receptores de dopamina a nivel de las neuronas del mesolímbico, explicaría su baja incidencia de efectos extrapiramidales colaterales. Además, antagoniza, a nivel del cerebro, receptores de serotonina 5-HT_{1A}, dopamina D₁, histamina H₁ y adrenérgicos alfa ₁ y alfa 2 [9-10]. Sin embargo, tras la administración de dos dosis diarias, la droga permanece unida a los receptores 5-HT₂ y D₂ por casi 12 horas.

Estudios farmacocinéticos de Quetiapina en animales mostraron una biodisponibilidad (BD) promedio del 15%, una farmacocinética lineal, unión a proteínas plasmáticas del 83% y vida media de eliminación de 6 a 7 horas. Se metaboliza ampliamente en el hígado detectándose una eliminación por vía renal del 5% de la dosis como droga inalterada y 73% como metabolitos, encontrándose además, un 21% de la dosis en las heces [10-11].

Su intenso metabolismo de primer paso ocurre principalmente a través del sistema oxidativo del citocromo P450; la isoforma CYP3A4, de la monooxigenasa citocromo P450 sería la principal involucrada en su biotransformación oxidativa. Su metabolismo origina 11 metabolitos identificados; sólo 2 de ellos son farmacológicamente activos.

En caso de sobredosis aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea permeable y asegurar oxigenación y ventilación adecuadas, que puede incluir intubación. Incluso puede ser necesario realizar un lavado gástrico (después de la intubación si el paciente está inconsciente) y administrar carbón activado junto con

un laxante. No existe un antídoto específico contra la Quetiapina, por lo tanto, deben instituirse las medidas de apoyo que sean apropiadas. A diferencia de otros antipsicóticos, como la Olanzapina, la Quetiapina no se ve afectada por el hábito de fumar cigarrillos, ya que no se metaboliza por la enzima CYP1A2, enzima que es inducida por el hábito de fumar cigarrillos. La depuración plasmática se reduce en un 25% en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que podría requerirse ajustes de la dosis en dichos pacientes. Asimismo, en pacientes con insuficiencia renal severa se observó una reducción de la eliminación del 25% [12].

Pacientes con diferentes rango de desordenes sicóticos, cuyas edades fluctuaron entre 12 y 17 años fueron tratados con dosis crecientes de Quetiapina 25 mg a 400 mg, dos veces al día y se compararon las concentraciones plasmáticas del fármaco pasadas las 12 horas en un intervalo de 11 días (100 mg dos veces al día) y 23 días (400 mg dos veces al día). Los resultados mostraron que el perfil farmacocinético en adolescentes era similar al de los adultos (13-14). El clearance evaluado después de la dosis de 100 y de 400 mg fue 95 +/- 16 y 107 +/- 12 L/h, respectivamente.

Datos de un estudio adicional en el cual participaron 12 pacientes (hombres y mujeres) con edades entre los 63 hasta los 85 años a los cuales se les administro 25 a 250 mg tres veces al día, por 21 y hasta 27 días mostraron que aparentemente el clearance fue reducido entre 20 y 40 % aproximadamente [12]. En cuanto a las diferencias encontradas en los adultos mayores se ha visto que se asocia a una marcada disminución del contenido hepático de CYP3A4. Cabe señalar que variaciones en el clearance de pacientes jóvenes y de edad avanzada, son observadas con varios medicamentos que son metabolizados por el CYP3A4; sin embargo estas variaciones no se relacionan con reacciones adversas a los medicamentos, indicando que los ajustes de dosis pueden no ser requeridos para las personas de edad avanzada [13-14].

Como bien se sabe, por acuerdos internacionales entre la Organización Mundial del Comercio (OMC) y la Organización Mundial de la salud (OMS), una vez vencida la patente del medicamento original, los países miembros pueden registrar productos similares o copias provenientes de diferentes fuentes de fabricación, tanto

de la droga como de la forma farmacéutica. Estos productos copias deben demostrar su equivalencia farmacéutica y terapéutica con el innovador que posee estudios de seguridad y eficacia, para definirse como producto farmacéutico genérico intercambiable [15].

La selección de principios activos para exigencia de estudios de bioequivalencia, es una decisión de salud pública y como tal debe tener en cuenta la relación Beneficio/Riesgo de los principios activos. Ante esta situación surge el concepto de Riesgo Sanitario, es decir qué principios activos son más riesgosos para la salud pública. Es así como cada país confecciona una lista de principios activos que, por sus características farmacológicas, deben realizar estudios comparativos "in vivo" para demostrar su BD, con fines de acreditar su equivalencia terapéutica, considerándose estos principios activos con un riesgo sanitario alto (Concha, 2002). En Chile en la actualidad existe una lista de 16 principios activos a los cuales se debe realizar estudios de bioequivalencia, y la Quetiapina no está dentro de estos principios activos ya que no es considerada de alto riesgo sanitario, definiéndose éste como la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte) cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica o rango terapéutico. La situación cambia al buscar información en otros países latinoamericanos donde se exige estudios de bioequivalencia para Quetiapina como en Brasil.

La Quetiapina se presenta en diferentes formas farmacéuticas sólidas provenientes de fuentes múltiples, entre ellas Quetidín® de Laboratorio Recalcine. Esta forma farmacéutica no tiene estudios de equivalencia terapéutica o de BD relativas a un estándar, que en este caso sería el innovador del mercado farmacéutico mundial, Seroquel® de Astrazeneca. La modalidad aceptada para demostrar la equivalencia terapéutica son los estudios de bioequivalencia (BE) y/o los estudios clínicos controlados.

Quetiapina (Seroquel® producto innovador de Quetiapina fabricado por Astazeneca), contaba con una patente de invención farmacéutica que es un período de exclusividad del que gozan los productos farmacéuticos en el mercado, a través de las patentes farmacéuticas, permitiendo a las compañías innovadoras mantener sus inversiones en Investigación y Desarrollo de nuevos medicamentos. Al expirar la patente y terminar el período de comercialización exclusiva, la invención farmacéutica pasa a ser de dominio público y puede ser aprovechada por otros fabricantes en todo el mundo, permitiendo así también bajar los costos de la venta del medicamento, y con ello facilitar el acceso masivo de estos medicamentos para la población. Es por eso que han surgido similares a Seroquel®, en Chile representado por el producto Quetidín® de Laboratorio Recalcine, donde este producto ingresó al mercado con un valor significativamente menor que el precio de Seroquel® y es por eso que paulatinamente ha sido reemplazado en varios hospitales, como la incorporación de la Quetiapina en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en el plan AUGE.

La BD de los principios activos, es decir aquella cantidad proveniente de una forma farmacéutica que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre, puede variar entre dos equivalentes farmacéuticos. Por lo tanto, demostrar que una formulación es intercambiable por otra, involucra el desarrollo de un estudio de BE en un Centro que cuente con acceso a voluntarios (as) sanos (as), personal médico, enfermeros, analistas químicos, analistas estadísticos y experiencia en el tema. Existe una gran cantidad de factores que pueden afectar la BD de un fármaco desde una formulación farmacéutica, entre los cuales mencionamos las características físico químicas del principio activo, la calidad de la forma farmacéutica, las diferentes formas cristalinas, el tipo de matriz (cápsula, comprimidos, grageas, etcétera), la calidad de los excipientes, el proceso de fabricación, el tipo y calidad de empaque, la estabilidad del producto, entre otros como se señala en *Guidance for Industry (“BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations” Draft Guidance, US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and*

Research, 1999 [18]). Es así que, para demostrar que una formulación es intercambiable por otra, se debe realizar un estudio de BE.

Del análisis de lo expuesto se deduce que Quetiapina es una droga cuyas formas farmacéuticas sólidas deben ser sometidas a estudios de equivalencia terapéutica o de BD relativas a un estándar, que generalmente es el innovador del mercado farmacéutico. La selección de principios activos para exigencia de estudios de BE, es un criterio que debe estar incluido en las políticas que regulan la salud pública de cada nación y como tal, se debe evaluar para cada fármaco la relación riesgo/beneficio. Al respecto, cada país confecciona una lista de principios activos que, por sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas, deben someterse a estudios comparativos “in vivo” para demostrar su BD y certificar así, su equivalencia terapéutica con el producto innovador del mercado que se registró con estudios Clínicos, Farmacodinámicos y Farmacocinéticos. De esta manera se pueden seleccionar aquellos fármacos que son más riesgosos para la salud de la población, bajo una clasificación de riesgo sanitario alto [16].

Bioequivalencia: La BE es una medida comparativa de la calidad de una formulación farmacéutica que compara un producto similar con el producto original o “innovador” del mercado, en términos de la velocidad y la cantidad de principio activo que se entrega y que se refleja en los niveles plasmáticos que se alcanzan después de la administración del fármaco. De esta forma el médico encargado de la prescripción puede disponer de alternativas farmacéuticas a distintos precios sin comprometer la eficacia terapéutica.

La modalidad aceptada para demostrar la equivalencia terapéutica son los:

- a) estudios de biodisponibilidad comparativa o bioequivalencia
- b) estudios clínicos controlados.

La “bioequivalencia Absoluta” se refiere a la comparación de los niveles plasmáticos alcanzados después de la administración vía intravenosa del fármaco innovador y aquellos alcanzados a partir de una formulación farmacéutica administrada por vía oral. Asimismo, la “bioequivalencia relativa” se refiere a la comparación de los niveles plasmáticos alcanzados después de la administración

oral de dos formulaciones, donde una de ellas es generalmente el fármaco innovador.

Según la Norma Chilena (Resol. Exenta 727/2005: “Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile”) dos productos farmacéuticos se considerará que son bioequivalentes, si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuyas velocidades y cantidades de absorción no muestran una diferencia significativa, cuando son administradas en la misma dosis molar, bajo similares condiciones experimentales, ya sea en dosis simple o en dosis múltiple.

En “Conceptos de farmacodinamia y farmacocinética en la perspectiva clínica” [18] se expone que dos productos pueden considerarse bioequivalentes e intercambiables cuando una formulación es similar a otra en cuanto a la velocidad con que entrega el principio activo y la cantidad de droga que se absorbe a partir de ella.

La OPS/OMS, a través de “Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability”, WHO Technical Report Series, Nº 863, 1996 (WHO-96), propone aspectos y criterios científico técnicos que deben ser considerados en una norma de bioequivalencia. Se entiende que cuando una formulación es similar a otra, en cuanto a la velocidad con que entrega el principio activo y la cantidad de droga que se absorbe a partir de ella, pueden considerarse bioequivalentes e intercambiables [17-18].

Los antecedentes presentados en conjunto a lo anteriormente mencionado, nos hacen pensar que las formulaciones de Quetiapina, Quetidín® de Laboratorio Recalcine y Seroquel® de Astrazeneca (fármaco innovador) son similares, por lo tanto su BD debería ser también similar.

De acuerdo a lo descrito en la literatura científica del tema, la administración de una sola dosis de Quetiapina no debiera producir reacciones adversas al medicamento (RAM) o de otra naturaleza en voluntarios sanos. El producto farmacéutico a evaluar Quetidín® de Laboratorio Recalcine de 300 mg en comprimidos, está aprobado y registrado en el Instituto de Salud Pública (ISP). El

producto considerado como patrón de comparación, Seroquel® de Astrazeneca de 300 mg está aprobado y registrado en el FDA, USA y en el ISP.

HIPÓTESIS

Se postula que la formulación oral de Quetiapina, Quetidín® de Laboratorio Recalcine S.A. (producto similar) es bioequivalente con el producto innovador del mercado farmacéutico internacional Seroquel® de Astrazeneca.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Determinar la Bioequivalencia de dos formulaciones orales de Quetiapina, en un diseño de doble ciego, randomizado y cruzado, de una formulación farmacéutica oral de Quetiapina en comprimidos de 300 mg con el producto innovador, en 24 voluntarios sanos después de la administración de una dosis única.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar un exhaustivo análisis de la literatura científica de la farmacología y usos clínicos de Quetiapina.
- ✓ Realizar un exhaustivo análisis de la literatura científica actualizada y de la reglamentación vigente nacional e internacional de la Biodisponibilidad y bioequivalencia.
- ✓ Validación de una técnica HPLC para cuantificar las concentraciones plasmáticas de Quetiapina (Velpandian y colaboradores, 2004) respecto a sensibilidad, especificidad, cuantificación, linealidad, recuperación, límites de detección, exactitud, precisión y reproducibilidad (intra-días e inter-días).
- ✓ Colaborar con el médico en la selección de 24 voluntarios sanos para el estudio y en las pruebas clínicas y de laboratorio clínico
- ✓ Someter los productos comerciales incluidos en este estudio, Quetidín® y Seroquel®, a análisis fisicoquímicos según farmacopea.
- ✓ Medir la concentración plasmática de Quetiapina en el plasma de los voluntarios por la técnica HPLC validada en el laboratorio.

