



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

---

---



**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
SECCIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

***Estudio de Bioequivalencia de Dos Formulaciones Orales  
de Sibutramina en Voluntarios Sanos***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

PRESENTA

**DR. JESÚS ROBERTO VILLAGRANA ZESATI**

DIRECTORES DE TESIS:

**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ**

**DR. JORGE EDUARDO HERRERA ABARCA**

Agosto de 2009



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
*ACTA DE REVISIÓN DE TESIS*

En la Ciudad de México siendo las 12:00 horas del día 30 del mes de Julio del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M para examinar la tesis titulada:

**“Estudio de Bioequivalencia de Dos Formulaciones Orales de Sibutramina en Voluntarios Sanos”**

Presentada por la alumna:

**Villagrana**

Apellido paterno

**Zesati**

Apellido materno

**Jesús Roberto**

Nombre(s)

Con registro:

B	0	5	1	1	6	5
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

**LA COMISIÓN REVISORA**

Directores de tesis

Dr. Javier Mancilla Ramírez

Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca

Dr. Juan Asbun Bojalil

Dr. Carlos Castillo Henkel

Dr. Enrique Segura Cervantes

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
I.P.N.  
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
CONTROL ESCOLAR



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

*CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la Ciudad de México el día 30 del mes julio del año 2010, la que suscribe Villagrana Zesati Jesús Roberto alumno de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica con número de registro B051165 adscrito a La Escuela Superior De Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Javier Mancilla Ramírez y Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca y cede los derechos del trabajo intitulado “Estudio de Bioequivalencia de Dos Formulaciones Orales de Sibutramina en Voluntarios Sanos”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección dr\_robertovillagrana@hotmail.com Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Jesús Roberto Villagrana Zesati

Nombre y firma

## **AGRADECIMIENTOS**

Un enorme agradecimiento al Dr. Jorge Herrera Abarca por todas las facilidades otorgadas para la presentación de este trabajo, a Jorge Herrera Rodríguez y su profesional grupo de colaboradores. Al Dr. Javier Mancilla Ramírez por sus aportaciones académicas y actividades de coordinación en la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica, A los profesores Enrique Segura Cervantes, Norma Galindo Sevilla, Juan Asbun Bojalil, al Dr. Carlos Castillo Henkel por su valiosa ayuda para la adecuada integración y mejoramiento de ésta tesis y demás profesores y compañeros que contribuyeron al estudio y comprensión de esta maestría, incrementando mi nivel académico, aportando las herramientas necesarias para un mejor desempeño de mis actividades profesionales.

La etapa clínica de este trabajo fue realizada en la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S. C. (CECyPE), la etapa analítica en BIOPHADE, S. C., como parte del programa académico de la Sección de Estudios de Postgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, bajo la Dirección del Dr. Jorge Eduardo Herrera Abarca y el Dr. Javier Mancilla Ramírez.

## INDICE

Capitulo	TITULO	Paginas
	Glosario	8
	Símbolos y abreviaturas	13
	Relación de cuadros	14
	Resumen	15
	Abstract	19
1	INTRODUCCION	22
1.1	Medicamentos Genéricos	22
1.2	Desarrollo de los Medicamentos Genéricos en México	22
1.3	Estudios de Bioequivalencia	22
2	ANTECEDENTES	24
2.1	Sibutramina, descripción	24
2.2	Propiedades fisicoquímicas	25
2.3	Farmacocinética	25
2.4	Farmacodinamia	26
2.5	Mecanismo de acción	26
2.6	Propiedades farmacológicas	26
2.7	Formas farmacéuticas	26
2.8	Dosis y vía de administración	26
2.9	Precauciones de uso y toxicidad	26
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
4	OBJETIVOS	28
5	HIPOTESIS	28
6	MATERIAL Y METODOS	29
6.1	ETAPA CLINICA	29
6.1.1	Población	29
6.2	Características del grupo de estudio	30
6.5	Diseño experimental	31
6.6	Tamaño de la muestra	31
6.7	Tratamiento	31
6.8	Variables de estudio	32
6.9	Análisis estadístico	35
6.10	Cronograma de actividades	35
6.11	Descripción del método analítico a emplear	35
7	Protocolo clínico (Procedimiento)	36
7.1	Manejo y procesamiento de las muestras	39
7.2	Eventos adversos	40
7.3	Consideraciones éticas del estudio	40
8	ETAPA ANALITICA	41
8.1	Método analítico	41
8.2	Validación del método	41
8.3	Descripción del análisis de muestras	41
8.4	Análisis farmacocinético	45

8.8	Análisis estadístico	46
9	RESULTADOS	47
9.1	ETAPA CLINICA	47
9.1.1	Descripción de la población y tratamiento	47
9.1.2	Desviaciones de los criterios de inclusión	48
9.1.3	Eventos adversos	48
9.2	ETAPA ANALITICA	49
9.2.1	Selectividad del método	49
9.2.2	Linealidad del método	50
9.2.3	Precisión y exactitud del método	50
9.2.4	Sensibilidad del método	52
9.2.5	Recobro	53
9.2.6	Estabilidad bajo condiciones de almacenamiento	54
9.2.7	Estabilidad a temperatura ambiente	55
9.2.8	Estabilidad en los ciclos de congelación-descongelación	56
9.2.9	Estabilidad en el automuestreador	57
9.3	Datos farmacocinéticos	58
9.4	Análisis estadístico	59
10	DISCUSIÓN	66
11	CONCLUSION	67
12	CONSIDERACIONES	67
13	BIBLIOGRAFIA	69

## **GLOSARIO**

**Biodisponibilidad.-** Porción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

**Calibración.-** Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos corresponden a un patrón de referencia.

**Corrida analítica.-**Conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales.

**Curva de calibración.-** Conjunto de calibraciones que describen el rango en el cual se cuantifica el compuesto por analizar.

**Equivalentes farmacéuticos.-** Medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumple con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**Estabilidad de la muestra.-** Propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis.

**Exactitud.-** Concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.



**Linealidad-** Capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.

**Límite de detección-** Mínima concentración de un compuesto en una muestra el cual puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado, bajo las condiciones de operaciones establecidas.

**Limite de cuantificación-** Concentración más baja del compuesto que puede cuantificarse cumpliendo con la precisión y exactitud establecidas en el método.

**Material de referencia-** Material o sustancia en el cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos, para ser utilizados en la calibración de aparatos, la evaluación de un método de medición o para asignar valores a los materiales.

**Matriz biológica-** Material de origen biológico en el cual se encuentra la sustancia de interés.

**Medicamento de prueba-** Medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de factura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumplan los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.

**Medicamento genérico intercambiable-** Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración y potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones de la farmacopea iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del

medicamento innovador o producto de referencia y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se identifica con su denominación genérica.

**Medicamento de referencia-** Medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado por su condición de medicamento innovador.

**Medicamento innovador-** Medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial; en caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen.

- a) Producto cuya bioequivalencia esté determinada.
- b) Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.
- c) Producto con una correlación in vitro - in vivo establecida.

**Muestra control-** Muestra de concentración conocida que se cuantifica durante la corrida analítica para corroborar la validez del método.

**Perfil de disolución-** Determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

**Placebo-** Sustancia o mezcla de sustancias que no tienen acción farmacológica.

**Precisión-** Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una

muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.

**Protocolo-** Documento que establece los objetivos, procedimientos y métodos que se utilizarán para realizar un estudio y analizar los datos obtenidos. El protocolo debe definir la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios.

**Productos bioequivalentes-** Productos farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiples bajo condiciones experimentales similares.

**Rango-** Intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

**Recuperación absoluta-** Eficiencia de un método analítico para cuantificar el o los compuestos por analizar en la muestra biológica.

**Repetibilidad-** Precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas **condiciones**.

**Reproducibilidad intralaboratorio-** Precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero con diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas.

**Selectividad-** Capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

**Sustancia de referencia-** Sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evolución.

**Tolerancia-** Capacidad del método analítico para obtener resultados precisos y exactos ante variaciones pequeñas pero deliberadas, en sus parámetros y condiciones de trabajo y que proporciona una indicación de su confiabilidad durante su uso normal.

**Trazabilidad-** Propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar, por la cual ésta puede relacionarse con un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones, teniendo todas las incertidumbres determinadas, sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de partida.

**Validación-** Evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado.

**Voluntario-** Individuo sano o enfermo que participa en proyectos de investigación clínica como sujeto experimental.

## Símbolos y abreviaturas

Para efecto de esta tesis se entiende por:

$\pm$	Mas, menos
%	Por ciento
$ABC_{0 \rightarrow \infty}$	Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito
$ABC_{0 \rightarrow t}$	Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo ( t )
Aet	Excreción urinaria acumulativa desde la administración al tiempo t
$Ae_{\infty}$	Excreción urinaria acumulativa extrapolada al infinito
ANADEVA	Análisis de varianza
$C_{max}$	Concentración plasmática máxima
$C_{min}$	Concentración plasmática mínima
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Vigente
Mils	Unidad de vibración (centímetros de desplazamiento)
MI	Mililitros
Mm	Milímetros
PNO	Procedimiento normalizado de operación
R	Coeficiente de regresión
Secretaría	Secretaria de salud
Seg	Segundos
$T_{1/2}$	Vida media de eliminación
$t_{max}$	Tiempo transcurrido desde la administración hasta que se produce la concentración plasmática máxima
TMR	Tiempo medio de residencia

## Relación de cuadros

Cuadros	Títulos	Paginas
I	Datos demográficos y tratamiento asignado	47
II	Linealidad del método analítico para cuantificar la sibutramina en plasma	50
III	Repetibilidad del método para cuantificar la sibutramina en plasma humano	51
IV	Reproducibilidad del método para cuantificar la sibutramina en plasma humano	51
V	Limite de cuantificación de Sibutramina	52
VI	Cálculo del recobro en plasma humano	53
VII	Estabilidad de la sibutramina a temperatura de $-70^{\circ}\text{C}$	54
VIII	Estabilidad a temperatura ambiente	55
IX	Estabilidad de la sibutramina en ciclos de congelación-descongelación	56
X	Estabilidad de la sibutramina en el automuestreador	57
XI	Parámetros farmacocinéticos en los voluntarios que recibieron sibutramina	58
XII	Análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticas de sibutramina	58
XIII	Resumen de medicamentos evaluados	59
XIV	Prueba de hipótesis	61
XV	Prueba de contraste	62
XVI	Medias de mínimos cuadrados	62
XVII	Análisis de varianza	63
XVIII	Diagnostico de ANOVA	64

## RESUMEN

### ANTECEDENTES

La intercambiabilidad de un medicamento genérico y el producto innovador se basa en el criterio de bioequivalencia debiendo cumplir las siguientes características:

- Contener la misma concentración que la droga original.
- Tener las mismas propiedades farmacocinéticas.
- Poseer las mismas características en su formulación, eficacia clínica y
- Ser administrado por la misma vía.