- ✓ Confeccionar las curvas de Concentraciones plasmáticas versus tiempo por individuo, por producto y las curvas promedios; todas expresadas tanto en números naturales como logarítmicos.
- ✓ Realizar el análisis farmacocinético y de los resultados obtenidos de las curvas de concentraciones plasmáticas en el tiempo.
- ✓ Comparar los parámetros farmacocinéticos obtenidos del análisis farmacocinético a través de un análisis estadístico.

II. VOLUNTARIOS, MATERIALES Y MÉTODOS.

II. 1. Voluntarios

II.1.1. Selección de Voluntarios:

En la primera semana de inicio del estudio un grupo de adultos, hombres y mujeres, sanos, con edades que fluctúen entre los 21 y 55 años, con apellidos hispanoamericanos, fueron citados por el médico a las dependencias del centro de investigación, en ayunas, para extraerles una muestra de sangre y solicitarles una muestra de orina para realizar análisis de Laboratorio Clínico; además, hacerles un examen médico completo y una interrogación sobre su historia clínica. Los análisis que se realizaron antes y después del estudio, comprenden: hemograma y VHS, orina completa, VIH, hepatitis B y C, screening de drogas de abuso, glicemia, uremia, proteinemia, fosfatasas alcalinas, bilirubinemia, transaminasas oxálica y pirúvica y creatinemia. En el caso de las mujeres se les solicitó además, un test de embarazo. Todos los exámenes fueron realizados en el laboratorio clínico Medicina Nuclear, Pérez Valenzuela 1551, Depto. 43, Laboratorio inscrito en el ISP y sometido a control de calidad del programa PEC que mantiene convenio con el Laboratorio donde se realizó esta Tesis. El examen de VIH se solicitó previa autorización del voluntario(a) y bajo su firma de consentimiento aprobado por el comité de ética. Su objetivo es garantizar la seguridad del personal de laboratorio que manipula la sangre. El resultado de este examen fue de exclusivo conocimiento del médico y del voluntario así como también fue confidencial el test de embarazo.

Los procedimientos empleados en los tratamientos a los voluntarios se realizaron cumpliendo rigurosamente los acuerdos internacionales respecto a la investigación de fármacos en seres humanos; y estos procedimientos están señalados en la Declaración de Helsinki, constituyendo recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos (Asociación Médica Mundial en la Asamblea del Helsinki, Finlandia, 1964). Además, tanto el protocolo como el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética para estudios en humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile donde participaron: El Dr. Manuel Oyarzún (Presidente), Sra. Marianne Gaudlitz (Vicepresidente), Dr. Hugo Amigo, Dr. Leandro Biagini, Dra. Lucia Cifuentes, Sra. Nina Horwitz, Sr. Claus Jahn W, Dr. Miguel O' Ryan, Dr. Julio Pallavicini.

Criterios de selección de voluntarios para el estudio

A. Criterios de Inclusión

1. Grupo de hombres y mujeres sanas de edades entre 21 y 55 años con apellidos hispanoamericanos e índice de masa corporal (IMC) entre 19 y 30.
2. No fumadores, no consumidores de drogas de abuso ni de alcohol.
3. Sin alergias a medicamentos.
4. Sin terapias concomitantes y no haber ingerido fármacos a lo menos dos meses antes del estudio,
5. Con resultados de los exámenes de laboratorio en rangos normales y declarados aptos para el estudio, por el médico después de la anamnesis y del examen físico, realizados a los voluntarios.
6. Que puedan leer, comprender y firmar el consentimiento informado.

Los voluntarios seleccionados primariamente de acuerdo a los criterios de Inclusión anteriormente nombrados fueron citados a dependencias del Centro de Investigación (Laboratorio de Farmacocinética) en ayunas para la recolección de

muestras de sangre y de orina de cada uno de ellos para su análisis de Laboratorio Clínico antes mencionado.

Todos estos análisis de laboratorio fueron repetidos después del término del estudio. Una vez obtenidos los resultados de estos exámenes, un médico cirujano entrevistó a cada uno de los voluntarios, y en esta entrevista se incluyó:

- ✓ Identificación: Nombre, edad, sexo.
- ✓ Anamnesis farmacológica: RAM, alergia a medicamentos, y alguna medicación actual.
- ✓ Estudio físico general: Peso, talla, presión, pulso, ritmo respiratorio, temperatura oral, corazón, pulmones, abdomen, extremidades (normales según sexo y edad).
- ✓ Anamnesis: Angor, disnea, palpitaciones, edema, tos, desgarró, tabaco, alcohol.

Finalmente el facultativo seleccionó 24 voluntarios completamente sanos, aptos para el estudio, de acuerdo a los parámetros de selección propuestos y los instruyó acerca del propósito del estudio, se analizaron posibles riesgos y beneficios y cada voluntario certificó con su firma el “**consentimiento informado**” aprobado por el Comité de Ética, para participar en este estudio.

B. Criterios de Exclusión: Se excluyeron de participar en el estudio los voluntarios que presentasen uno más de las siguientes características:

1. Historia clínica de hipersensibilidad a cualquier medicamento.
2. Presencia en la historia clínica de problemas gastrointestinales, de hígado, riñón, pulmón, hematológicos, neurológicos, psiquiátricos, endocrinos, inmunológicos o dermatológicos significativos.
3. Presencia en la historia clínica de enfermedades que hayan afectado la absorción, distribución y eliminación de drogas desde el organismo.
4. Manutención de una terapia o bien adicción al alcohol, tabaco, marihuana u otras drogas de abuso.
5. Haber tenido cualquier enfermedad de importancia en los 28 días previos al estudio.

6. Haber usado en los 28 días previos al estudio drogas que modifiquen el sistema metabólico de drogas, o sea que afecten la biotransformación de la Quetiapina a través del sistema oxidativo del citocromo P450 (todos los barbitúricos, corticoesteroides, fenilhidantoinas, etcétera).
7. Haber usado cualquier medicamento en los 7 días antes del estudio, incluyendo medicamentos de venta directa o sin receta médica.
8. Haber participado en otro estudio similar en los 28 días previos al estudio actual.
9. Dar positivo el análisis de drogas o VIH.
10. Presencia de historia de desmayos o miedo a la extracción de sangre.

El número de individuos o pacientes debe basarse en un método adecuado que permita garantizar la confiabilidad de los resultados del estudio, este número no debe ser menor a 12, y normalmente es de 18 a 24 individuos. (*Guidance for Industry. "BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations" Draft Guidance, 1999*).

II. 2. Materiales.

II. 2. 1. Medicamentos

Medicamento Test: El producto farmacéutico a evaluar, Quetidín[®] Laboratorio Recalcine SA. 300 mg comprimidos. Este producto está registrado en el Instituto de Salud Pública de Chile con el n°: F-15. 202/05; serie: 07136 con fecha de vencimiento en Febrero del 2009. El producto debe mantenerse en un lugar fresco y seco a no más de 25 °C y fuera del alcance de los niños.

Medicamento Referencia: El producto considerado como patrón de comparación, Seroquel[®] Astrazeneca. 300 mg comprimidos; fue obtenido en el mercado Norteamericano, este producto está registrado en el instituto de Salud Pública registro

ISP n°: F-14. 540/05. Lote: 116. Vence: en Enero del 2009. El producto debe mantenerse en un lugar fresco y seco a no más de 25 °C y fuera del alcance de los niños.

II.2.2. Preparación de los medicamentos del estudio: Se solicitó a un profesional ajeno al Laboratorio (Químico-Farmacéutico) que en confidencia, confeccione el ciego, colocando 24 comprimidos de cada producto en un frasco ámbar, rotulando las muestras para el estudio como "Producto A" y "Producto B". Luego, el profesional anotó los datos de número de serie, lote, fechas de elaboración y expiración de los productos "A" y "B" y lo informó en un sobre sellado a Laboratorio Recalcine SA; el sobre fue abierto una vez que el estudio se terminó.

II. 2. 3. Estudios físico químicos previos: Luego ambos productos A y B fueron sometidos a análisis físico-químicos y Test de disolución en el laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad, para su posterior utilización en el estudio de bioequivalencia (Anexo 1).

II. 2. 4. Materiales para la determinación de las concentraciones sanguíneas. Se utilizó un equipo HPLC marca Elite La Chexrom, Merck- Hitachi compuesto por un detector UV-visible L 2420, una bomba L 2130, un muestreador automático L 2200, un sistema organizador computacional Merck. Plasma Humano filtrado en un poro de 0,22 µm; estándar de Quetiapina 0,01 µg/mL y Haloperidol 0,1 µg/mL; solventes de pureza Merck, matraces; tubos cónicos; Corriente de Nitrógeno; una trampa de agua; Na₂CO₃ 0,1M; Ácido o-fosfórico (H₃PO₄) 0,714 mL y TEA (tetramilamonio) 1,643 mL pH 3,5 ; el fosfato diácido de potasio (KH₂PO₄) 200µl, hexano- alcohol isoamílico (98:2); y el Acetonitrilo de calidad HPLC (CH₃CN) se obtuvo de Merck Química Chilena.

Finalmente el producto farmacéutico a evaluar, QUETIDIN[®] de Laboratorio Recalcine S.A fue adquirido en el mercado nacional (en una farmacia) y el producto considerado como patrón de comparación, SEROQUEL[®] de Astrazeneca fue adquirido en el mercado norteamericano. Los estándares de referencia de Quetiapina y Haloperidol fueron donados por el Laboratorio Recalcine S.A.

Los estándares de referencia fueron donados por el Laboratorio Recalcine SA. Los reactivos y solventes que se emplearon, se adquirieron en Merck Química Chilena.

II. 3. Métodos

II. 3.1. Administración de los productos farmacéuticos. Los productos farmacéuticos se administrarán a través de un diseño experimental randomizado, cruzado, comparativo y ciego, que incluye el tipo de medicamento asignado (A o B) y al voluntario que le corresponde. La confección de este diseño la realizó el bioestadístico.

De los 24 voluntarios seleccionados por el médico tan solo 20 voluntarios llegaron el día del inicio del tratamiento farmacológico (durante la primera semana), de los cuales sólo 18 voluntarios completaron el estudio cumpliendo satisfactoriamente con el protocolo y con las recomendaciones médicas; ya que dos de ellos fueron excluidos debido a que presentaron problemas de extracción de las muestras de sangre (**voluntarios 3 y 6**) de modo de no injuriosos de manera importante en la extracción de la muestra sanguínea. Es por esto que durante la semana siguiente nueve de ellos recibieron el producto A y los otros nueve, el producto B, (tratando de seguir el diseño original experimental randomizado). Por tanto, durante la segunda semana, que tenía una separación de por lo menos por 4 días (implica período después de transcurridas 5 o más vidas medias del fármaco), los voluntarios se cruzaron cambiando el producto de tratamiento, es decir, los que primariamente recibieron el fármaco A, recibieron ahora el fármaco B y, los que primariamente recibieron el fármaco B, recibieron el fármaco A. En cada sesión el voluntario estuvo en ayunas 12 horas previo a la administración de una dosis oral única (comprimidos de 300 mg) con 250 mL de agua potable, estando de pie. Los voluntarios permanecieron en el centro de investigación 14 horas, período en el cual fueron atendidos por todo el equipo del centro: un profesional médico (procedimiento supervisado por el médico), dos enfermeras y el personal de apoyo técnico.

II.3.2. Cuidado de los voluntarios. Durante el estudio los voluntarios estuvieron en contacto con el médico y en los días de tratamiento en que los voluntarios estuvieron recluidos en el centro de investigación (por 14 horas), fueron atendidos por el equipo profesional del centro. Su alimentación, a saber desayuno, almuerzo, meriendas y cena fueron diseñadas por un profesional Nutricionista sobre la base de lo aconsejado por el médico, en el tratamiento con Quetiapina. La dieta administrada a los voluntarios se incluye en el Anexo 2.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), fueron anotadas, observadas y tratadas por el médico. Se dispuso de un vehículo especial con chofer para trasladar a los voluntarios que presentasen RAM que no fuera posible de tratar por el médico, para trasladarlo a un Hospital tipo A como el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Prof. José Joaquín Aguirre. Las reacciones adversas que se presentaron aparecen en el informe médico Anexo 3.

II.3.3. Recolección de muestras para la determinación de las concentraciones plasmáticas. Para la extracción seriada de sangre cada una de las dos Enfermeras Universitarias presentes en el estudio, instaló a primera hora y a cada voluntario una bránula antebraquial (Beckton & Dickinson, 18 G) provista de llave de tres pasos, la que mantuvo en forma permeable con heparina sódica como anticoagulante.

Las Enfermeras, recolectaron las muestras de sangre en tubos de ensayo de vidrio los cuales se encontraban secos en estufa, después de agregarles 100 μ L de oxalato de potasio al 30% como anticoagulante y posteriormente fueron rotulados. Esta recolección se realizó en los siguientes intervalos de tiempo: a 0 (antes de Administrar la droga), 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 240, 360, 480 (8hrs) y 720 (12hrs) minutos, post-dosis. A continuación los tubos fueron agitados suavemente y centrifugados a 4.000 rpm en una centrifuga refrigerada, Sorval Siperspeed RC-2. El plasma sanguíneo así obtenido mediante agitación suave del tubo y centrifugación se almacenó en un freezer a -20 °C hasta el momento de efectuar las determinaciones mediante HPLC. De toda forma, en los procedimientos empleados en los tratamientos a los voluntarios se observaron rigurosamente los acuerdos internacionales respecto a investigación de fármacos en seres humanos [19,20].

II.3.4 Metodología analítica.

La Quetiapina se preparó y cuantificó en plasma mediante una metodología mixta basada en las publicaciones de Sachse et al (2006) y Hasselstrøm & Linnet K (2003) de Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPL [21] , técnica validada y definida respecto a sensibilidad, especificidad, linealidad, recuperación, límites de detección, cuantificación, exactitud, precisión y reproducibilidad (intradías e interdías).

Para este efecto, se descongelaron los tubos y se dividieron en dos muestras, de 1 mL cada uno (muestra y contra muestra). En cada tubo, tanto de contra muestra como de muestra (con una cantidad de 0,5 mL de plasma-humano) se agregaron: 5 μ L equivalentes a 0,1 μ g/mL de Haloperidol (estándar interno), 250 μ L de una solución de Na_2CO_3 0,1 M y 4 mL de una mezcla V/V de hexano-isoamil alcohol (98:2) para extraer el fármaco en estudio; luego los tubos se agitan durante 5 minutos y posteriormente se centrifugan por 10 minutos a 4.000 rpm. De la fase superior (o sobrenadante) se toma una alícuota de 3 mL y se transfieren a otro tubo al cual se añaden 200 μ L de una solución amortiguadora de pH formada por KH_2PO_4 de 45 mM, pH 2,8; las mezclas así obtenidas se agitaron durante 30 segundos en un agitador Vortex y se centrifugaron por 10 minutos a 4.000 rpm.

Finalmente, la fase orgánica se eliminó por aspiración mediante una trampa de agua, luego se utilizó una corriente de Nitrógeno (N_2) para evaporar las trazas de solvente orgánico y eliminar los pequeños restos de esta fase (Fig. N° 2). Posteriormente una alícuota de 50 μ L de la fase acuosa se transfiere a un vial y fue inyectada directamente al HPLC para realizar el análisis cromatográfico de las muestras.

El sistema cromatográfico consistió en un equipo HPLC marca Elite La Cherom, Merck – Hitachi compuesto por un detector UV – visible L-2420, una bomba L-2130, un colector automático de fracciones L-2200, un sistema organizador y computacional Merck, una columna Merck LiChrospher 60, select-B, (250 mm x 4,0 mm d.i. y tamaño de partículas de 5 μ m), y un sistema isocrático de fase móvil compuesto por una solución amortiguadora del pH Buffer Fosfato 10,5 mM y 0,12% TEA a pH 3,5 (todo esto al 68,5%), y acetonitrilo (al 31,5%).

La velocidad de flujo utilizada fue de 1,2 mL/min. En la instalación y validación de la técnica la longitud de onda se fijó en 245 nm obteniéndose un tiempo de retención de promedio de 7,0 y 12,2 minutos para Quetiapina y Haloperidol, respectivamente. La máxima sensibilidad obtenida fue de 5 ng/mL, consiguiéndose linealidad entre 10 y 1200 ng/mL, con un coeficiente de correlación de: $r = 0,9998$.

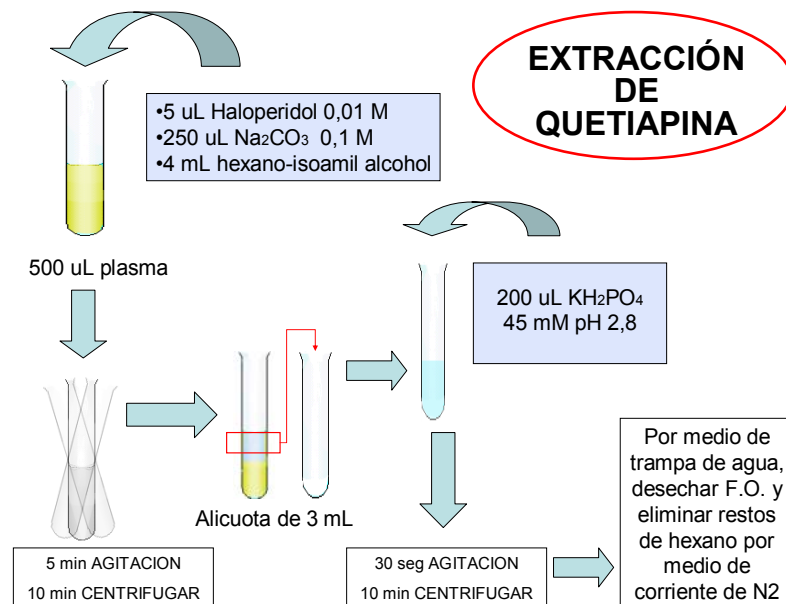


Figura N° 2

II.3. 5. Validación del Método de Análisis de Quetiapina en plasma. Se define la validación analítica como el trabajo experimental encaminado a obtener pruebas documentadas de que un método analítico proporciona consistentemente la información requerida al uso al que se destina. Los criterios de validación se deben relacionar con las especificaciones a examinar, por lo que el método deberá poseer la característica básica necesaria para discriminar de forma segura la información analítica de interés.

La ICH (*International Conference on Harmonization* <http://WWW.ich.org>) 1996), establece las características que deben considerarse en la validación de un método analítico para evaluar la calidad de los medicamentos.

La validación de un método analítico debe considerar las siguientes pruebas:

a) Especificidad (selectividad): Criterio de Fiabilidad característico del método analítico. Expresa la capacidad del método analítico para medir con exactitud y de modo específico el analito en presencia de otros componentes que pueden formar parte de la matriz. Se mide comparando los resultados de un análisis de muestras que contienen impurezas, productos de degradación o ingredientes placebo, con los resultados de la misma muestra sin los componentes anteriores. Según la FDA no deben existir interferencias en las muestra de plasma blanco a los tiempos de retención de los analitos. Si las hay, las concentraciones de los analitos deben ser cinco veces más grandes que las interferencias. La respuesta del analito debe ser identificable, discreta y reproducible con una precisión de un 20% y una exactitud de 80%-120%. Esta prueba se realiza demostrando que en los cromatogramas a los tiempos de retención de los compuestos de interés (Quetiapina y Haloperidol) se encuentren libres de interferencias de las señales endógenas, para esto se utilizan seis fuentes diferentes de plasma.

b) Linealidad (criterio de Fiabilidad). La linealidad de un método analítico se demuestra realizando una curva de calibración con por lo menos seis puntos (en este caso se tomaron 8 puntos con un rango de 10 a 1200 ng/ml) y tres puntos control, bajo medio y alto. La curva y los controles se deben preparar por duplicado obteniéndose los siguientes parámetros de linealidad: pendiente, intercepto y el coeficiente de correlación de la curva. Otro parámetro que es útil para determinar linealidad es el factor de respuesta, el cual consiste en la relación entre el área y la concentración de Quetiapina para cada punto de la curva de calibración, con estos datos se obtiene el promedio y el coeficiente de variación el cual debe ser menor a un 5%, además permite observar con una mayor claridad que punto se escapa de la linealidad. Este parámetro no influye en los resultados para la validación del método ya que no es exigido por la FDA, y sólo nos orienta con respecto a la linealidad de la curva de calibración; en este caso no fue necesario utilizar este parámetro.

c) Precisión y Exactitud (criterio de Fiabilidad). La exactitud (medida del error sistemático) de un método analítico se describe como la cercanía de los resultados obtenidos por el método con respecto al valor real. Se determina mediante el análisis de replicativos de muestras que contengan concentraciones conocidas de analitos. La FDA recomienda que el valor promedio no debe diferir un 15% del valor real, excepto para el control bajo que no debe diferir un 20%. La precisión (medida del error aleatorio) de un método analítico se describe como la cercanía de las mediciones individuales de un analito cuando el método es aplicado repetidas veces (grado de aproximación entre los resultados). Para demostrar la precisión, se debe demostrar la precisión intradía (o dentro de la corrida, o sea la Repetibilidad) y la precisión interdía (o entre corridas, o sea la Reproducibilidad); esta última mide precisión en el tiempo y puede involucrar cambio en los analistas, en los equipos, en los reactivos. Se puede expresar a través de la desviación estándar, coeficiente de variación y el intervalo de confianza para cada caso. La FDA recomienda un mínimo de cinco determinaciones por concentración. El valor de precisión obtenida no debe diferir un 15% el coeficiente de variación, excepto para el control bajo que no debe ser mayor a un 20%.

Los estudios intra e interdía son realizados de la siguiente forma:

- ✓ **Interdía:** se prepara una curva estándar y dos sets de puntos control, concentración alta, media, baja. Se corren las muestras durante el mismo día. Se calculan los parámetros de la curva, pendiente, intercepto, coeficiente de correlación y con estos valores se calculan las concentraciones de los controles. Esto se repite cinco veces más en cinco días diferentes.
- ✓ **Intradía:** se prepara una curva estándar y seis sets de controles, alto, medio y bajo. Se obtienen los cromatogramas durante el mismo día. Se calculan los parámetros de la curva, pendiente, intercepto, coeficiente de correlación y con estos valores se calculan las concentraciones de los controles.

d) Limite de cuantificación. El limite de cuantificación es el punto más bajo de la curva de calibración que puede ser cuantificado en forma razonable, exacta y precisa.

No necesariamente es la cantidad más pequeña que puede detectar el equipo en las condiciones experimentales establecidas, muchas veces se hace coincidir con la cantidad más pequeña que es susceptible de encontrar en las muestras.

- a. Evaluación visual (métodos no instrumentales)
- b. Evaluación basada en la relación Señal/Ruido (10:1)
- c. Evaluación basada en la desviación estándar de la respuesta instrumental y la pendiente de la curva

Para demostrar esto se debe preparar una curva de calibración con seis controles (en este estudio se uso 8 puntos) de la concentración más baja de la curva. Se debe analizar la muestra durante el día calculando el promedio, desviación estándar, coeficiente de variación y error relativo. Para que sea considerado el control más bajo de la curva como límite de cuantificación, su coeficiente de variación no debe exceder el 20%.

e) Robustez: Expresa la capacidad del método para permanecer invariable a pequeñas modificaciones ambientales o de procedimiento (se mide mediante la reproducibilidad). Pueden haber influencias de las variaciones ambientales o de procedimiento tales como estabilidad de las disoluciones, tiempos de extracción y en HPLC: variaciones de pH de la fase móvil, variaciones de composición de la fase móvil, diferentes columnas (suministradores) y temperatura.

f) Recuperación: La recuperación indica la eficiencia de la extracción del analito, a través de todo el proceso de preparación de muestras. Se establece como la relación que existe entre la respuesta (área "peak" de estándar/área de "peak" del estándar interno) de una muestra extraída versus una muestra no extraída. Se recomienda realizarlo en tres concentraciones (baja, media, alta) y por triplicado cada concentración. Lo ideal sería obtener una recuperación de un 100%, la FDA acepta que está sea hasta un 50% a 60%, siempre que los resultados sean precisos, exactos y reproducibles.

g) Estabilidad: La estabilidad va a depender de las condiciones de almacenamiento, las propiedades químicas de la droga, la matriz, y el sistema que lo contenga. La estabilidad del analito en una matriz en particular es relevante sólo para esa matriz y no puede ser extrapolada a otros sistemas con diferentes matrices.