Bajo el contexto de que el efecto y la seguridad de un fármaco están en relación directa con la concentración alcanzada en sangre y por lo tanto en su órgano efector, dos productos deberán considerarse intercambiables cuando sus concentraciones plasmáticas son equivalentes, demostrándose en estudios clínicos experimentales de bioequivalencia.

### OBJETIVO

Cuantificar los niveles sanguíneos de dos formulaciones orales de sibutramina, estableciendo sus propiedades farmacocinéticas, absorción gastrointestinal. concentración máxima y tiempo de eliminación, que define si ambos productos son bioequivalentes.

### MATERIAL Y METODOS

**Diseño:** Estudio aleatorizado, longitudinal y prospectivo, dos periodos, dos secuencias, cruzado de dosis única de 15 mg, en 30 voluntarios con un periodo de lavado de 14 días entre las dos sesiones del estudio, esquema A - B, B – A.

**Población:** Se incluyeron a 30 voluntarios sanos.

Masculinos de 18 a 55 años.

Clínicamente sanos con exámenes de laboratorio clínico y de

gabinete entre valores normales.  
Peso corporal  $\pm$  10 % del peso ideal y  
Firma de consentimiento informado.

### **Tratamiento:**

Treinta sujetos fueron aleatorizados, divididos en dos grupos (15 por grupo). El tratamiento fue asignado en dos secuencias A-B y B-A, en dos sesiones con dos semanas de separación, tomando como referencia la concentración del metabolito activo, de la N-di-desmetil-sibutramina del medicamento de referencia, se comparó la biodisponibilidad de ambas formulaciones orales después de la administración de una dosis única de 15 mg de sibutramina cápsulas de 15 mg; IFA Certez® (medicamento de prueba) y Raductil® cápsulas de 15 mg (medicamento de referencia).

Los sujetos recibieron ambas formulaciones de Sibutramina en ayuno de 10 horas. en dos sesiones independientes, con un intervalo de catorce días de lavado. Se tomaron muestras sanguíneas a las 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 48.0 y 72 horas posteriores a la administración de los medicamentos.

Las concentraciones de la N-di-desmetil-sibutramina se determinaron empleando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a espectrometría de masas.

### **Análisis farmacocinético y estadístico.**

Para determinar la existencia o no de la Bioequivalencia entre ambos medicamentos, se realizó la transformación logarítmica de los datos y se analizaron por medio del paquete estadístico WinNonlin.<sup>TM</sup>



Análisis estadístico. Se utilizó para cálculos estadísticos el análisis de varianza (ANADEVA) para datos crudos y logarítmicos de  $C_{max}$  y ABC y  $t_{max}$ . Las fuentes de variación a evaluar fueron: tratamiento, frecuencia, periodo y variación intrasujeto.

Los resultados de ANADEVA se tabularon indicando las fuentes de variación, grados de libertad, suma de cuadrados, media de cuadrados, valor F y probabilidad, considerando un error tipo 1 ( $\alpha$ ) de 0.05 y se determinaron los intervalos de confianza para ABC y  $C_{max}$  por el método clásico y el de Westlake; además de las pruebas de Shuirmann, de Anderson-Hauck y el poder de la prueba.

Se usaron promedio y desviación estándar para los datos demográficos de cada voluntario y los parámetros farmacocinéticos  $ABC_{0 \rightarrow t}$ ,  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ ,  $C_{max}$  y  $t_{max}$ .

## Resultados

De los 30 voluntarios ninguno presentó intolerancia gástrica, ni se observaron otros efectos indeseables.

### Análisis Farmacocinético

Los perfiles de concentración plasmática respecto al tiempo mostraron comportamientos similares y los parámetros farmacocinéticos obtenidos para sibutramina se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Parámetros Farmacocinéticos para Sibutramina.**

	Cmax (ng/mL)		ABCINF_obs (hr*ng/mL)		Tmax (hr)	
	Forma		Forma		Forma	
Vol	P	R	P	R	P	R
Media	14.610	15.344	250.320	256.610	3.933	4.400
SD	5.171	5.276	59.630	65.845	2.333	2.313
CV%	35.4	34.4	23.8	25.7	59.3	52.6
Media Geo	13.868	14.548	243.629	249.718	3.429	3.873

Para determinar la existencia o no de la bioequivalencia entre ambos medicamentos, se realizó la transformación logarítmica de los datos y se analizaron por medio del paquete estadístico WinNonlin™

Los intervalos de confianza propuestos por la FDA para datos semi logarítmicos en la determinación de la bioequivalencia de dos productos fue del 80 al 125 %.

**Tabla 2. Análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos de sibutramina**

Parámetro farmacocinético	Unidades	Intervalo clásico	Intervalo de Westlake	Prueba de Anderson-Hauck	Poder
Log <sub>10</sub> (C <sub>max</sub> )	ng*h / mL	94.0751 – 101.1768	95.2017 – 104.7983	0.0143	0.9056
Log <sub>10</sub> (ABC <sub>0→∞</sub> ) (observada)	ng*h / mL	93.0666 – 102.2731	94.0291 – 105.9709	0.0006	0.9976

## CONCLUSION

Los parámetros farmacocinéticos C<sub>max</sub>, ABC<sub>0→∞</sub> y t<sub>max</sub> estuvieron directamente relacionados y sin diferencias significativas con la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbida, los intervalos de confianza para C<sub>max</sub>, y ABC<sub>0→∞</sub> dentro de los rangos aceptados de 0.80 a 1.25 (80 a 125%); por lo que se concluye que IFA Certez® producto de prueba en tabletas de 15 mg es bioequivalente con Radutil® tabletas of 15 mg (producto de referencia)

Palabras clave: Sibutramina, Biodisponibilidad, Bioequivalencia.

## **SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

An interchangeable drug is defined as a drug that have following compared to the innovative drug:

- contains the same amount of the drug
- possesses comparable pharmacokinetic properties
- have the same clinically significant formulations characteristics and
- is to be administered for the same way.

Considering all these conditions in the context that the effect and security of a drug are directly proportional to the blood concentration and therefore with the active principle level.

### **OBJECTIVE**

Quantify blood levels of two oral formulations of sibutramine, establishing the pharmacocinetics, gastrointestinal absorption, maximum concentration and elimination time, that define if both products have equivalent bioavailability.

### **MATERIAL AND METHODS**

#### **Design**

Randomized, open, comparative, single-dose, 2 period, 2-way cross-over study.

#### **Population**

- 30 healthy volunteers where included
- Males 18 to 55 years old
- Clinically healthy (clinical laboratory and cabinet tests between normal values)
- Weight body between  $\pm 10\%$  of ideal
- With signed Informed Consent

## **Treatment**

30 subjects were randomly divided into 2 groups (15 subjects for group) the treatments were assigned in two sequences A-B and B-A in two experimental sessions separated with two weeks. In the first experimental session the Group 1 subjects (treatment A-B) received orally one tablet of sibutramine 15 mg, and the Group 2 subjects (treatment B-A) received orally one tablet of sibutramine 15 mg. In the second experimental session treatments were inverted.

The drug administration was considered as time zero (0 hrs). Blood samples were taken after drug consumption at 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 48.0 and 72 hrs. The active metabolite of sibutramine plasma concentration was quantified using High Performance Liquid Chromatography Method with ultraviolet detection.

## **Pharmacokinetic and Statistical Analysis**

The individual plasma concentration vs. time curves were constructed and the maximal concentration ( $C_{max}$ ) and the time of this concentration ( $t_{max}$ ) were directly obtained from these curves. The area under curve was obtained from the plasma concentration vs time curve (AUC) by the trapezoidal method. In order to demonstrate the bioequivalence of both formulations, analysis of variance for a cross-over design for log transformed  $C_{max}$  and AUC was carried out. Then, ratios of  $C_{max}$  and AUC of the formulations tested were calculated and 90% confidence intervals were obtained, the probability of exceeding the limits of acceptance (80-125%) was obtained by the two one-sided t tests described by Schirman.

## **RESULTS**

30 healthy males were included on a randomized, open, comparative, single-dose, 2 period, 2-way cross-over, for the bioavailability study of sibutramine (15 mg: IFA Certez® vs Raductil® 15 mg). No adverse effects were observed.

### Pharmacokinetics Analysis

Win NonLin statistical software was used to calculate the following pharmacokinetic parameters based on the plasma concentration data vs time.

	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>INF_obs</sub> (hr*ng/mL)		T <sub>max</sub> (hr)	
	Form		Form		Form	
Vol	P	R	P	R	P	R
Media	14.610	15.344	250.320	256.610	3.933	4.400
SD	5.171	5.276	59.630	65.845	2.333	2.313
CV%	35.4	34.4	23.8	25.7	59.3	52.6
Media Geo	13.868	14.548	243.629	249.718	3.429	3.873

### Statistical Analysis

Comparison of 90% confidence limits of C<sub>max</sub> and AUC and probability of exceeding the limits of acceptance, considering that the two formulations are bioequivalents.