II. 3.6. Análisis Farmacocinético. Para el análisis de los parámetros farmacocinéticos los datos obtenidos de las mediciones de concentración de Quetiapina en el plasma fueron graficados en el programa Microsoft Office Excel. De las curvas de concentración plasmática versus tiempo de cada voluntario, se calculó la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el tiempo máximo (T_{max}) por inspección directa de ellas. Cada valor de concentración determinado se expresó como el valor promedio \pm su desviación estándar.

Los parámetros farmacocinéticos tales como la constante de velocidad de absorción (K_a), el área bajo la curva de concentraciones sanguíneas en el tiempo ABC₍₀₋₁₂₎ y ABC_(0-∞), el tiempo de vida media ($t_{1/2}$), fueron determinados a partir de los datos que arrojaron las curvas de niveles plasmáticos de la droga (productos A y B) versus tiempo post-administración. A partir de estos datos se pudo calcular el valor directo para ambos productos, los cuales fueron transformados a su forma logarítmica.

Las unidades utilizadas en este trabajo para los parámetros cinéticos son: para C_{max} ng/mL; t_{max} . hr y para ABC₍₀₋₁₂₎ y ABC_(0-∞) en ng/mL/hr.

II.3.7. Criterios para establecer Bioequivalencia. Para considerar como bioequivalentes las dos formulaciones en estudio, se adoptó el criterio sugerido por la FDA que consiste en obtener la diferencia entre los promedios de los parámetros; el intervalo de confianza exigido para la diferencia de promedios de los productos de prueba y referencia es de 90%. El rango de valores límites de las diferencias entre los promedios de los productos de prueba y referencia escogidos en este estudio fue de - 80% a + 125%; para la razón de las medias del ABC y $C_{máx}$.

II.3.8. Análisis estadístico

Metodología de análisis: Los parámetros farmacocinéticos analizados para declarar la bioequivalencia fueron: ABC ($ABC_{(0-12)}$ y $ABC_{(0-\infty)}$), C_{max} y T_{max} con el objetivo de homogenizar la variabilidad, los valores de los parámetros farmacocinéticos se transformaron a logaritmo natural; luego, se realizó un análisis de los datos obtenidos, con el objetivo de ver la consistencia, posibles datos faltantes y valores fuera de rango (outliers). Posteriormente, se analizaron los datos que tengan una distribución normal y que las varianzas intra-sujeto del producto en estudio y de referencia (innovador) sean las mismas.

Para comprobar los supuestos de normalidad, se utilizó el test de Bonferroni considerando un alfa de significación de un 5%. Este test ajusta el nivel de significación en relación al número de pruebas estadísticas realizadas simultáneamente sobre un conjunto de datos. Al demostrar los supuestos de normalidad, los requisitos requeridos para un análisis estadístico de tipo paramétrico se cumplieron. Como las variables fueron homogéneas, se utilizó el test de Student para muestras con igual varianza.

La hipótesis nula fue de no diferencia entre grupos, considerando un nivel de confianza de 5%. La precisión se estimó utilizando intervalos de confianza del 90%. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa computacional SPSS versión 11.

Cuando los parámetros farmacocinéticos de un producto con los de otro producto tomado como control, se reparten de acuerdo a una distribución normal, se puede aplicar la prueba de t de Student, pero según la *Guía de procedimientos estadísticos para estudios de bioequivalencia usando un diseño estándar cruzado de dos tratamientos*, se recomienda realizar un análisis de varianza (ANOVA). Es por esto que se realizó un segundo análisis estadístico con el programa computacional SPSS 11 en donde se utilizará el test de análisis de varianza multifactorial (ANOVA) para establecer las posibles diferencias entre los parámetros determinados para cada producto farmacéutico en cada voluntario, estimándose una diferencia estadísticamente significativa para valores de $p \leq 0,05$.

Se utilizaron las recomendaciones de las Guías del FDA, tanto para el diseño del estudio como para el análisis farmacocinético y estadístico. Como fuentes de variación se considerarán el producto administrado, el período de administración, la secuencia y el efecto residual. Además, se calcularán los intervalos de confianza (IC) de 90% para la diferencia de las medias obtenidas con los productos A y B [22]. La evaluación estadística de los resultados se realizará utilizando el paquete estadístico SPSS versión 11 [23]. Incluye análisis, estadística descriptiva, ANOVA, métodos paramétricos tales como: intervalo de confianza clásico y Schuirmann OST/TOST. Mediante este programa se analizaron estadísticamente los valores obtenidos de los parámetros farmacocinéticos para los dos productos, usando ANOVA; se analizaron la significancia de las diferencias obtenidas en los parámetros farmacocinéticos estudiados, en relación con las fuentes de variación siguientes:

- a) Inter-sujetos: secuencias
- b) Intra-sujetos: período y formulación.

Schuirmann OST/TOST o La prueba de dos hipótesis monocaudales (Two One Sided Test Procedure) permite determinar la condición de bioequivalencia entre dos productos farmacéuticos en estudio. Esta prueba estadística consiste en descomponer el intervalo de las hipótesis H_0 y H_1 en dos grupos de hipótesis de una cola. Donde $\mu_T - \mu_R$ es la diferencia entre medias poblacionales, entre los productos en estudio (test) y la referencia (innovador). La hipótesis nula H_0 comprende, establece que μ_T y μ_R no son bioequivalentes, es decir bioinequivalentes. Asimismo, la hipótesis alterna H_1 comprende, establece que μ_T y μ_R son bioequivalentes. Entonces diremos que si se rechaza la hipótesis nula H_0 entonces la hipótesis alterna H_1 es verdadera, por lo tanto μ_T y μ_R son bioequivalentes. Sin embargo, si no se rechaza la hipótesis nula H_0 , no significa que necesariamente H_0 sea verdadera, sino que no hay evidencia suficiente que permita concluir que H_1 sea verdadera.

III. Seguridad: El médico responsable del estudio, entrevistó a cada voluntario después de cada tratamiento llenando la ficha de reacciones adversas a medicamentos confeccionada adicionalmente al protocolo.

Se incluye un formato de cada ficha médica y el resultado de los análisis de laboratorio clínico de cada uno de los voluntarios, en el Anexo 4 y Anexo 5. No se observaron reacciones adversas importantes a la droga o Principio Activo, por parte de los voluntarios con ninguno de los preparados (Formula A y B), tan solo una serie de eventos adversos no asociados a ningún preparado en particular, lo que demuestra que en los 18 voluntarios ambos productos mostraron la misma seguridad.

IV. RESULTADOS

IV. 1. Validación de la técnica analítica para la determinación de Quetiapina en plasma. La Figura N° 3 muestra un ejemplo de cromatograma de separación y cuantificación de Quetiapina y Haloperidol (Tiempos de retención: 6,9 y 12,2 minutos, respectivamente) y picos del plasma. En este cromatograma se observa el analito (Quetiapina), el estándar interno (Haloperidol) y los elementos propios del plasma lo cual nos permite analizar la especificidad o selectividad del método.

La figura N° 4 muestra la curva de calibración de la Quetiapina realizada de acuerdo a la técnica descrita en Métodos. En ella se encuentra graficado el área bajo la curva de la Quetiapina versus la concentración de Haloperidol expresada en ng de fármaco por ml de plasma sanguíneo. Cabe señalar que el plasma sanguíneo utilizado en estos experimentos fue obtenido de muestras de sangre de dadores de voluntarios sanos del Banco de Sangre del Hospital San Juan de Dios.

Los resultados mostraron una gran correlación entre las razones de área de los picos de Quetiapina y Haloperidol (estándar interno) respecto de la concentración de Quetiapina, como lo demuestra el coeficiente de regresión lineal obtenido: $r= 0,9998$. La linealidad del método se obtuvo entre el rango de concentraciones de Quetiapina: 10 a 1200 $\eta\text{g/ml}$. El límite de detección del método, es decir, la menor cantidad de analito, en una muestra, que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada con exactitud se alcanzó a los 5 $\eta\text{g/ml}$. El límite de cuantificación, es decir, la menor cantidad de analito en una muestra que puede ser determinada cuantitativamente con precisión y exactitud fue alcanzada a los 10 $\eta\text{g/ml}$.

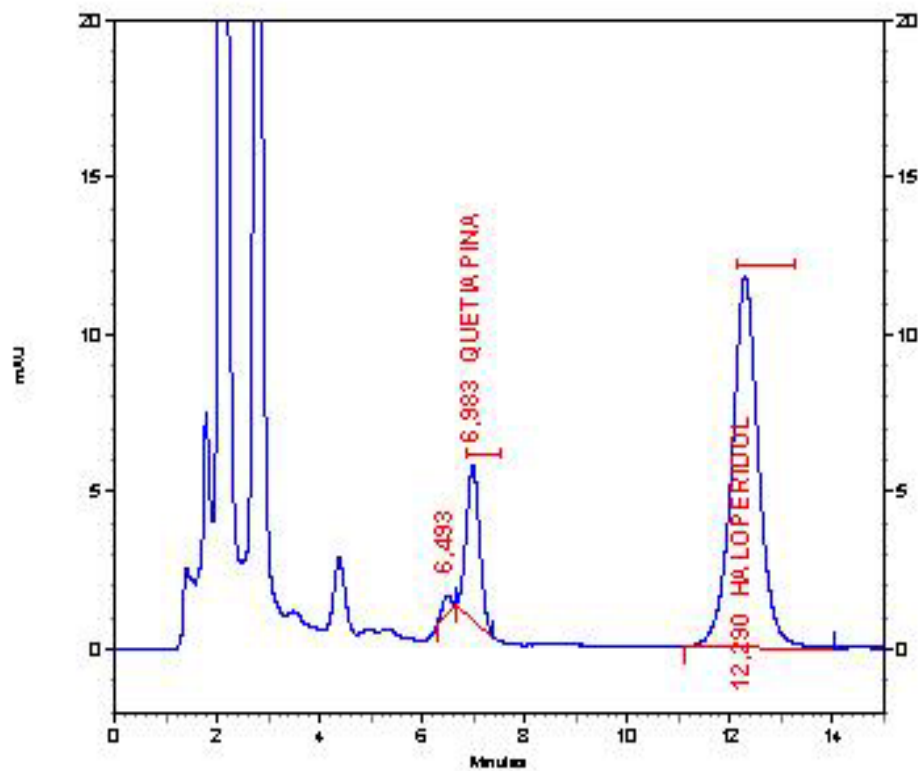


Figura N° 3: Cromatograma de Separación y cuantificación de Quetiapina (6,9 min) y de Haloperidol (12,2 min) en plasma. mAU: Área bajo la curva en unidades de miliabsorbancia. Se presenta el cromatograma de un voluntario con una concentración plasmática de Quetiapina de 338,5 ng/mL.

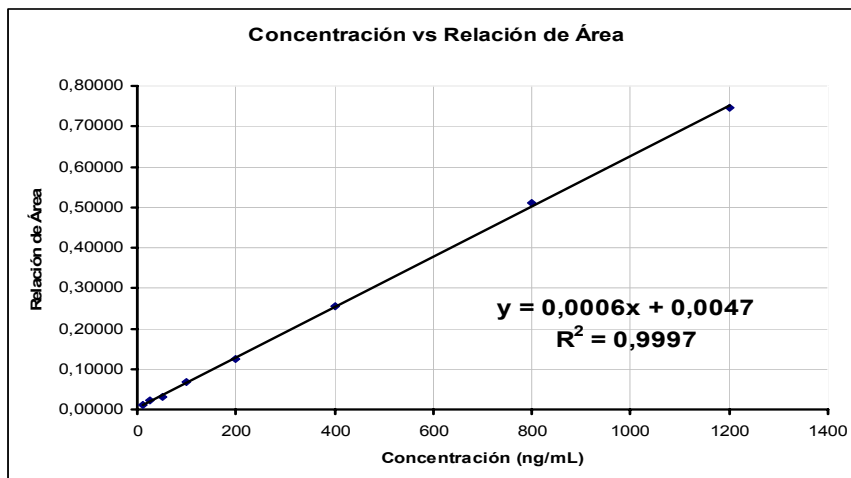


Figura N° 4. Curva de Calibración de Quetiapina. Relación de área bajo la curva de Quetiapina con respecto a Haloperidol. La metodología utilizada está descrita en Métodos. $r = 0,9998$

Tabla N° 1: Curva de Calibración (Linealidad)

Concentración	Relación de Área
10	0,01188
25	0,02153
50	0,03247
100	0,06870
200	0,12397
400	0,25410
800	0,51110
1200	0,74560

Ecuación de la recta: $y = 0,0006292x + 0,0046639$; $r = 0,9998$

Limite de Cuantificación = 10 ng/mL; Limite de Detección = 5 ng/mL

La Tabla N° 2 muestra la repetibilidad intra-día (Tabla 2A) y al reproducibilidad inter-día de la técnica (Tabla 2B).

Cabe recordar que la precisión es la concordancia de una medición individual de un analito, cuando el procedimiento es aplicado a múltiples alícuotas de una muestra homogénea de la matriz biológica. La precisión comprende la repetibilidad y reproducibilidad, como se describe a continuación.

La repetibilidad expresa la precisión bajo las mismas condiciones operatorias (mismo procedimiento, instrumento, condiciones de operador, operador y lugar) durante un corto intervalo de tiempo. La reproducibilidad indica el grado de concordancia entre mediciones obtenidas en condiciones que pueden comprender, entre otros, cambios en el operador, el instrumento, el lugar o el tiempo en que se ejecuta cada medición. La repetibilidad intra-día, es decir, la variación de las mediciones en un día, fue analizada repitiendo tres veces en un día cada una de las concentraciones siguientes: 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1200 ng/ml. El coeficiente de variación promedio intra-día de la determinación de la droga fue: 5,06%.

La reproducibilidad fue analizada repitiendo la curva de calibración 10 veces en un lapso de tiempo de diez semanas. El coeficiente de variación promedio inter-día de la determinación de la droga fue 2,91%; este valor fue inferior al rango exigido que fue 5%. Cabe señalar que los coeficientes de variación (CV) más altos obtenidos correspondieron a las concentraciones más pequeñas ensayadas 10, 25 y 50 ng/mL; ellos fueron 9,09, 9,52 y 6,98 % respectivamente.

La Tabla 3 muestra la recuperación de las drogas desde el plasma. Para realizar estos experimentos se utilizaron concentraciones de Quetiapina equivalentes a 25, 600, 1200 ng/ml; el análisis de cada una de ellas fue repetido 6 veces. La recuperación promedio de Quetiapina y del estándar interno fue de $92,04 \pm 0,0157$. Asimismo, el coeficiente de variación promedio (CV) fue de 4,08% para Quetiapina ente concentraciones de 25 y 1200 ng/mL.

IV. 2. Características antropométricas de los voluntarios: Estas características se muestran en la Tabla N° 4. En ellas se muestran los promedios de edad, peso y talla de todos los voluntarios incluidos en el estudio \pm sus desviaciones estándar (SD). La edad, el peso y la altura promedio de los voluntarios fueron $31,4 \pm 11,5$ años; $71,5 \pm 14,8$ Kg, $166,1 \pm 10,1$ cm, respectivamente.

IV. 3. Análisis Físico-químico de los productos SEROQUEL® y el producto similar Quetidin®: Estos análisis fueron realizados en el Laboratorio de Farmacocinética y Biodisponibilidad del Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (IFT). Los resultados se muestran en el Anexo 1 como se menciona anteriormente. Este análisis demostró que ambos productos cumplían con las especificaciones proporcionadas por Recalcine S.A. en cuanto a identidad, valoración y test de disolución.

TABLA N° 2. Determinación de Quetiapina usando Haloperidol como estándar Interno. Precisión y Variabilidad.

A. Intra- día: Repetibilidad

Concentración (ng/ml)	*N	**Promedio	SD.	***CV.
25	6	0,01900	0,00145	7,63430
600	6	0,38410	0,03039	7,91219
1200	6	0,72593	0,06445	8,87843

B. Inter – día: Reproducibilidad

Concentración (ng/ml)	*N	**Promedio	SD.	***CV.
25	10	0,01903	0,00178	9,35454
600	10	0,37869	0,01638	4,32493
1200	10	0,75808	0,06259	8,25597

*N: número de veces que se repite el experimento.

** Razones de Áreas: Área del pico de Quetiapina/ Área del pico de Haloperidol (estándar interno).

*** CV: coeficiente de variación.

Relación Área: Área QTP / Área STD.

TABLA Nº 3. Recuperación de Quetiapina desde plasma, usando Haloperidol como estándar interno

	25 ηg/mL		600 ηg/mL		1200 ηg/mL	
	Relación de área (agua)	Relación de área (plasma)	Relación de área (agua)	Relación de área (plasma)	Relación de área (agua)	Relación de área (plasma)
*N	6	6	6	6	6	6
Promedio	0,02048	0,01832	0,42250	0,39087	0,86437	0,81382
SD.	0,00122	0,00074	0,01322	0,0131	0,01890	0,04688
***CV.	5,98164	4,06235	3,12917	3,351455	2,187027	5,76104
**%de Recuperación	89,46		92,51		94,15	

Promedio del % Recuperación: 92,04%

Promedio del CV: 4,08%

Promedio del SD: 0,0157

*N: número de veces que se repite el experimento. **% de recuperación: es el rendimiento de Quetiapina obtenida después de la técnica de extracción descrita en métodos. ***CV: coeficiente de variación

IV. 4. Examen clínico y de laboratorio clínico de participantes del estudio: El Anexo 6 muestra a modo de ejemplo uno de los informes de uno de los participantes del estudio. Cabe señalar que estos exámenes fueron realizados a los voluntarios no sólo antes de iniciar este estudio, sino que también al final al terminar la sesión con los voluntarios (toma de muestras). Estos resultados se acoplaron a las fichas médicas que se hicieron a cada voluntario; el conjunto de antecedentes de estas fichas fue analizado por el médico informante y los resultados fueron entregados al Director de esta tesis, Dr. Iván Saavedra. El informe entregado indicó que todos los voluntarios participantes estaban sanos al inicio y al final del estudio.

IV. 5. Consentimiento Informado: El Anexo 7 muestra la copia del consentimiento informado entregado a cada uno de los voluntarios participantes de este estudio. Este documento requirió la aprobación del proyecto por la Comisión de Ética de la investigación en seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile Anexo 8.

IV. 6. Dieta Administrada a los voluntarios: La dieta fue cuidadosamente controlada, estrictamente estandarizada y especificada. Los alimentos administrados a los voluntarios fueron determinados por la Nutricionista y aparecen en el Anexo 2, corresponden a una dieta blanda que fue administrada en ambos períodos del estudio.

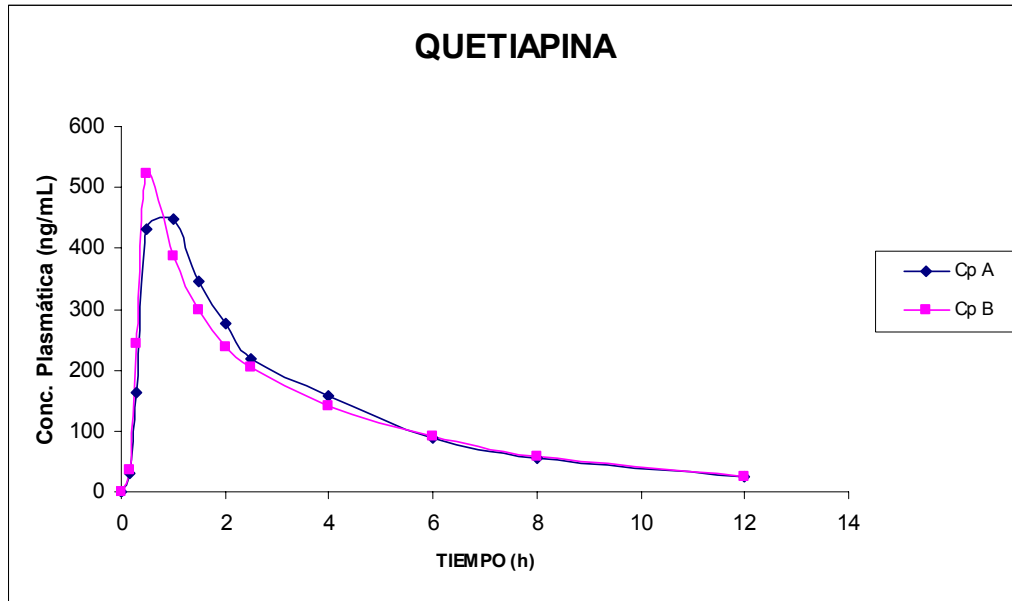
IV. 7. Análisis Cromatográfico de las muestras plasmáticas: En la tabla N° 5 se presentan las concentraciones plasmáticas de Quetiapina obtenidas de las muestras de sangre de los 18 voluntarios que participaron en el estudio completo con ambas formulaciones; los tiempos de toma de muestra están indicados en Métodos. Las concentraciones promedio \pm su desviación estándar ($\eta\text{g/mL}$) de ambos productos (A y B) aparecen en la Tabla N° 6. A partir de estos datos se construyeron las curvas promedio de concentración plasmática de Quetiapina (A y B) versus el tiempo transcurrido desde el momento de la administración de la droga hasta las 12 hrs. en los 18 voluntarios para cada formulación y su correspondiente desviación estándar, las cuales se muestran en la Figura N° 5. Ambas curvas son similares en la forma.

TABLA N° 4: Características antropométricas de los voluntarios

	Iniciales	Sexo	Edad (años)	Peso (Kg)	Altura (cm.)	Secuencia
Vol1	CNT	M	20	71	178	AB
Vol2	NSF	M	49	82	169	AB
Vol3	JPA	M				
Vol4	HLM	M	27	69	176	AB
Vol5	MGG	M	24	76	178	AB
Vol6	SDG	F				
Vol7	LYS	F	38	54	155	BA
Vol8	MAV	F	24	52	157	BA
Vol9	FAL	F	39	65	160	BA
Vol10	MCJ	F	52	66	160	BA
Vol11	AST	M	47	84	177	BA
Vol12	FMA	M	21	75	180	BA
Vol13	JGB	M	26	105	180	BA
Vol14	CVC	M	27	99	174	BA
Vol15	JSN	M	20	63	164	BA
Vol16	MOA	F	20	57	159	AB
Vol17	MRP	F	51	75	149	AB
Vol18	MVB	F	37	58	153	AB
Vol19	LEB	F	24	80	169	AB
Vol20	YLP	F	25	66	167	AB
PROMEDIO			31,4	71,5	166,1	
*SD			11,5	14,8	10,1	

*SD: desviación estándar.

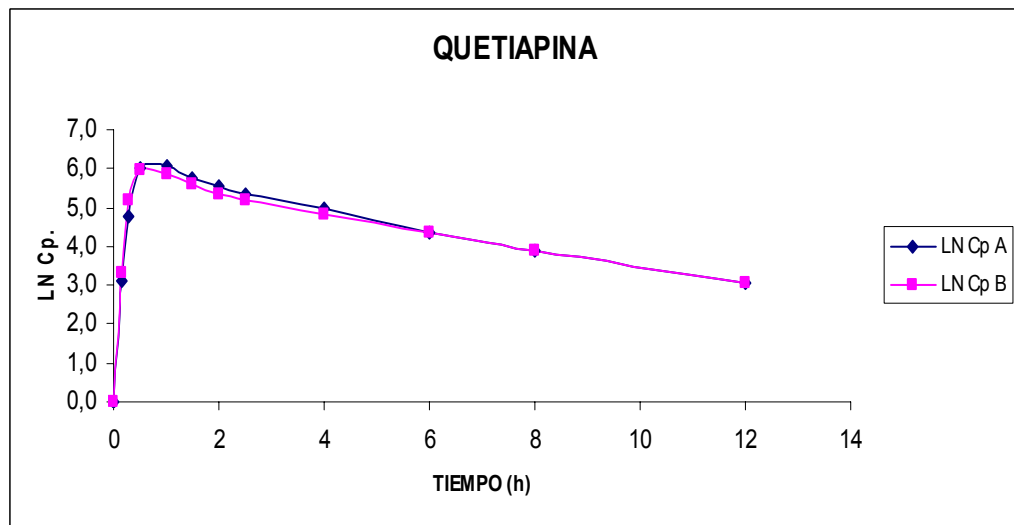
Figura N° 5. Curvas promedio de concentración plasmática



Cp A: Producto A

Cp B: Producto B

Concentraciones Plasmáticas (ng/mL)



***Curvas promedio en términos logarítmicos**

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas (ng/mL) vs. el tiempo (hrs.) post-administración en 18 voluntarios sanos para los productos A y B.