Pharmacokinetic Parameter	Unit	Classic Interval	Westlake Interval	Anderson-Hauck Test	Power
Log <sub>10</sub> (C <sub>max</sub> )	ng/mL	92.2349 – 115.3355	87.20028 - 112.7972	0.0143	0.9056
Log <sub>10</sub> (AUC <sub>0→∞</sub> ) (observed)	ng*h/mL	95.2218 – 110.3901	91.2827 – 108.7173	0.0006	0.9976

### CONCLUSION

Based on the pharmacokinetic data, t<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> and AUC<sub>0→t</sub> we concluded that IFA Certez® tablets of 15 mg is **bioequivalent** with Raductil® tablets of 15 mg.

Key words: Sibutramine, bioavailability, bioequivalence.

# **ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE DOS FORMULACIONES ORALES DE SIBUTRAMINA EN VOLUNTARIOS SANOS**

## **1.- INTRODUCCIÓN**

La búsqueda de nuevas alternativas de tratamientos a bajo costo para las diferentes enfermedades que el humano padece, resulta una prioridad en la actualidad. Para ello han surgido en el mercado mundial productos farmacéuticos, cuya fabricación se basa en los principios activos de la sal original, respetando las patentes y tiempo de explotación de los laboratorios que le dieron su origen.

**1.1 Medicamentos genéricos.-** Existen en los diferentes países organismos reguladores que garantizan la producción de medicamentos genéricos intercambiables, contemplando su calidad, eficacia y seguridad: la FDA (Administración de alimentos y drogas) en los Estados Unidos, un organismo similar en la Comunidad Europea y en México, la Secretaría de Salud, bajo su norma oficial (NOM-SSA1-1988) y dependencias relacionadas como la: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (CoFePRIS), la Dirección General de Medicamentos y Tecnología para la Salud y la Dirección de Evaluación de Medicamentos, donde se establecen los procedimientos a que deben ser sujetos todos los fármacos en estudio y requisitos a cumplir.

**1.2.- Desarrollo de medicamentos genéricos en México.** Las Buenas Prácticas de Manufactura obligan a garantizar la adecuada fabricación tanto del producto innovador como el genérico, entendiéndose éste último, como el que posee un ingrediente activo y que es bioequivalente al original.

Martín EW, define tres términos de equivalencia, a saber:

**I.- Químicamente equivalente:** Cumple con las reglas oficiales y estándares fisicoquímicos establecidos en cuanto a cantidad e identidad de sus productos activos.

**II.- Biológicamente equivalente:** La biodisponibilidad determinada a través de los niveles séricos y que debe ser igual cuando se administran las mismas cantidades. Y

**III.- Clínicamente equivalente:** El efecto terapéutico es el mismo, con control o remisión de la enfermedad, evaluado con ensayos clínicos controlados.

### **1.3. Estudios de bioequivalencia.**

Los estudios de bioequivalencia están constituidos por 2 etapas principales. Una etapa clínica y otra analítica. En la clínica se realizan ensayos clínicos controlados en voluntarios sanos cuantificando los niveles farmacológicos en sangre. Por lo general los diseños experimentales son cruzados, con dos secuencias y dos periodos, se utiliza normalmente dosis única. Existe un periodo de lavado entre ambos tratamientos, la ingesta del fármaco puede variar, ya sea en ayuno o posterior a la ingesta de alimentos ricos en grasas.

Los parámetros farmacocinéticos que se analizan son: Los valores de Concentración máxima ( $C_{max}$ ), y el Área bajo la curva ( $ABC_{0 \rightarrow t}$ ), que indican la velocidad y magnitud de la absorción del medicamento, respectivamente. Otros parámetros a evaluar pueden ser: tiempo en que se da la concentración máxima y la vida media.

En México, la NOM-177-SSA1-1998 ratificada en (DOF 1999), establece solo dos parámetros para demostrar bioequivalencia ( $C_{max}$ ) y ( $ABC_{0 \rightarrow t}$ ), estimando los

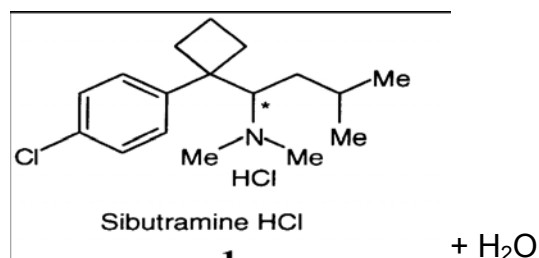
intervalos de confianza (80-120%) clásico y de Westlake, el valor de probabilidad de Anderson-Hauck y la potencia, tanto con los resultados directos de la concentración, como de los datos de la transformación logarítmica y los intervalos de 80-125%, considerando la posibilidad de una distribución no normal de los datos experimentales.

## 2.- ANTECEDENTES

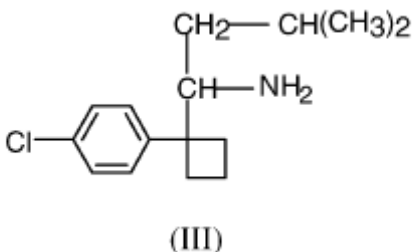
### 2.1. Descripción

La sibutramina clorhidrato monohidratada es un polvo blanco a cremoso.

Nombre químico: N-[1-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-3-metilbutil]-N,N-dimetilamina



Sibutramina clorhidrato monohidratada



Metabolito 2: N, N - di-desmetilsibutramina



Peso Molecular Sibutramina clorhidrato monohidratada  $C_{17}H_{29}Cl_2NO$  334.33 , N,N-di- dimetilsibutramina:  $C_{16}H_{23}ClN$  264.0

## 2.2 Propiedades fisicoquímicas

SOLUBILIDAD de Sibutramina clorhidrato monohidratada:

Es soluble en agua a pH 5.2. Su coeficiente de reparto octanol: agua es 30.9 a pH 5.0

## 2.3 Farmacocinética

ABSORCIÓN: Se absorbe en el tracto gastrointestinal

METABOLISMO: La sibutramina sufre metabolismo de primer paso extenso para producir 2 metabolitos N-desmetilados (metabolitos primarios y secundarios aminados: metabolito 1 y metabolito 2

DISTRIBUCIÓN: Los metabolitos se unen en 94 % a proteínas plasmáticas

EXCRECION: Los metabolitos se eliminan principalmente por orina

### Parámetros farmacocinéticos: Metabolito 2 (metabolito activo)

DOSIS	C <sub>máx</sub> ( ng/mL)	T <sub>máx</sub> (horas)	t <sub>1/2</sub> (horas)	ABC <sub>0_72</sub> (h*ng/ml)	ABC <sub>0_∞</sub> (h*ng/ml)
15 mg	8.09	4.25	23.07	179.51	205.86

Biodisponibilidad: 102.4 %

## **2.4 Farmacodinamia.**

### **2.5 Mecanismos de Acción:**

La sibutramina produce sus efectos terapéuticos predominantemente a través de sus metabolitos primarios y secundarios aminados (metabolito 1 y metabolito 2), que son inhibidores de la recaptura de la noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) y dopamina. En el tejido cerebral humano, los metabolitos 1 y 2 son ~3 veces más potentes como inhibidores in vitro de la recaptura de la noradrenalina y de la serotonina, que de la recaptura de la dopamina. Las muestras de sangre tomadas a voluntarios tratados con sibutramina, produjeron una inhibición significativa de la recaptura de ambas, noradrenalina (73%) y serotonina (54%), sin inhibición significativa de la recaptura de la dopamina (16%).

La sibutramina y sus metabolitos no son ni agentes liberadores de monoaminas, ni inhibidores de la monoamino oxidasa. No tuvieron afinidad con una gran cantidad de receptores de neurotransmisores, incluyendo los serotoninérgicos (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>), (D<sub>1</sub>-similar, D<sub>2</sub>-similar), muscarínico, histaminérgico (H<sub>1</sub>), benzodiazepina y NMDA.<sup>3,6,11,12,13</sup>

En modelos animales, usando ratas con crecimiento magro y obeso, la sibutramina produjo una disminución de la ganancia de peso. Se piensa que esto se debió a su impacto sobre la ingesta de alimentos, o sea, por aumento de la sensación de saciedad, aunque la termogénesis aumentada también contribuye a la pérdida de peso. Se ha demostrado que esos efectos son mediados por la inhibición de la recaptura de la serotonina y la noradrenalina.<sup>12,13</sup>

### **2.6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

La sibutramina está indicada para el manejo de la obesidad y el sobrepeso, incluyendo la pérdida de peso y el mantenimiento de la pérdida de peso. Como es el caso de los fármacos anorexigénicos en general, sin embargo, es no anfetamínico, por lo que no es adictivo y por ser termogénico contribuye aun más

a la pérdida de peso, debe ser usada conjuntamente con una dieta hipocalórica. La sibutramina se recomienda para pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC), 30 Kg/m<sup>2</sup> o de 27 Kg/m<sup>2</sup> en presencia de otros factores de riesgo (ej., hipertensión, diabetes, dislipidemia).

## **2.7 Forma farmacéutica**

El clorhidrato de sibutramina monohidratada se presenta en cápsulas de 10 y 15 mg

## **2.8 Dosis y vía de administración**

El régimen recomendado inicial es de 15 mg durante 24 meses y de mantenimiento 10 mg. Por otros 24 meses más. La dosis administrada en éste estudio fue de 15 mg, siendo su administración por vía oral.

## **2.9 Precauciones de uso**

Puede aumentar la presión arterial de 1 a 3 mm de Hg y la frecuencia cardíaca de 4 a 5 latidos por minuto, por lo que se requiere monitoreo frecuente y regular de la presión arterial.

Se debe usar con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, y pacientes con convulsiones. La pérdida de peso puede ocasionar cálculos biliares, no se recomienda ni en la insuficiencia hepática ni renal.

## **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los países incorporados a la Organización Mundial de Comercio, tienen la obligación de respetar las patentes comerciales de inventos, como es el caso de los medicamentos innovadores.