FORMULACIÓN A													
	Tiempo	0	0,16	0,3	0,5	1	1,5	2	2,5	4	6	8	12
Vol-1	P-1A	0	10,5	271,3	686,3	578,8	519,7	416,6	253,4	187,1	85,7	66,2	34,0
Vol-2	P-1A	0	14,2	75,5	247,8	333,8	288,8	240,8	201,5	147,2	115,6	51,1	25,1
Vol-4	P-1A	0	8,7	88,2	280,3	338,5	217,0	182,5	140,1	90,2	50,8	39,0	30,0
Vol-5	P-1A	0	17,0	57,2	163,7	218,4	122,7	100,7	73,4	59,1	24,7	22,6	19,4
Vol-7	P-2A	0	15,2	96,0	309,0	460,2	620,9	415,9	259,1	180,9	107,3	63,1	28,9
Vol-8	P-2A	0	37,2	130,0	301,9	390,2	193,8	169,4	150,3	144,9	108,8	53,4	11,8
Vol-9	P-2A	0	106,7	317,7	641,6	621,9	467,5	387,4	290,2	177,7	78,4	54,6	14,6
Vol-10	P-2A	0	72,3	188,9	446,0	391,8	240,7	204,3	155,7	101,6	63,0	33,9	17,8
Vol-11	P-2A	0	8,8	22,5	377,6	844,4	441,7	311,9	282,9	236,5	207,2	106,4	65,7
Vol-12	P-2A	0	17,8	19,5	343,8	369,4	324,6	262,5	242,5	193,5	92,5	55,3	18,0
Vol-13	P-2A	0	28,5	179,8	587,3	451,9	348,5	321,4	284,6	229,2	84,3	63,2	18,4
Vol-14	P-2A	0	25,8	233,1	429,3	378,1	325,2	251,7	194,5	149,2	110,3	67,0	27,3
Vol-15	P-2A	0	18,2	135,3	531,6	398,9	219,1	170,9	119,6	87,8	30,7	17,2	5,7
Vol-16	P-1A	0	36,9	173,4	358,5	275,8	244,2	177,5	159,2	97,4	39,9	20,8	17,3
Vol-17	P-1A	0	8,2	50,5	330,9	428,4	472,7	334,0	271,7	151,4	100,9	66,5	20,0
Vol-18	P-1A	0	67,1	413,9	566,3	761,3	462,8	380,0	297,9	219,2	131,1	86,2	19,3
Vol-19	P-1A	0	20,4	93,5	381,9	290,4	260,2	229,4	220,9	178,9	50,5	46,4	18,9
Vol-20	P-1A	0	29,4	369,5	756,3	524,6	468,7	421,3	347,2	221,4	135,7	82,3	40,1
X		0	30,2	162,0	430,0	447,6	346,6	276,6	219,2	158,5	89,9	55,3	24,0
SD		0	26,5	117,8	163,7	164,7	135,7	100,4	73,9	53,7	44,5	23,4	13,2

X: promedio; SD: desviación estándar. *Los valores destacados corresponden a las concentraciones máximas alcanzadas por cada voluntario para la formulación.

FORMULACIÓN B													
	Tiempo	0	0,16	0,3	0,5	1	1,5	2	2,5	4	6	8	12
Vol-1	P-2B	0	21,5	100,3	294,3	331,2	285,7	174,5	162,4	110,5	60,6	74,0	45,7
Vol-2	P-2B	0	18,9	596,9	967,3	499,5	411,9	305,7	297,4	180,3	121,0	79,2	32,8
Vol-4	P-2B	0	24,1	195,2	252,7	334,8	173,4	154,2	89,4	75,3	51,6	38,4	12,2
Vol-5	P-2B	0	19,0	115,7	142,1	141,5	89,6	78,1	66,1	52,6	22,9	14,3	6,0
Vol-7	P-1B	0	26,7	193,7	392,2	285,0	252,0	220,4	200,7	159,6	118,4	77,2	24,5
Vol-8	P-1B	0	45,9	125,3	294,1	359,5	449,2	384,2	296,5	129,5	79,1	38,7	18,9
Vol-9	P-1B	0	26,5	302,4	393,7	474,3	316,9	239,6	225,4	194,8	185,3	72,4	21,7
Vol-10	P-1B	0	10,2	33,8	104,3	163,9	112,4	96,4	88,9	81,6	66,2	56,4	19,3
Vol-11	P-1B	0	18,5	55,4	308,5	354,9	318,0	247,7	225,7	163,3	128,9	80,2	33,2
Vol-12	P-1B	0	18,2	123,8	448,1	342,3	228,6	225,6	178,7	131,3	81,7	52,4	21,8
Vol-13	P-1B	0	18,2	59,8	280,5	324,2	222,4	203,8	193,5	136,4	66,4	59,1	23,5
Vol-14	P-1B	0	21,6	128,1	268,6	330,6	278,4	240,1	212,5	93,2	53,6	22,1	14,2
Vol-15	P-1B	0	18,5	154,9	261,5	289,6	194,7	150,8	101,8	92,9	46,1	12,1	6,9
Vol-16	P-2B	0	78,4	249,5	610,7	374,5	241,8	188,3	144,3	82,8	52,6	37,6	11,8
Vol-17	P-2B	0	22,3	219,2	554,2	449,8	337,6	263,2	244,6	228,0	122,7	95,1	33,4
Vol-18	P-2B	0	191,1	600,9	1522,2	666,4	511,2	327,7	299,5	184,4	122,9	64,5	31,4
Vol-19	P-2B	0	48,9	566,6	463,9	381,2	215,4	166,9	158,4	98,1	61,5	48,9	18,3
Vol-20	P-2B	0	35,7	546,1	1858,2	874,6	740,4	611,2	493,9	343,1	208,8	136,3	68,2
PROMEDIO		0	36,9	242,6	523,2	387,7	298,9	237,7	204,4	141,0	91,7	58,8	24,7
SD		0	41,7	196,6	470,7	169,2	154,6	120,6	102,1	69,6	49,8	30,6	15,0

* Los valores destacados corresponden a las concentraciones máximas alcanzadas por cada voluntario para la formulación.

P1: período de 12 horas de tratamiento con el primero de los fármacos (A o B) administrado.

P2: período de 12 horas de tratamiento con el segundo de los fármacos (A o B) administrado.

Tabla N° 6. Concentración plasmática promedio de Quetiapina (ng/mL) versus tiempo para las formulaciones A y B.

Tiempo (hrs)	PRODUCTO - A				PRODUCTO - B			
	Promedio (ng/mL)	SD	LN-Prome (ng/mL)	SD	Promedio (ng/mL)	SD	LN- Promedio (ng/mL)	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,16	30,2	26,5	3,1	0,7	36,9	41,7	3,3	0,7
0,3	162,0	117,8	4,8	0,9	242,6	196,6	5,2	0,8
0,5	430,0	163,7	6,0	0,4	523,2	470,7	6,0	0,7
1,0	447,6	164,7	6,0	0,3	387,7	169,2	5,9	0,4
1,5	346,6	135,7	5,8	0,4	298,9	154,6	5,6	0,5
2,0	276,6	100,4	5,6	0,4	237,7	120,6	5,4	0,5
2,5	219,2	73,9	5,3	0,4	204,4	102,1	5,2	0,5
4,0	158,5	53,7	5,0	0,4	141,0	69,6	4,8	0,5
6,0	89,9	44,5	4,4	0,6	91,7	49,8	4,4	0,6
8,0	55,3	23,4	3,9	0,5	58,8	30,6	3,9	0,6
12,0	24,0	13,2	3,1	0,5	24,7	15,0	3,0	0,6

IV. 8. Análisis Farmacocinético: Para realizar este análisis se utilizaron los conocimientos obtenidos durante la formación de pregrado y el programa computacional SPSS versión 11 en donde se entregan los siguientes parámetros cinéticos: área bajo la curva (ABC_{0-12} , ABC_{0-00}), tiempo de vida media del producto ($t_{1/2}$), tiempo medio de residencia (MRT). El informe de estos parámetros cinéticos realizados para cada uno de los pacientes del estudio aparece presentado en el Anexo N° 9, y en la tabla N° 7 aparece la razón (perfil) de $C_{máx.}$, tanto para la formula A como para la formula B.

Los parámetros: Intercepto, $t_{1/2}$ (tiempo de vida media), K_a (constante de absorción), t_{abs} (tiempo de absorción), MRT (tiempo medio de residencia), fueron determinados con fines científicos ya que, si bien es cierto que no se consideran para definir la Bioequivalencia, son útiles para caracterizar el comportamiento de una formulación.

El objetivo de calcular estos parámetros fue obtener la mejor caracterización farmacocinética de los productos en estudio. Los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-12} , ABC_{0-00} , $C_{máx.}$ y $t_{máx.}$ obtenidos de cada voluntario para cada formulación, fueron expresados en números corrientes y convertidos a logaritmo natural. Además, se presentan los resultados promedios con sus respectivas desviaciones estándar en números corrientes y convertidos a logaritmo natural. Estos parámetros aparecen en la Tabla N° 9.

IV. 9. Análisis estadístico de las muestras plasmáticas: En la Tabla N° 8 se presenta el análisis estadístico con test de student realizado a los parámetros farmacocinéticos promedios obtenidos con ambas formulaciones. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-12} , ABC_{0-00} , $C_{máx.}$ y $t_{máx.}$ de ambas formulaciones farmacéuticas, $p > 0,05$.

Tabla N° 7: Perfil de C_{max}

Vol N°	SECUENCIA	Cmax A (ng/mL)	Cmax B (ng/mL)	% VARIACIÓN
1	AB	686,3	331,2	207,22
2	AB	333,8	967,3	34,51
4	AB	338,5	334,8	101,11
5	AB	218,4	142,1	153,69
7	BA	620,9	392,2	158,31
8	BA	390,2	449,2	86,87
9	BA	641,6	474,3	135,27
10	BA	446	163,9	272,12
11	BA	844,4	354,9	237,93
12	BA	369,4	448,1	82,44
13	BA	587,3	324,2	181,15
14	BA	429,3	330,6	129,85
15	BA	531,6	289,6	183,56
16	AB	358,5	610,7	58,70
17	AB	472,7	554,2	85,29
18	AB	761,3	1522,2	50,01
19	AB	381,9	566,6	67,40
20	AB	756,3	1858,2	40,70
Promedio		509,4	561,9	90,65
SD.		177,2	453,6	
CV		34,8	80,7	

*Razón A/B: 90,65%

Tabla Nº 8: Intervalos de Confianza al 90%

	Límites del Test		Límites del Test	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
LN Cmax				
diferencia	-1,222	1,222	-0,15	0,271
radio%	80%	120%	97,54%	104,43%
LN ABC_{0→12}				
diferencia	-1,447	1,447	-0,021	0,193
radio%	80%	120%	99,71%	102,67%
LN ABC_{0→∞}				
diferencia	-1,465	1,465	-0,028	0,229
radio%	80%	120%	99,61%	103,13%
Tmax				
diferencia	-0,183	0,183	-0,448	0,226
radio%	80%	120%	51,13%	124,63%

Tratamiento A: medicamento Test (Quetidin®)

Tratamiento B: medicamento referencia (Seroquel®)

En el Test de Student los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-12} , $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ fueron expresados como logaritmo natural obtenidos con ambas formulaciones.