La salida al mercado de productos similares o copias del original se encuentra vedada hasta que la licencia otorgada al innovador termina. Una vez caducadas

las patentes, se busca la aprobación para manufactura de fármacos intercambiables, concebida, para bajar los costos de los tratamientos, debido a que en la mayoría de los casos el producto original tiene precios mayores que los similares.

Las autoridades para corroborar una adecuada fabricación de genéricos para intercambiabilidad, deben realizar pruebas de biodisponibilidad y demostrar bioequivalencia con el original ya sea con estudios clínicos, farmacodinámicos o fisicoquímicos. Con ello se persigue además de bajar los costos de tratamiento, asegurar al médico y al paciente que el genérico en estudio cuenta con la misma seguridad y eficacia demostrada para el medicamento original

#### **4.- OBJETIVO**

Determinar la bioequivalencia de dos formulaciones orales de sibutramina: producto innovador versus producto de prueba, en sujetos sanos.

#### **5.- HIPÓTESIS**

El producto innovador en cápsulas de 15 mg es bioequivalente con el producto en estudio en cápsulas de 15 mg.

La hipótesis a probar: bioequivalencia, la cual puede establecerse de manera numérica de la siguiente forma:

**Dos formulaciones son equivalentes sí:**

$$0.8 < (ABC^A/ABC^B) < 1.2$$

$$0.8 < (Cmax^A/Cmax^B) < 1.2$$

## **6.- MATERIAL Y METODOS**

### **6.1 ETAPA CLINICA**

#### **6.1.1. Población**

##### **NUMERO DE SUJETOS**

Se incluyeron 30 voluntarios clínicamente sanos, que cumplieron los criterios de inclusión:

##### **SELECCIÓN DE SUJETOS:**

El reclutamiento de voluntarios fue a través de convocatoria abierta, con habitantes de la Ciudad de Morelia y que aceptaron participar en el estudio; la sesión de selección de reclutamiento fue del 28 de julio al 09 de agosto de 2007.

##### **DISPOSICIÓN DE SUJETOS:**

Los grupos de tratamiento fueron balanceados, teniendo igual número de voluntarios, los cuales fueron asignados en forma aleatoria a las secuencias de administración de medicamentos en estudio.

### **6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1.- Edad entre 18 y 55 años.
- 2.- Voluntarios clínicamente sanos.
- 3.- Actualmente no fumadores o que hayan dejado de fumar 72 hrs. previas al estudio.
- 4.- Índice de masa corporal de  $19 < 27 \text{ kg/cm}^2$ .
- 5.- Hallazgos normales en la historia clínica.

- 6.- Signos vitales normales.
- 7.- Electrocardiograma y telerradiografía de tórax normales.
- 8.- Resultados de exámenes de laboratorio clínico dentro de los valores normales, en los siguientes estudios: BH, PFH, QS, EGO, prueba con resultado negativo para VIH, VHB, VHC, VDRL y drogas de abuso.

### **6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1.- Voluntarios con historia de hipersensibilidad a medicamentos y en particular al medicamento en estudio.
- 2.- Voluntarios con antecedentes de padecimientos cardiovasculares, renales, hepáticos, metabólicos, gastrointestinales, neurológicos, endócrinos, hematopoyéticos, enfermedad mental u otras anormalidades orgánicas que pudieran afectar el estudio farmacocinética del producto en estudio.
- 3.- Voluntarios que requieran de cualquier medicamento durante el curso del estudio.
- 4.- Voluntarios que hayan tomado cualquier medicamento, dentro de los 14 días, o que tengan en su eliminación un periodo menor de 7 vidas medias.
- 5.- Voluntarios que hayan recibido un medicamento de investigación dentro de los 60 días previos al inicio del estudio.

### **6.4. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- 1.- Retiro voluntario antes de la administración del tratamiento.
- 2.- Decisión personal del sujeto a no continuar más en el estudio.

## 6.5. DISEÑO EXPERIMENTAL

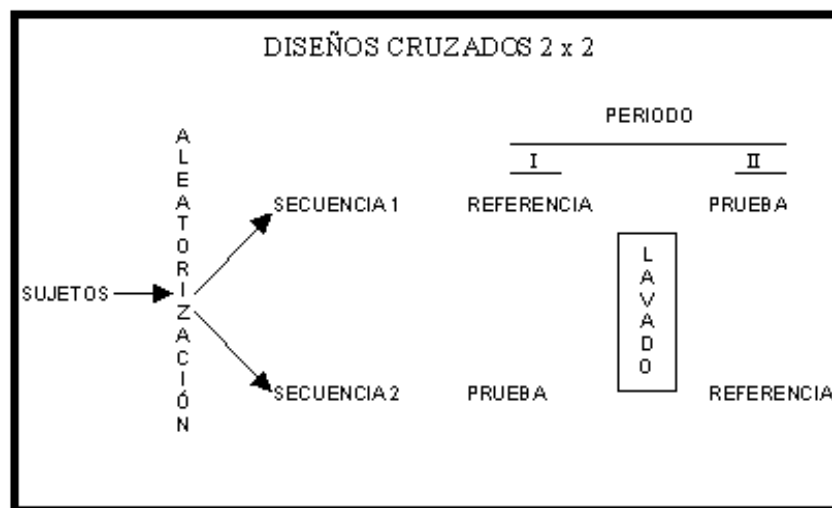
El estudio se realizó bajo un diseño de dosis única, aleatorizada, dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias A-B y B-A con un período de lavado de 14 días, bajo condiciones de ayuno de al menos 10 horas.

## 6.6 TAMAÑO DE MUESTRA

Conforme a la NOM-177-SSA1-1998 cuando la variación es menor al emplear la fórmula  $n = 0.04 CV^2$  (Flores y cols, 2002) se obtiene una muestra de 30 sujetos. En el estudio se incluyeron 33 sujetos por la posibilidad de pérdidas.

## 6.7 TRATAMIENTO

Un número igual de sujetos fueron asignados al azar a cada una de las dos posibles secuencias de administración. La administración de los medicamentos se realizó bajo el siguiente esquema:



**La duración del tratamiento fue de dos semanas**

## **6.8 VARIABLES DE ESTUDIO**

### **6.8.1 Variables independientes**

#### **6.8.1.1.- Sibutramina (Raductil®)**

Conceptual: Medicamento de referencia, administrado como  
tratamiento A

Operacional: Cápsulas de 15 mg, administrado por vía oral

Categoría: Cualitativa

Escala de medición Dicotómica

Unidad de medición: Presente o ausente

#### **6.8.1.2.- Sibutramina (IFA Certez®)**

Conceptual: Medicamento de prueba, administrado como  
tratamiento B

Operacional: Cápsulas de 15 mg, administrado por vía oral

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Presente o ausente

### **6.8.2 Variables dependientes**

#### **6.8.2.1 Concentración plasmática de Sibutramina**

Conceptual: Cantidad de Sibutramina cuantificada en cada muestra de sangre obtenida de los voluntarios después de los tratamientos.

Operacional: En cada una de las muestras de sangre obtenidas se cuantifica la concentración de Sibutramina.

Categoría: Cuantitativa, continua



Escala de medición: De razón

Unidad de medición: Expresada en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de plasma

Una vez que se cuantificaron los niveles plasmáticos (Concentración) de sibutramina y se grafican contra tiempo en cada sujeto y con cada producto en estudio, se determinaron en la curva de concentración resultante los siguientes parámetros farmacocinéticos:

#### **6.8.2.2 Concentración máxima. $C_{\text{max}}$ .**

Conceptual. Parámetro farmacocinético que representa la concentración máxima alcanzada en sangre después de la administración de la sibutramina y expresada en plasma. Es el índice de velocidad de absorción en cada sujeto.

Operacional. En cada una de las curvas de concentración resultante de la concentración contra tiempo, se identifica el punto de máxima concentración de sibutramina.

Categoría. Cuantitativa, continua.

Escala de medición. De razón.

Unidad de medición. Expresada en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de plasma.

#### **6.8.2.3 Area Bajo la Curva. $ABC_{0-t}$**

Conceptual. La magnitud del área bajo la curva (ABC) representa la droga biodisponible. Es también el índice de la magnitud de la absorción.

Operacional. Se calcula graficando en el eje "X" la escala temporal y en el eje "y" la concentración en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  cuantificada para cada tiempo. A la figura resultante se calcula el ABC por procedimiento computarizado con una ecuación de polígonos.

Categoría. Cuantitativa, continua

Escala de medición. De razón.

Unidad de medición. Expresada en  $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{h}$

### **6.8.3 Variables confusoras:**

Incluyen condiciones que pueden modificar el vaciamiento gástrico, las condiciones del pH y el tránsito intestinal, ya que alteran la absorción de los fármacos y por tanto su biodisponibilidad.

**Estado de ayuno:** La presencia de alimentos en el estómago modifican el proceso de disolución y absorción del producto, por ello, se mantiene al sujeto en ayuno previo de 10 horas antes de la ingesta del medicamento y recibe alimentos 4 horas después de la ingesta del producto.

**Tiempo de muestreo:** La normatividad establece que se deben tomar al menos 3 muestras antes de la  $C_{max}$ , 3 muestras en la fase de distribución y al menos 3 muestras en la fase de eliminación para garantizar la identificación de los parámetros farmacocinéticos en estudio.

**Ingesta de agua:** Se regula el volumen de ingesta de líquidos, para evitar, favorecer o retrasar el proceso de disolución del producto.

**Actividad física y posición:** Ambas modifican el vaciamiento gastrointestinal, por ello los voluntarios se mantienen sin realizar actividad física más allá de su desplazamiento en el área de recreo y al área de toma de muestras a una distancia aproximada de 5 metros. El decúbito izquierdo retrasa el vaciamiento gástrico, motivo por el cual, no se les permite a los voluntarios acostarse en las dos primeras horas postmedicación, o hasta cubrir el periodo descrito como tiempo máximo  $t_{max}$ .

**Sexo:** Las variaciones hormonales que ocurren en la mujer afectan la capacidad enzimática microsomal, motivo por el cual se eligieron sujetos del sexo masculino.

### **6.9 Análisis estadístico.**

Se realizó estadística descriptiva para los datos demográficos.

### 6.10 Cronograma de actividades en la fase clínica.

ACTIVIDAD	Días 15 a -3	Día -1	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 20
Consentimiento	X								
Historia clínica	X								
Rayos X y ECG	X								
Drogas de abuso	X								
Internamiento S1		X							
Drogas de abuso		X	X						
Tratamiento 1			X						
Toma de muestras			X	X					
Proceso de muestras			X						
Alta temporal				X	X				
Período de lavado					X				
Vigilancia clínica					X				
Internamiento S2					X				
Drogas de abuso					X				
Tratamiento 2						X			
Toma de muestras						X	X		
Proceso de muestras						X	X		
Resguardo muestras								X	X
Trasladar muestras									X
Reporte clínico									X
Cierre de estudio									X

### 6.11 Descripción del método analítico a emplear:

El método analítico fue previamente validado de acuerdo con lo especificado en la NOM-177 SSA1-1998. Los parámetros a evaluar fueron: linealidad, selectividad, precisión y exactitud, límites de detección y cuantificación, así como estabilidad.

Fueron proporcionados los estándares de referencia con su correspondiente certificado de pureza.

Se comparó la Biodisponibilidad de dos formulaciones orales después de la administración de una dosis única de Sibutramina cápsulas de 15 mg; Raductil®

(medicamento de referencia, Grupo A) e IFA Certez® (Grupo B) cápsulas de 15 mg (medicamento de prueba) en 30 voluntarios sanos.

Los sujetos recibieron ambas formulaciones de Sibutramina en ayuno de 10 hrs. en dos sesiones independientes, con un intervalo de catorce días de lavado. Se tomaron muestras sanguíneas a las 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 48.0 y 72 horas posteriores a la administración de los medicamentos.

Se determinaron las concentraciones en plasma del metabolito activo de N-di-desmetil-sibutramina para cuantificar Sibutramina, empleando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a espectrometría de masas.

## **7. PROTOCOLO CLÍNICO (procedimiento)**

La realización del estudio estuvo a cargo de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C. bajo el protocolo intitulado “Estudio prospectivo aleatorizado, simple ciego, cruzado, comparativo para establecer Bioequivalencia de Sibutramina cápsulas de 15 mg: IFA Certez®

(Investigación Farmacéutica ) vs. Raductil® (Abbott laboratorios de México) en voluntarios sanos.”BE0703-09CEC

Se utilizó un diseño de dosis única de 15 mg, con 30 voluntarios, dos periodos, dos secuencias, cruzado, aleatorio, longitudinal y prospectivo, con un periodo de lavado de 14 días entre las dos sesiones del estudio.

## **ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO**

La administración del medicamento fue previo a un ayuno de al menos 10 horas. El día del estudio entre las 06:30 y 07:00 instalación del catéter y signos vitales, a las 08:00 hrs. administración de dosis única de 15 mg de Sibutramina del medicamento de prueba o de referencia (equivalente a 1 cápsula) con 250 ml de agua.

## **TIEMPOS DE MUESTREO**

Para realizar la medición de las concentraciones del fármaco en plasma se tomarán 15 muestras de aproximadamente 10 mL de sangre venosa por catéter o venopunción a los tiempos: control pretratamiento 0.0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0, 48.0 y 72 horas después de la administración del medicamento.

## **ALIMENTACIÓN**

Los horarios de alimentación fueron los siguientes:

### **Día 0**

Internamiento previo al estudio; cena ligera a las 21:00 para asegurar ayuno a partir de las 22 hrs.

### **Día 1**

Día del estudio entre 06:30 y 07:00 instalación del catéter.

08:00 Administración del medicamento con 250 mL de agua.

A las 12:15 hrs. Desayuno ligero estandarizado.

A las 16:15 hrs Comida estandarizada.

A las 21:00 hrs Cena ligera.

### **Día 2**

08:00 toma de muestra a las 24 hrs y alta temporal con cita abierta.

Este esquema de horarios y alimentación se realizó para ambas sesiones del estudio.

## **PERIODO DE INTERNAMIENTO**

Cada voluntario tuvo una participación de 72 hrs. para cada uno de los periodos, con un intervalo de lavado de 14 días a partir de la hora de toma de medicamento en el 1er periodo, de acuerdo al siguiente programa:

Sesión 1: 25 al 28 de agosto de 2007

Sesión 2: 08 al 11 de septiembre de 2007

## **DESVIACIONES AL PROTOCOLO**

Durante el estudio se verificó el cumplimiento en el periodo de administración de la dosis y la toma de muestras de acuerdo a los tiempos de muestreo planteados.

Durante el estudio se reportaron las siguientes desviaciones a los tiempos de muestreo.

**\*\*Las muestras marcadas resultaron hemolizadas por lo que se tomaron nuevas muestras a los tiempos marcados, siendo enviadas a la unidad analítica, para su procesamiento.**

Caso	Sesión	Muestra	Horario	Tiempo real
10	1	02	09:04 09:04	09:04** 09:29
12	1	05	12:04	12:07
15	1	03	10:06 10:06	10:06** 10:25
16	2	08	15:06	15:10

## **PRUEBAS DE LABORATORIO**

Las variables de seguridad consideradas para los sujetos fueron: Historia Clínica completa incluyendo uso de medicamentos y hábitos de tabaquismo y alcohol, dentro de los 30 días previos al inicio del estudio.

Perfil de estudios de laboratorio clínico dentro de los 30 días previos al inicio del estudio.

## **MUESTRA BIOLÓGICA EMPLEADA**

Se obtuvieron 15 muestras de sangre en los tiempos establecidos en el cronograma, cada muestra de 10 mL se depositó en tubos vacutainer con heparina.

### **7.1 MANEJO Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS**

Cada muestra sanguínea se centrifugó a 3000 rpm durante 5 minutos a 4°C; el volumen de plasma resultante se depositó en criotubos de 5 mL cada uno, identificados con el # de voluntario (C#), no. de muestra (M#), sesión, fecha y hora de toma de muestra.

### **ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS**

Las muestras se mantuvieron en congelación a - 40°C hasta su traslado y entrega a Biophade S.C. (Unidad analítica)

Se coordinó de forma anticipada la fecha, hora, transporte empleado y tiempo aproximado de traslado durante el cual se monitoreó la temperatura interna del congelador desde la salida de la unidad clínica y se verificó al momento de recepción en Biophade S.C. todo ello para garantizar que las condiciones de almacenamiento y traslado no afectaran la estabilidad de las muestras.

### **7.2 EVENTOS ADVERSOS**

La Unidad Clínica reportó todos los eventos adversos si los hubo en sus diferentes grados: leves, moderados o severos.

### **7.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO**

Previo inicio al presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética, el protocolo cumplió con el reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la salud y con las buenas prácticas clínicas.

Se llevó a cabo bajo las disposiciones que determina la NOM-0177-SSA1-1998

La Unidad Clínica emitió un informe clínico satisfactorio de la ejecución del estudio con apego al diseño y cumplimiento del objetivo: Etapa clínica para obtener muestras de plasma que permitan determinar la biodisponibilidad de Sibutramina en las formulaciones de IFA Certez<sup>®</sup> de Investigación Farmacéutica en voluntarios sanos tratados con dosis única de 15 mg y comparados con los datos de biodisponibilidad de Raductil<sup>®</sup> de Abbott Laboratorios de México, misma dosis y establecer la bioequivalencia o no bioequivalencia según parámetros farmacocinéticas de Cmax y ABC.

### **8.- ETAPA ANALITICA**



## **8.1 Método analítico**

La concentración del metabolito 2: N, N-di-dimetil sibutramina en las muestras de plasma se determinó por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) acoplado a espectrometría de masas con detección ultravioleta usando el método previamente descrito por Galmier MJ y cols, 1998.

## **8.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO:**

### **8.2.1 Selectividad**

Con el fin de evaluar el método contra posibles interferencias en los tiempos de retención del N- didesmetil Sibutramina, se determinó la selectividad del método analizando muestras blanco de plasma y muestras de plasma cargadas con fármacos de uso común.

### **8.2.2 Linealidad del método**

La linealidad del método analítico se determinó a partir del coeficiente de correlación ( $r$ ) obtenido del ajuste de la curva de calibración por medio de una regresión lineal por mínimos cuadrados. El valor de " $r$ " requerido para cada curva de calibración fue de 0.99 o mayor. Se evaluó la linealidad tratando las áreas de N-di-desmetil Sibutramina de las muestras estándar de la curva de calibración como desconocidos e introduciéndolos en la ecuación de la regresión lineal por medio de mínimos cuadrados para obtener los valores de "concentración recuperada".

### **8.2.3 Precisión y exactitud del método.**

Se evalúa la precisión del método determinando la repetibilidad (precisión intradía). La reproducibilidad intralaboratorio (precisión intermedia); entre 2 o más analistas, analizando tres concentraciones conocidas de N-di-desmetil Sibutramina, diferentes a las concentraciones de las muestras estándar de la curva de calibración, pero incluidas dentro del rango de la misma, las concentraciones empleadas fueron de 1, 7 y 12 ng/ml. En el caso de la repetibilidad del método analítico, los niveles anteriores se analizaron por quintuplicado en un mismo día; mientras que para evaluar la reproducibilidad se analizaron por duplicado durante tres días por el analista 1 y en dos eventos por el analista 2. Comparando la reproducibilidad entre analistas con los dos primeros días de reproducibilidad del analista 1 con los dos eventos del analista 2 o los analistas que fuesen.

La precisión se determinó con el coeficiente de variación de las concentraciones recuperadas y la exactitud se definió como la desviación estándar absoluta (Desv. abs. %) del valor promedio de las determinaciones en cada nivel de concentración (tanto para los datos de repetibilidad como de reproducibilidad) con respecto al valor nominal (concentración adicionada).