Tabla N°9. Parámetros farmacocinéticos ABC_{0→12h}, ABC_{0→∞}, C_{max} y t_{max}, (*obtenidos en cada voluntario, para las formulaciones A y B).

voluntario	A				B				A	A	B	B	A	A	B	B
	ABC 0-12	LN	ABC 0-00	LN	ABC 0-12	LN	ABC 0-00	LN	Tmax	LN	Tmax	LN	Cmax	LN	Cmax	LN
1	2062,00	7,63	2282,45	7,73	1349,07	7,21	2176,71	7,69	0,50	-0,69	1,00	0,00	686,30	6,53	331,20	5,80
2	1384,70	7,23	1481,11	7,30	2191,90	7,69	2342,75	7,76	1,00	0,00	0,50	-0,69	333,80	5,81	967,30	6,87
4	1056,69	6,96	1404,19	7,25	908,79	6,81	960,16	6,87	1,00	0,00	1,00	0,00	338,50	5,82	334,80	5,81
5	627,57	6,44	1112,22	7,01	482,54	6,18	529,24	6,27	1,00	0,00	0,50	-0,69	218,40	5,39	142,10	4,96
7	1883,74	7,54	2015,29	7,61	1544,96	7,34	1638,98	7,40	1,50	0,41	0,50	-0,69	620,90	6,43	392,20	5,97
8	1297,45	7,17	1329,43	7,19	1515,07	7,32	1593,07	7,37	1,00	0,00	1,50	0,41	390,20	5,97	449,20	6,11
9	1980,43	7,59	2033,45	7,62	1824,09	7,51	1883,30	7,54	0,50	-0,69	1,00	0,00	641,60	6,46	474,30	6,16
10	1201,87	7,09	1285,60	7,16	816,71	6,71	911,52	6,82	0,50	-0,69	1,00	0,00	446,00	6,10	163,90	5,10
11	2454,75	7,81	2794,94	7,94	1650,01	7,41	1796,67	7,49	1,00	0,00	1,00	0,00	844,40	6,74	354,90	5,87
12	1586,43	7,37	1652,58	7,41	1352,00	7,21	1450,98	7,28	1,00	0,00	0,50	-0,69	369,40	5,91	448,10	6,11
13	1912,17	7,56	1985,87	7,59	1300,14	7,17	1435,96	7,27	0,50	-0,69	1,00	0,00	587,30	6,38	324,20	5,78
14	1582,28	7,37	1699,35	7,44	1086,45	6,99	1149,07	7,05	0,50	-0,69	1,00	0,00	429,30	6,06	330,60	5,80
15	1018,86	6,93	1039,14	6,95	816,66	6,71	837,10	6,73	0,50	-0,69	1,00	0,00	531,60	6,28	289,60	5,67
16	1006,19	6,91	1131,88	7,03	1212,10	7,10	1260,01	7,14	0,50	-0,69	0,50	-0,69	358,50	5,88	610,70	6,41
17	1718,13	7,45	1793,02	7,49	2034,12	7,62	2189,44	7,69	1,50	0,41	0,50	-0,69	427,70	6,06	554,20	6,32
18	2298,75	7,74	2360,58	7,77	2557,98	7,85	2694,53	7,90	1,00	0,00	0,50	-0,69	761,30	6,64	1522,20	7,33
19	1390,73	7,24	1505,82	7,32	1252,27	7,13	1343,40	7,20	0,50	-0,69	0,30	-1,20	381,90	5,95	566,60	6,34
20	2340,98	7,76	2537,61	7,84	3949,40	8,28	4314,64	8,37	0,50	-0,69	0,50	-0,69	756,30	6,63	1858,20	7,53
X	1600,21	7,32	1746,92	7,42	1546,90	7,24	1694,86	7,32	0,81	-0,30	0,77	-0,35	506,86	6,17	561,91	6,11
SD	519,60	0,36	516,03	0,30	793,04	0,48	867,84	0,49	0,35	0,42	0,32	0,44	178,05	0,36	453,61	0,65

* Las unidades de cada parámetro están definidas en métodos.

X: promedio

SD: desviación estándar

La Tabla N° 10 muestra la comprobación de los supuestos para el modelo ANOVA en el diseño cruzado, este estudio estadístico mostró que:

- ✓ No hubo efecto de carry over o arrastre para los productos A y B.
- ✓ Los efectos de período y formulación Intra-sujeto no fueron significativamente diferentes ($p < 0,05$); sin embargo, para C_{max}. (período) y el ABC₀₋₁₂ (en el período) de las formas A y B presentaron diferencias significativas en las variables de período con un valor p de 0,0091 y de 0,0347 respectivamente.
- ✓ Los residuos inter-sujetos fueron estadísticamente diferentes para ABC₀₋₁₂, ABC_{0-∞} C_{máx.} ($p < 0,05$).

Tabla N° 10: Análisis de varianza para los parámetros farmacocinéticos

ABC ₀₋₁₂					
Fuente	SS	df	MS	F	p
Inter-sujeto					
Carry-over	0,01	1	0,01	0,02	0,8968
Residual	5,38	16	0,34	9,88	*0,000
Intra-sujeto					
Droga	0,07	1	0,07	1,96	0,1802
Período	0,18	1	0,18	5,33	*0,0347
Residual	0,54	16	0,03		
Total	6,17	35			

ABC _{0-∞}					
Fuente	SS	df	MS	F	p
Inter-sujeto					
Carry-over	0,09	1	0,09	0,31	0,5856
Residual	4,52	16	0,28	5,77	*0,0005
Intra-sujeto					
Droga	0,09	1	0,09	1,85	0,1923
Período	0,12	1	0,12	2,49	0,1339
Residual	0,78	16	0,05		
Total	5,6	35			

Cmax					
Fuente	SS	df	MS	F	p
Inter-sujeto					
Carry-over	0,28	1	0,28	0,75	0,3984
Residual	5,98	16	0,37	2,86	*0,0215
Intra-sujeto					
Droga	0,03	1	0,03	0,25	0,6236
Período	1,15	1	1,15	8,79	*0,0091
Residual	2,09	16	0,13		
Total	9,53	35			

Tmax					
Fuente	SS	df	MS	F	p
Inter-sujeto					
Carry-over	0,00	1	0,00	0,00	1,000
Residual	2,81	16	0,18	0,52	0,897
Intra-sujeto					
Droga	0,11	1	0,11	0,33	0,5727
Período	0,03	1	0,03	0,08	0,7771
Residual	5,36	16	0,34		
Total	8,31	35			

SS: Suma de los cuadrados

MS: varianza

df.: Grados de libertad

*** Estadísticamente significativo, (p<0,05)**

Para probar las dos hipótesis unilaterales se usó el método de Schuirmann dando los resultados presentados en la Tabla N° 11 que muestra el análisis estadístico. Este método indica los valores límites inferior y superior para las hipótesis nulas. Los resultados muestran que las diferencias entre los parámetros cinéticos ABC_{0-12} , $ABC_{0-\infty}$ $C_{máx}$ fueron estadísticamente significativas, rechazando la hipótesis nula ($p < 0,05$) para que exista bioequivalencia entre las dos formulaciones. Por lo tanto, ambas formulaciones farmacéuticas son equivalentes. Para el parámetro $t_{máx}$ se obtuvieron valores mayores a 0,05, lo que no permite rechazar la hipótesis nula, pero tal como se menciona en los requerimientos de BE de la FDA este parámetro farmacocinético no es necesario para demostrar bioequivalencia.

Por lo tanto ambas metodologías cumplen con los requisitos de la FDA de EEUU para aprobar la bioequivalencia entre las dos formulaciones, cuyas regulaciones establecen que para ABC_{0-12} , ABC_{0-00} , y $C_{m\acute{a}x}$. Los intervalos de confianza deben estar dentro de los límites de 80% a 125% para la razón A/B y además de lo anterior la hipótesis nula planteada se debe rechazar.

Tabla N° 11: Prueba de dos hipótesis de Schuirmann para los parámetros farmacocinéticas.

	two one side test	valor de p
LN Cmax		
superior	-9,636	0,000
inferior	10,637	0,000
LN ABC		
$0 \rightarrow 12$		
superior	-22,142	0,000
inferior	24,945	0,000
LN ABC $0 \rightarrow \infty$		
superior	-18,516	0,000
inferior	21,238	0,000
t máx.		
superior	-1,526	*0,147
inferior	0,374	*0,713

IV. 10. Encuesta de Reacciones Adversas. La encuesta fue realizada por el médico observando en todos los voluntarios con los dos preparados, sin diferencias muy significativas para un producto u otro, esto puede verse en el Anexo 3 (tabla resumen de los Efectos presentados por los voluntarios); detectándose los siguientes efectos adversos: Sueño (moderado a severo), Lipotimia moderada (para lo cual se administró 50 ml de suero), nauseas leves, vómitos leves, ortostatismo leve, disartria leve, diplopía leve, parestesia leve, taquicardia leve, disnea leve y astenia moderada.

V. DISCUSIÓN

Tal como lo demuestran las figuras N° 4 (curva de calibración) y las tablas N° 1 (curva calibración, linealidad) y la N° 2 (Evaluación y Precisión del Método), en donde la tabla 2-A intra-día: Repetibilidad, y la tabla 2-B inter-día: Reproducibilidad, se determina que el método analítico utilizado resultó ser sensible, reproducible y preciso.

Los resultados obtenidos en la curva de calibración muestran una gran correlación entre las razones de áreas de picos de Quetiapina y Haloperidol obteniéndose un coeficiente de correlación $r = 0,9998$, la linealidad del método se alcanzó a concentraciones entre 10 y 1200 $\mu\text{g/ml}$ y su límite de detección fue de 5 $\mu\text{g/ml}$.

La correlación de resultados del tests de disolución y de los análisis físico-químicos demostró que ambos productos son similares. A pesar de que los resultados del test de disolución señalan que para ambas formulaciones existe una diferencia en la velocidad de disolución, siendo más rápida la liberación de Quetiapina en el producto Seroquel, pero a los 30 minutos para los dos medicamentos está prácticamente el 100% disuelto. Como se puede observar en la figura 5, ambas formulaciones presentaron un comportamiento Farmacocinético similar. La diferencia de las medias del parámetro $C_{\text{máx}}$ encontradas para ambas formulaciones ($506,86 \pm 178,05 \mu\text{g/ml}$ y $561,91 \pm 453,61 \mu\text{g/ml}$ para A y B, respectivamente) no tiene significación estadística. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medidas obtenidas para el $t_{\text{máx}}$ ($0,81 \pm 0,35 \text{ hr}$ y $0,77 \pm 0,32 \text{ hr}$ para A y B respectivamente) encontradas.

La magnitud de la absorción de un principio activo se ve reflejada en el valor del parámetro área bajo la curva (ABC). En el presente estudio, se analizó tanto el ABC entre tiempo cero y 12 horas ($\text{ABC}_{0 \rightarrow 12}$) como el ABC desde tiempo cero extrapoladas al infinito ($\text{ABC}_{0 \rightarrow \infty}$). Se obtuvieron valores de ABC_{0-12} de $1600,21 \pm 519,60 \mu\text{g/ml/h}$ y $1546,90 \pm 793,04 \mu\text{g/ml/h}$ para A y B respectivamente; diferencias que no son estadísticamente significativas. El parámetro de $\text{ABC}_{0 \rightarrow \infty}$ se ha utilizado en forma tradicional para estimar la cantidad total de droga absorbida.

En el presente estudio se obtuvo valores de $1746,92 \pm 516,03 \mu\text{g/ml/h}$ y $1694,86 \pm 867,84 \mu\text{g/ml/h}$ para la formulación A y B respectivamente, diferencia que no es significativa, demostrándose nuevamente que en términos de magnitud de droga absorbida, ambas formulaciones son similares.

Los dos productos fueron equivalentes farmacéuticos, es decir que las pruebas fisicoquímicas y fármaco técnicas permitieron demostrar que los dos productos eran similares en cuanto a las especificaciones establecidas para esta forma farmacéutica por la FDA, pero se comprobó que a pesar de ello, no se puede garantizar que su comportamiento en el organismo sea idéntico, porque al analizar las curvas promedio de concentración versus tiempo se ve que la variación estándar del producto B dentro de las primeras horas de muestreo fue mayor que del producto A, esta mayor dispersión se puede explicar por la existencia de los siguientes factores como: el origen del principio activo, tipo de cristales del principio activo, los excipientes utilizados, la tecnología utilizada en la elaboración de la forma farmacéutica, que hacen que exista esta mayor dispersión en los niveles plasmáticos. Sin embargo, las variables que permite medir la absorción (ABC) y la que representa el nivel de principio activo máximo ($C_{\text{máx}}$) que puede afectar la respuesta terapéutica del fármaco, se encuentran cercanos entre los dos productos, es decir, que presentan una media y una desviación estándar que no difiere significativamente.