La precisión y la exactitud se evaluaron empleando las áreas de las muestras control e introduciéndolas en una ecuación derivada por regresión lineal por mínimos cuadrados para obtener los valores de "concentración recuperada".

#### **8.2.4 Límite de cuantificación**

La sensibilidad del método se determinó como la concentración mínima cuantificable (CMC) ó límite de cuantificación (LC). El LC fue la concentración más baja del rango de trabajo cuyo valor promedio cae dentro del  $\pm 20\%$  del valor nominal (concentración adicionada) con un coeficiente de variación no mayor al 20%.

### **8.2.5 Recobro**

El recobro se consideró como el porcentaje de N-di-desmetil Sibutramina recuperado, comparando las respuestas cromatográficas de la muestra en la matriz biológica con respecto a la muestra en el disolvente.

El recobro se determinó a las concentraciones de 1, 7 y 12 ng/mL.

### **8.2.6 Estabilidad**

La prueba de estabilidad tiene como función determinar las condiciones de temperatura y tiempo, en las que el analito permanece estable en la matriz biológica durante su manejo, almacenamiento y procesamiento, evaluando la respuesta (concentración) del compuesto por analizar en la matriz biológica.

Se evaluó la estabilidad a tres niveles de concentración en plasma por duplicado (ng/mL) bajo condiciones de almacenamiento, a temperatura ambiente, ciclos de congelación-descongelación y en el automuestreador.

### **8.2.7 Estabilidad a temperatura ambiente**

Se determinó la estabilidad de N-di-desmetil Sibutramina en plasma en muestras almacenadas a temperatura ambiente, durante los períodos de 4 y 7 horas.

### **8.2.8 Estabilidad en ciclos de congelación y descongelación.**

Se obtuvo la estabilidad de N-di-desmetil Sibutramina en muestras control en plasma, sometidas al menos por 3 ciclos de congelación y descongelación.

### **8.2.9 Estabilidad en el automuestreador**

Las muestras se sometieron al procedimiento de extracción y se colocaron dentro del automuestreador, se inyectaron al sistema cromatográfico a los tiempos de 4 y 16 horas. Los criterios de aceptación indican que los resultados deben cumplir con el límite de  $\pm 15 \%$  del valor nominal de concentración y un Coeficiente de Variación no mayor de  $15 \%$ .

### **8.3 DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS DE MUESTRA:**

Para cada voluntario, se analizaron las muestras de los dos periodos en la misma corrida colocando las muestras de un tiempo de muestreo en posiciones adyacentes en el inyector, con el fin de minimizar el efecto de la variabilidad entre corridas analíticas en las comparaciones de la Biodisponibilidad.

Las muestras estándar de la curva de calibración y las muestras de los voluntarios se analizaron individualmente, mientras que se analizaron al menos dos series de muestras control por día de corrida analítica por cada voluntario analizado. Para determinar las áreas de los picos de N-di-desmetil Sibutramina se utilizó el programa computacional Workstation de Varian.

El área de los picos de los cromatogramas de N-di-desmetil Sibutramina y del estándar interno (Venlafaxina) con respecto a las concentraciones de los estándares (x) se ajustó por medio de un análisis de regresión lineal por la ecuación ponderada por peso  $1/x$ .

Las áreas de los picos de las muestras del estudio fueron convertidas a concentraciones y éstas fueron utilizadas en el cálculo de parámetros estadísticos.

### **8.4 ANALISIS FARMACOCINÉTICO**

Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron sin ajustar los datos a un modelo compartimental. La estimación de la concentración en muestras perdidas se obtuvo por interpolación cuando así fue requerido. Las concentraciones tabuladas se redondearon al último dígito dentro del intervalo de muestras, los cálculos estadísticos se realizaron con los valores sin redondear.

### **8.5 Área bajo la curva (ABC)**

El área bajo la curva desde la administración hasta el último tiempo de muestreo "t" ( $ABC_{0 \rightarrow t}$ ) se determinó por el método de los trapezoides.

El área bajo la curva desde el último tiempo de muestreo "t" hasta infinito ( $ABC_{t-\infty}$ ) se calculó dividiendo la concentración obtenida en el último tiempo de muestreo "t" y la constante de eliminación ( $k_e$ ).

El área bajo la curva desde el tiempo de administración hasta infinito ( $ABC_{t-\infty}$ ) se calculó sumando el ( $ABC_{0-t}$ ) y ( $ABC_{t-\infty}$ )

### **8.6 Concentración máxima (Cmax)**

La concentración plasmática máxima (Cmax) se estableció como la concentración más alta observada dentro del intervalo de muestreo para cada sujeto.

### **8.7 Tiempo máximo (Tmax)**

Se reportó como el tiempo en el cual se observó la concentración máxima.

### **8.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Todos los cálculos estadísticos se hicieron con el paquete computacional WinNonlin™ versión 5.0

Estadística descriptiva:

Se tabularon las concentraciones de todos los voluntarios por tiempo de muestreo, indicando tratamiento, población (N), media aritmética (X), desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (CV).

Se calculó y tabuló la diferencia del producto de referencia menos el producto de prueba, el cociente del producto de prueba con relación al de referencia y el cociente del logaritmo del producto de prueba con relación al de referencia, de los valores de Cmax y ABC.

### **8.9 Análisis de Varianza (ANADEVA)**

El ANADEVA se realizó empleando el paquete computación WinNonlin™ versión 5.0, para ello se utilizaron los datos logarítmicos de Cmax, ABC y Tmax.

Las fuentes de variación evaluadas fueron tratamiento, secuencia, periodo y variación intrasujeto.

Los resultados de ANADEVA, se tabularon indicando las fuentes de variación, grados de libertad, suma de cuadrados, media de cuadrados, valor de F y probabilidad considerando un error tipo 1 ( $\alpha$ ) de 0.05.

### **8.10 Intervalos de Confianza (IC)**

Se determinaron los intervalos de confianza para ABC, Cmax y Tmax por medio del paquete computación WinNonlin™ versión 5.0. Los resultados se presentan en una tabla donde se muestran los intervalos de confianza clásico, de Westlake, prueba de Shuirmann, Prueba de Anderson-Hauck y poder de la prueba.

## **9.- RESULTADOS**

### **9.1 ETAPA CLINICA**

### 9.1.1 Descripción de la población y tratamiento.

Se incluyeron a 30 sujetos, los datos demográficos y el tratamiento asignado de manera aleatoria, se describen en el cuadro I. Todos pertenecieron al sexo masculino, se estudiaron 15 sujetos con el esquema A y 15 con el esquema B.

Todos cumplieron con los requisitos de ingreso al estudio como edad, talla, peso e índice de masa corporal.

**Cuadro I. Datos demográficos y tratamiento asignado.**

CASO	EDAD	TALLA	PESO	IMC	ESCOLARIDAD	ESQUEMA
1	21	168	79	27.99	14	B – A
2	18	168	60	21.26	13	A – B
3	25	177	73	23.30	17	A – B
4	21	171	68	23.26	16	B – A
5	23	174	66	21.80	17	B – A
6	23	172	68	22.99	15	A – B
7	21	177	65	20.75	15	A – B
8	23	164	60	22.31	17	B – A
9	30	183	84	25.08	15	A – B
10	23	168	58	20.90	17	B – A
11	24	174	65	21.47	17	B – A
12	21	167	72	25.82	12	A – B
13	24	178	83	26.20	14	B – A
14	23	166	68	24.68	14	A – B
15	23	183	73	21.80	12	A – B
16	20	164	67	24.91	14	B – A
17	21	163	73	27.48	14	A – B
18	19	168	59	20.90	12	B – A
19	20	162	56	21.34	12	B – A
20	21	168	69	24.45	12	A – B
21	22	170	62	21.45	15	B – A
22	19	168	77	27.28	11	A – B
23	20	171	74	25.31	10	A – B
24	25	169	67	23.46	17	B – A
25	20	168	64	22.68	17	B – A
26	27	171	66	22.57	17	A – B
27	23	170	70	24.22	17	A – B
28	25	168	67	21.34	15	A – B
28	27	171	66	25.31	14	B – A
30	26	169	70	24.45	17	B – A
Med.	15.5	22.6	177.33	68.3	23.55	14.63
d. e.	8.80	2.73	5.18	6.83	2.12	2.14
e.e.m	.49	0.94	1.19	0.35	0.30	

### 9.1.2 Desviaciones.

### **9.1.3 Criterios de inclusión.**

No se cometieron desviaciones en los criterios clínicos de inclusión o por resultados del laboratorio clínico.

### **9.1.2.2 Tiempos de muestreo.**

Todas las muestras de sangre se tomaron, en los tiempos definidos sin desviación.

### **9.1.2.3 Condiciones de las muestras.**

Las muestras de sangre se procesaron conforme al procedimiento autorizado. Se conservaron en congelación a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta su traslado, 7 días después de concluida la etapa de toma de muestras. El traslado se realizó en un contenedor con hielo seco. La recepción de las muestras en la unidad analítica se hizo sin observaciones por desviaciones.

### **9.1.3 Eventos adversos.**

La unidad clínica no reportó ningún caso de evento adverso, ni leve ni moderado.

## **9.2 ETAPA ANALITICA**



### 9.2.1 Selectividad

No se encontraron interferencias de componentes endógenos del plasma y fármacos de posible coadministración al analizar muestras de plasma blanco y con sibutramina, el tiempo de retención fue de 0.72 minutos.

En la figura 1 se presentan los cromatogramas obtenidos al analizar muestras blanco de plasma, muestras de plasma adicionadas con n-di-desmetil sibutramina y una muestra proveniente de un voluntario posterior a la administración de N-di-desmetil Sibutramina. Por lo que se demuestra que el método es selectivo.

**Figura 1 Cromatogramas obtenidos al analizar muestras blanco de plasma.**

Fármaco	Concentración (ng/mL)	Tiempo de retención	Área
N-di-desmetil Sibutramina	7.266	7.2	3.346e7
A. Acetilsalicílico	70	N/A	N/A
Diclofenaco	70	N/A	N/A
Ketoconazol	70	N/A	N/A
Naproxeno	70	N/A	N/A
Omeprazol	70	N/A	N/A
Heparina	50UI	N/A	N/A

### 9.2.2 Linealidad del Método

Se determinó a partir del coeficiente de correlación (r) obtenido del ajuste de la curva de calibración por medio de una regresión lineal por mínimos cuadrados. El valor de “r” requerido para cada curva de calibración fue de 0.99 o mayor. Se evaluó la linealidad tratando las áreas de N-di-desmetil Sibutramina de la muestra estándar de la curva de calibración como desconocidos e introduciéndolos en la ecuación de la regresión lineal, por medio de mínimos cuadrados para obtener los valores de “concentración recuperada”

En el cuadro II se muestran los resultados de la respuesta cromatográfica obtenida para cada concentración adicionada.

El método fue lineal en el rango de concentraciones de 0.2 a 15 ng/mL; todos los valores de “r” obtenidos fueron de 0.99 o mayores. El valor promedio para la pendiente (m) fue de 1.012, para la ordenada al origen (b) fue de - 4.051.

El cuadro II muestra los resultados de la linealidad del método para la cuantificación de N-di-desmetil Sibutramina en plasma.

**Cuadro II. Linealidad del método analítico para cuantificar N-di-desmetil Sibutramina.**

Respuesta cromatográfica ABC				
Concentración (ng/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio
0.2	3.098	2.705	3.965	3.26
0.4	6.812		7.328	7.07
0.8	13.257	12.037	16.823	14.04
1.5		21.919	25.559	23.74
3	43.102	40.317	52.569	45.33
4.5			78.551	78.55
6	83.470	88.554	117.558	96.53
7.5	119.971	113.658	127.234	120.29
10	167.409	135.105		151.26
15	225.701	190.711	289.998	235.47
M	15.475	0.830	1.456	0.819
B	-0.130	5.492	-7.181	3.867
R	0.9967	0.9954	0.9977	0.9990
r <sup>2</sup>	0.993	0.991	0.995	0.998

### 9.2.3 PRECISION Y EXACTITUD DEL METODO

En el Cuadro III se presentan los resultados correspondientes a la repetibilidad del método para la cuantificación de N-di-desmetil Sibutramina, en donde el coeficiente de variación máximo es de 9.20 %, mientras que la desviación

estándar absoluta máxima es de 14.45 % y el coeficiente de variación en cada uno de los niveles de concentración fue menor de 16 %.

**Cuadro III. Repetibilidad del método para cuantificar N- di- desmetil Sibutramina analista 1**

Réplica		Cantidad Recuperada (ng/mL)	
1	1.083	8.67	11.588
2	1.105	8.798	11.455
3	0.892	7.4	12.208
4	1.035	7.148	10.887
5	1.042	8.04	11.077
Promedio	1.031	8.011	11.443
Desv Std	0.08	0.74	0.51
C.V.	8.06	9.20	4.48
Cantidad adicionada (ng/mL)	1	7.00	12.00
DEA %	3.14	14.45	4.64

En la cuadro IV se muestran los resultados del analista 1 correspondientes a la reproducibilidad del método, en donde se observa que el coeficiente de variación máximo es de 13.27 %, mientras que la desviación absoluta máxima es de 9.27 %

**Cuadro IV. Reproducibilidad del método para cuantificar N-di-desmetil Sibutramina analista 1**

Día	Muestra	Concentración (ng/mL)		
1	1	0.892	7.400	12.208
	2	1.035	7.148	10.887
2	1	1.229	8.202	9.704
	2	0.947	6.866	10.804
3	1	1.222	7.668	12.168
	2	1.016	8.611	12.161
Promedio		1.06	7.65	11.32
Desv Std		0.14	0.66	1.03
C.V.		13.27	8.59	9.08
Cantidad adicionada (ng/mL)		1.00	7.00	12.00
DEA%		5.68	9.27	5.65

## 9.2.4 Sensibilidad del método

## 9.2.5 Límite de cuantificación

La sensibilidad del método se determinó como la concentración mínima cuantificable (CMC) ó límite de cuantificación (LC). El LC fue la concentración más baja del rango de trabajo cuyo valor promedio cae dentro del  $\pm 20\%$  del valor nominal (concentración adicionada) con un coeficiente de variación no mayor al 20%.

El valor obtenido para N-di-desmetil sibutramina fue 0.2 ng/ml. Como se muestra en el cuadro V, para réplicas de inyecciones el coeficiente de variación fue de 0.71 % y la exactitud (DEA) fue de 0.10 %.

**Cuadro V. Límite de cuantificación de N-di-desmetil Sibutramina en plasma**

Muestra	Valor Calculado con Extracción (método)	Valor calculado sin Extracción (sistema)
1	1.86e-01	1.95e-01
2	1.88e-01	1.89e-01
3	1.96e-01	1.91e-01
4	2.29e-01	2.10e-01
5	2.02e-01	2.15e-01
Promedio	0.2002	0.2000
Desv Estándar	0.017	0.012
CV	8.654	5.874

Muestra	CV ENTRE SISTEMA Y METODO
Sistema	0.2000
Método	0.2002
Promedio	0.2001
Desv Estándar	0.000
CV	0.071
DEA %	0.100

### 9.2.5 Recobro

El recobro se consideró como el porcentaje de N-di-desmetil Sibutramina recuperado, comparando las respuestas cromatográficas de la muestra en la matriz biológica con respecto a la muestra en el disolvente.

El recobro se determinó a las concentraciones de 1, 7 y 12 ng/mL, los resultados se presentan en el cuadro VI.

**Cuadro VI. Cálculo del recobro de N-di-desmetil Sibutramina en plasma humano**

Muestras Control	Respuesta cromatográfica con Extracción (método)	Respuesta cromatográfica sin Extracción (sistema)	% Recobro
Bajo 1 ng/mL	13.933	16.062	86.745
	16.137	19.403	83.168
	16.245	17.818	91.172
Promedio	<b>15.438</b>	<b>17.761</b>	<b>86.923</b>
Medio 7 ng/mL	114.267	116.364	98.198
	110.381	115.900	95.238
	124.133	155.427	79.866
Promedio	<b>116.260</b>	<b>129.230</b>	<b>89.964</b>
Alto 12 ng/mL	170.955	190.993	89.509
	188.392	189.094	99.629
	168.026	188.360	89.205
Promedio	<b>175.791</b>	<b>189.482</b>	<b>92.774</b>
Promedio final			<b>89.887</b>

## 9.2.6 Estabilidad

Se evaluó la estabilidad a tres niveles de concentración en plasma por duplicado (ng/mL) bajo condiciones de almacenamiento, a temperatura ambiente, ciclos de congelación-descongelación y en el automuestreador.

Estabilidad bajo condiciones de almacenamiento (-70 a -60 °C)

Se documentó la estabilidad del analito en plasma bajo condiciones de almacenamiento en el rango de temperatura de -70 a -60 °C. El cuadro VII muestra los resultados de las concentraciones recuperadas para N-Di-Desmetil Sibutramina (ng/mL). Los valores obtenidos cumplen con el límite de  $\pm 15\%$  del valor nominal de concentración y un Coeficiente de Variación no mayor de 15%, tal como está establecido en los criterios de aceptación, por lo que se concluyó que N-di-desmetil Sibutramina es estable en un rango de temperatura de -70 a -60 °C por lo menos hasta 20 días.

*Cuadro VII. Estabilidad bajo condiciones de almacenamiento N- di-desmetil Sibutramina – 70°C*

Tiempo (días)	Réplica	Bajo (1 ng/mL)	Medio (7 ng/mL)	Alto (12ng/mL)
0	1	1.035	7.148	10.887
	2	1.042	8.04	11.077
	Promedio	<b>1.039</b>	<b>7.594</b>	<b>10.982</b>
	Desv. Estándar	<b>0.005</b>	<b>0.631</b>	<b>0.134</b>
	CV	<b>0.477</b>	<b>8.306</b>	<b>1.223</b>
20	1	0.850	8.057	10.545
	2	0.965	7.288	10.299
	Promedio	<b>0.908</b>	<b>7.673</b>	<b>10.422</b>
	Desv. Estándar	<b>0.081</b>	<b>0.544</b>	<b>0.174</b>
	CV	<b>8.961</b>	<b>7.087</b>	<b>1.669</b>
	DEA %	<b>12.614</b>	<b>1.034</b>	<b>5.099</b>

### 9.2.7 Estabilidad a temperatura ambiente

Se determinó la estabilidad de N-di-desmetil Sibutramina en plasma de muestras almacenadas a temperatura ambiente, durante los períodos de 4 y 7 horas. En el cuadro VIII se observan los resultados obtenidos.

Los valores obtenidos cumplen con el límite de  $\pm 15\%$  del valor nominal de concentración y un Coeficiente de Variación no mayor de 15%, tal como está establecido en los criterios de aceptación, por lo que se concluyó que N-di-desmetil- Sibutramina es estable a temperatura ambiente hasta por 7 horas.

**Cuadro VIII. Estabilidad de N-di-desmetil Sibutramina a temperatura ambiente**

Tiempo (horas)	Réplica	Bajo (1 ng/mL)	Medio (7 ng/mL)	Alto (12ng/mL)
0	1	0.892	7.4	12.208
	2	1.035	7.148	10.887
	Promedio	0.964	7.274	11.548
	Desv. Estándar	0.101	0.178	0.934
	CV	10.495	2.450	8.089
4	1	0.922	6.288	10.937
	2	0.812	6.197	9.664
	Promedio	0.867	6.243	10.301
	Desv. Estándar	0.078	0.064	0.900
	CV	8.971	1.031	8.739
	DEA %	10.016	14.181	10.799
7	1	1.103	6.142	10.637
	2	1.001	7.337	12.937
	Promedio	1.052	6.740	11.787
	Desv. Estándar	0.072	0.845	1.626
	CV	6.856	12.538	13.798
	DEA %	9.185	7.348	2.074

### 9.2.8 Estabilidad en ciclos de congelación y descongelación.

Se obtuvo la estabilidad de N-di-desmetil Sibutramina en muestras control en plasma, sometidas al menos por 3 ciclos de congelación y descongelación. En el cuadro IX se muestran los valores de concentración recuperada en cada uno de los ciclos. Los valores obtenidos cumplen con el límite de  $\pm 15\%$  del valor nominal de concentración y un Coeficiente de Variación no mayor de 15% tal como está establecido en los criterios de aceptación, por lo que se concluyó que el analito es estable hasta por 3 ciclos de congelación y descongelación.