Los resultados de la prueba de ANOVA no dan un efecto significativo para la variable secuencia (inter-sujeto), ahora de dar un efecto significativo una de las posibles causas por lo cual se podría explicar sería que: se pueden deber en parte a datos fisiológicos de los individuos, o también a causas demográficas, pero aun así estas razones no son concluyentes; basándose en estas consideraciones la División de Bioequivalencia ha establecido que en un estudio estándar in vivo de bioequivalencia cruzado de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias que muestran un efecto de secuencia estadísticamente significativo puede ser aceptable siempre que se cumpla que; sea un estudio de dosis única, incluya voluntarios sanos, el fármaco no sea una sustancia endógena y tenga un periodo de eliminación entre las dos fases (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).

El efecto residual inter-sujeto, aunque dio un efecto estadísticamente significativo, está asociado al azar y a la variación típica por tratarse de un estudio en humanos por lo tanto no es un valor de importancia en el estudio.

La diferencia significativa que presenta en su variante (residual), el parámetro $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ puede deberse a que este parámetro es una estimación calculada mediante el cociente "C/K" siendo "C" la última concentración cuantificada y "K" la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco. Para determinar el número de puntos utilizados en el cálculo de K, hay programas informáticos que comienzan la regresión a partir de los tres últimos puntos detectables, calculando R^2 ajustado al número de puntos añadiendo en cada paso un cuarto o quinto punto. Se estima entonces la pendiente de la recta de eliminación con los puntos que proporcionan el R^2 más alto mediante una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones.

Aunque $t_{m\acute{a}x}$ puede parecer un parámetro apropiado para establecer bioequivalencia, a menudo es difícil establecer exactamente la significancia de las diferencias, las cuales varían de un fármaco a otro. La evaluación estadística de $t_{m\acute{a}x}$ tiene sentido si hay un objetivo clínicamente relevante para una acción o liberación rápida, o signos de relación con los efectos adversos. En caso de requerir información de este parámetro; el rango de aceptación para $t_{m\acute{a}x}$ se deberá determinar para cada fármaco, el cual deberá ser clínicamente relevante.

El test de Student es una prueba de hipótesis estadística que implica una función de densidad supuesta y otra observada. El uso regular de la prueba t es probar si las medias de dos poblaciones normalmente distribuidas son iguales. La idea, es ver si además de las medias las varianzas pueden ser asumidas como iguales. En el caso del test de ANOVA, este trabaja sobre datos observados y contrastados contra la distribución normal (puntaje z), desde el dato primario de la varianza de distintas partes (grupos); su técnica fundamental es la parcelación o división de la suma total de cuadrados en componentes asociados a los efectos que se usan en el modelo.

De este modo ANOVA es especialmente útil cuando se aplica a situaciones complejas ya que nos permite, mediante un prueba única y con un riesgo único contestar si los datos de un conjunto de poblaciones son diferentes entre sí y si estas

diferencias son significativas; además detecta diferencias entre tratamientos, y asigna diferencias a otras fuentes de error, como los sujetos, los grupos, los períodos y a las causas aleatorias, las cuales llamamos error experimental. Los resultados obtenidos al analizar el efecto de arrastre, periodo y formulación, permitieron considerar la bioequivalencia de las dos formulaciones aplicando los delineamientos sugeridos por la FDA con ANOVA.

Para establecer bioequivalencia, los resultados del estudio de bioequivalencia deben ser aceptables para más de un parámetro farmacocinético. Por lo tanto para que dos medicamentos sean declarados bioequivalentes, la FDA ha establecido que deben ser bioequivalentes en los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-12} , $ABC_{0-\infty}$. Ahora en el caso del parámetro farmacocinético del $t_{m\acute{a}x}$, no es necesario para determinar la bioequivalencia, según los delineamientos de la FDA ; así como tampoco en este caso se considerara la duración del tratamiento en el que será utilizado , así como la frecuencia de administración y la respuesta esperada, para determinar bioequivalencia.

VI. CONCLUSIONES:

1. Se validó la técnica de determinación plasmática de Quetiapina descrita en el texto y se adaptó al laboratorio IFT, resultando una técnica sensible, reproducible, con linealidad entre 10 y 1200 ng/ml ($r = 0,9998$) y de excelente recuperación de la droga y de su estándar interno desde el plasma.
2. Se realizó un estudio de BD/BE de Quetiapina en 20 voluntarios (as) sanos (as) siguiendo las recomendaciones de la FDA.
3. El estudio fue completado en forma satisfactoria por 18 voluntarios (as) sanos (as).
4. Todos evidenciaron algún grado de somnolencia (de leve a severo), y también hubo casos en que se presentaron lipotimia moderada, náuseas y vómitos leves, taquicardia y disnea leve, astenia moderada, disartria y diplopía leve, parestesia y ortostatismo leve. Todos estos síntomas los observó el Médico a cargo, los describió como reacciones adversas al Medicamento (RAM) y los trató.

5. Se analizaron, para cuantificar la presencia de Quetiapina, todas las muestras sanguíneas contempladas en el protocolo.
6. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos, a saber: C_{max} , ABC_{0-12} , $ABC_{0-\infty}$, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones. Los otros parámetros obtenidos característicos de la Quetiapina también fueron similares.
7. En términos de cantidad de droga absorbida y de velocidad de absorción, el principio activo Quetiapina se absorbió a velocidad y magnitud similar desde ambas formulaciones.
8. Los productos evaluados poseían características de calidad similares en relación a la identidad y cantidad de Quetiapina y una apropiada variación de peso. Sin embargo, el principio activo fue liberado con mayor rapidez en Seroquel en los primeros puntos evaluados, lo que puede reflejarse en una absorción más veloz en este producto, originando un mayor C_{max} y un tiempo menor en alcanzar la concentración máxima; ya que en ambos productos existe un porcentaje cercano al 100% disuelto a los 30 minutos, la cantidad absorbida debería ser similar.
9. Se emplearon dos test estadísticos para la comparación de los parámetros obtenidos para ambos productos; a saber Test de Student y ANOVA, comportándose ambos en forma similar, las pequeñas diferencias encontradas no afectaron las conclusiones. Sin embargo, el test ANOVA permite entregar diferencias que el test de Student no logra captar.
10. De acuerdo a los resultados obtenidos y utilizando los criterios de la FDA se concluye que ambas formulaciones son bioequivalentes; por lo tanto ambos productos comerciales podrían ser utilizados indistintamente para producir los efectos terapéuticos deseados.
11. Se concluye además que los productos no muestran diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos obtenidos de ambas formulaciones, exceptuando el parámetro del t_{max} que se encuentra en un rango entre 51,13% y 124,63%. Este parámetro no es relevante para la determinación

de la Bioequivalencia. Los demás parámetros se ubican en el rango de similitud de entre 80 y 125 % fijado por la FDA.

12. De acuerdo a los criterios de la FDA para este tipo de estudios y a la luz de los resultados, se concluye que Quetidín® 300 mg, **A (test)**, es bioequivalente e intercambiable con Seroquel® 300 mg, **B (referencia)**.

VII. REFERENCIAS

1. Thase, Michael E. MD; Macfadden, Wayne MD; et al; for the BOLDER II Study Group." Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study)". *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26(6):600-609.
2. Gunasekara N S & Spencer C M Quetiapine - a review of its use in schizophrenia. *CNS. Drugs* 1998, 9 (4) 325-340.
3. Hirsch, SR, Link, CGG, Goldstein, J M & Arvanitis, L A. A new atypical antipsychotic drug. *Brit. J Psychiatry*, 1996, 168 (29), 45-46.
4. Siegfried Kasper, Johannes Tauscher and Angela Heiden (2001): "Quetiapine: efficacy and tolerability in schizophrenia"; Department of General Psychiatry, University of Vienna, Währinger Gurtel 18–20, A-1090 Vienna, Austria. *European Neuropsychopharmacology*; Volume 11, Supplement 4, October 2001, Pages S405-S413.
5. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al. Quetiapine in patients with Schizophrenia. A high-and low- dose double- blind comparison with placebo. Seroquel study group. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997; 54: 549-557.
6. Evaluation and Research Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee. Food and Drug Administration, 1999. [http:// www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3619t1.rtf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3619t1.rtf)
7. [http:// www.who.int/es/](http://www.who.int/es/).

8. Arvanitis, L.A., Miller, BG. "Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol. Psychiatry*. 1997; 42(4): 233-246.
9. Kasper S Dopamine D2 receptor binding in typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry*. 1997; 41 (75): 123-136.
10. Human pharmacokinetics and bioavailability. New drug application- Seroquel. Zeneca Ltd, 1996: [http:// www.fda.gov/cder/regulatory/applications/nda.htm](http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/nda.htm)
11. Ereshefsky, L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J. Clin. Psychiatr.*1996; 57 (11): 12-25.
12. Devane C. L., Nemeroff, C. B. Clinical Pharmacokinetics of Quetiapine An Atypical Antipsychotic. 2001; 40 (7): 509-522.
13. McConville BJ., Arvantis LA, Thyrum PT, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open- label trial in adolescents with psychotic disorders. *J. Clin Psychiatry* 2000; 61:252-260.
14. Goldstein J, Arvantis L. Seroquel: a dibenzothiazepine atypical antipsychotic. Review of preclinical pharmacology and Highlights of phase II clinical trials. *CNS. Drug rev.* 1995. 1:50-73.
15. http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/congreso_genericos/velasquezauditorio10hs.pdf.
16. Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability, WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty Four Report (WHO Technical Report Series, Number 863), Geneva, 1996.
17. Guidelines on registration requirements to establish interchangeability", WHO Technical Report Series, N° 863, 1996 (WHO-96), Code of Federal Regulations. Título 21, part 320. "Bioavailability and bioequivalence Requirements" Washington, 1998.

18. Guidance for Industry. "BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations" Draft Guidance, US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1999.
19. Saavedra, I.; "Conceptos de farmacodinamia y farmacocinética en la perspectiva clínica". En, Rosselot, E. & Biagini, L. (eds.) Farmacología Clínica en Medicina Interna. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago, Editorial Mediterráneo, 1988. Vol. VII (1): 15 20.
20. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos, hecha por la Asociación Médica Mundial en la Asamblea del Helsinki, Finlandia, en 1964. En *Ética Médica, normas y documentos*. Colegio Médico de Chile. Graphos Comunicaciones Ltda. 1986; 91-95.
21. Saracino MA, Mercolini L, Flotta G, Albers LJ, Merli R, Raggi MA. Simultaneous determination of fluvoxamine isomers and quetiapine in human plasma by means of high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006; 7, 843 (2):227-233.
22. Norma que define criterios para establecer equivalencia terapéutica a productos farmacéuticos en Chile. Unidad de Asuntos Farmacéuticos. Ministerio de Salud. Diario Oficial. Res. Ex. N° 727, 29 Noviembre 2005.
23. STATA 11 Statistics/Data Analysis; Copyright 1984-2007, Stata Corp; 4905 Lake way Drive College Station, Texas 77845. USA.
24. Medicamentos Genéricos. Iván Saavedra S., Adiel Saldaña V. Cristián Ruminot L. *Cuadernos Médicos Sociales.* 2006. 46 (3): 205 – 211.
25. Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 2001.

26. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). March, 2003.

Anexos:

Anexo 1: Análisis físico-químico de los productos Seroquel ® y el producto similar Quetidin ®.

Anexo 2: Dieta administrada a los voluntarios.

Anexo 3: Tabla antecedentes de los Efectos Adversos de los Pacientes.

Anexo 4: Copia de la ficha médica empleada en el estudio.

Anexo 5: Análisis de laboratorio clínico de uno de los participantes del estudio.

Anexo 6: Exámenes clínicos y de laboratorio de los voluntarios.

Anexo 7: Consentimiento informado.

Anexo 8: Aprobación del proyecto por la Comisión de Ética de la Investigación en seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Anexo 9: Otros parámetros farmacocinéticas.