**Cuadro IX. Estabilidad de N- di- desmetil Sibutramina en ciclos de congelación – descongelación**

Tiempo (horas)	Réplica	Bajo (1 ng/mL)	Medio (7 ng/mL)	Alto (12ng/mL)
0	1	1.035	7.148	10.887
	2	1.042	8.04	11.077
	Promedio	1.039	7.594	10.982
	Desv. Estándar	0.005	0.631	0.134
	CV	0.477	8.306	1.223
1	1	1.162	8.571	12.67
	2	1.014	8.463	12.302
	Promedio	1.088	8.517	12.486
	Desv. Estándar	0.105	0.076	0.260
	CV	9.619	0.897	2.084
	DEA %	4.766	12.154	13.695
2	1	0.977	6.852	11.552
	2	0.936	7.601	10.736
	Promedio	0.957	7.227	11.144
	Desv. Estándar	0.029	0.530	0.577
	CV	3.031	7.329	5.178
	DEA %	7.896	4.839	1.475
3	1	0.944	6.753	13.181
	2	1.137	6.422	11.092
	Promedio	1.041	6.588	12.137
	Desv. Estándar	0.136	0.234	1.477
	CV	13.116	3.553	12.171
	DEA %	0.193	13.254	10.513



### 9.2.9 Estabilidad en el automuestreador

Las muestras se sometieron al procedimiento de extracción y se colocaron dentro del automuestreador, se inyectaron al sistema cromatográfico a los tiempos de 4 y 16 horas. Los criterios de aceptación indican que los resultados deben cumplir con el límite de  $\pm 15\%$  del valor nominal de concentración y un Coeficiente de Variación no mayor de  $15\%$ , en el cuadro X se muestran los resultados obtenidos en la estabilidad en automuestreador; por lo que se concluye que el analito es estable en el automuestreador al menos por 16 horas.

**Cuadro X. Estabilidad de N-di-desmetil Sibutramina en el automuestreador**

Tiempo (horas)	Réplica	Bajo (1 ng/mL)	Medio (7 ng/mL)	Alto (12ng/mL)
0	1	1.222	7.668	12.168
	2	1.016	8.611	12.161
	Promedio	1.119	8.140	12.165
	Desv. Estándar	0.146	0.667	0.005
	CV	13.017	8.192	0.041
4	1	1.259	9.187	12.587
	2	1.295	8.852	13.924
	Promedio	1.277	9.020	13.756
	Desv. Estándar	0.025	0.237	0.238
	CV	1.993	2.626	1.732
	DEA %	14.120	10.811	13.079
16	1	1.16	7.946	11.444
	2	1.153	7.447	11.279
	Promedio	1.157	7.697	11.362
	Desv. Estándar	0.005	0.353	0.117
	CV	0.428	4.585	1.027
	DEA %	3.351	5.443	6.601

### 9.3 DATOS FARMACOCINETICOS

Los perfiles de concentración plasmática respecto al tiempo mostraron comportamientos similares y los parámetros farmacocinéticos obtenidos para el metabolito 2: N, N-di-dimetil sibutramina se muestran en el cuadro XI.

**Cuadro XI. Parámetros Farmacocinéticos para Sibutramina.**

	Cmax (ng/mL)		ABCINF_obs (hr*ng/mL)		Tmax (hr)	
	Forma		Forma		Forma	
Vol	P	R	P	R	P	R
Media	14.610	15.344	250.320	256.610	3.933	4.400
SD	5.171	5.276	59.630	65.845	2.333	2.313
CV%	35.4	34.4	23.8	25.7	59.3	52.6
Media Geo	13.868	14.548	243.629	249.718	3.429	3.873

Para determinar la existencia o no de la Bioequivalencia entre ambos medicamentos, se realizó la transformación logarítmica de los datos y se analizaron por medio del paquete estadístico WinNonlin.<sup>TM</sup>

Los intervalos de confianza propuestos por la FDA para datos semi logarítmicos en la determinación de la Bioequivalencia de dos productos son del 80 al 125 %. Los intervalos de confianza clásicos y de Westlake obtenidos para Cmax, ABCall y ABCINF\_obs para N-di-desmetil Sibutramina se muestran en el cuadro XII.

**Cuadro XII. Análisis estadístico de los parámetros Sibutramina.**

Dependiente	Unidades	Radio [%Ref]	CI_90_ Bajo	CI_90_ Alto	WL_90_ Bajo	WL_90_ Alto	AHpval	Poder
Log10(Cmax)	ng/MI	95.32	88.99	102.11	90.38	109.62	0.0001	0.9997
Log10(ABCall)	hr*ng/MI	99.13	94.63	103.84	95.19	104.81	0.0000	1.0000
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/MI	97.56	93.07	102.27	94.03	105.97	0.0000	1.0000

Los valores de Cmax, ABCall y ABCINF\_obs obtenidos para N-di-desmetil Sibutramina se encuentran dentro del rango establecido para bioequivalencia de 80% a 125%.

En el cuadro XIII se muestra un resumen de los resultados de los medicamentos evaluados de prueba y referencia.

**Cuadro XIII. Resumen de medicamentos evaluados.**

	M* Prueba IFA Certez <sup>®</sup>	M* Referencia Raductil <sup>®</sup>
Uniformidad de dosis	X=100.8 % CV = 2.8%	X=103.1% CV= 1.3%
Disolución	102.7 %	110.7 %
Valoración	X= 104.0%	100.4%

M\*=medicamento

#### 9.4 ANALISIS ESTADISTICO

Todos los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se realizaron en el software WinNonlin versión 5.0.1 A través del cociente de los valores obtenidos con el tratamiento B/A para cada sujeto, así como los intervalos de confianza correspondientes, derivados del método clásico y de Westlake, el valor de probabilidad de Anderson Hauck y poder de la prueba.

## ANALISIS ESTADISTICO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.

Se calcularon los parámetros de ABCinf\_obs (hr\*ng/mL) , Cmax y Tmax y los resultados se presentan a continuación.

Vol	Cmax (ng/mL) Forma		ABCinf_obs (hr*ng/mL) Forma		Tmax (hr) Forma	
	P	R	P	R	P	R
1	12.89	12.00	332.09	300.22	2.00	4.00
2	14.53	14.79	245.13	221.81	3.00	2.00
3	14.13	15.97	224.58	287.82	2.00	4.00
4	12.66	11.36	300.11	282.84	8.00	8.00
5	10.93	11.28	231.08	233.05	10.00	10.00
6	10.46	14.18	381.06	240.22	3.00	4.00
7	11.20	13.39	208.20	210.30	10.00	10.00
8	19.07	12.81	220.37	214.45	3.00	3.00
9	7.88	7.96	161.33	174.57	6.00	5.00
10	22.36	21.98	254.41	303.62	2.00	2.00
11	8.85	8.46	168.95	182.04	2.00	5.00
12	12.07	14.41	238.54	267.37	3.00	5.00
13	13.27	23.61	223.33	259.69	4.00	2.00
14	30.59	29.52	251.17	261.67	2.00	2.00
15	10.94	11.50	257.38	238.04	2.00	3.00
16	18.76	24.57	289.73	252.24	4.00	2.00
17	7.42	8.50	174.96	178.28	2.00	5.00
18	12.22	13.29	158.80	219.40	3.00	3.00
19	11.27	12.09	213.08	204.37	3.00	4.00
20	19.92	11.09	172.38	168.10	7.00	7.00
21	15.98	21.89	252.21	286.22	4.00	4.00
22	12.63	13.59	228.29	240.07	2.00	6.00
23	13.49	15.41	228.18	247.08	5.00	5.00
24	19.58	15.05	300.60	293.21	5.00	2.00
25	14.47	13.20	225.40	226.41	3.00	4.00
26	16.20	10.95	239.72	222.65	3.00	2.00
27	16.81	16.24	293.77	297.90	7.00	7.00
28	27.25	21.99	355.13	502.05	2.00	3.00
29	14.55	21.11	366.74	374.40	3.0	2.00
30	12.89	18.13	312.89	308.11	3.00	7.00
Promedio	14.610	15.344	250.320	256.610	3.933	4.400
SD	5.171	5.276	59.630	65.845	2.333	2.313
CV%	35.4	34.4	23.8	25.7	59.3	52.6
Media geométrica	13.868	14.548	243.629	249.718	3.429	3.873

## ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINETICOS.

Se realizó prueba de hipótesis a cada uno de los parámetros farmacocinéticos, prueba de contrastes, determinación de medias de mínimos cuadrados y análisis de varianza para determinar la influencia de la secuencia en la administración de los dos productos entre los voluntarios, los resultados obtenidos se presentan en los cuadros siguientes.

**Cuadro XIV. Prueba de hipótesis.**

Dependiente	Unidades	Hipótesis	No_ DF	Denom_D F	F estad	Valor de P
Log10(Cmax)	ng/mL	Int	1	28.0	2228.94	0.0000
Log10(Cmax)	ng/mL	Sec	1	28.0	0.52	0.4789
Log10(Cmax)	ng/mL	Forma	1	28.0	1.41	0.2458
Log10(Cmax)	ng/mL	Periodo	1	28.0	0.56	0.4618
Log10(ABCCall)	hr*ng/mL	Int	1	28.0	17652.35	0.0000
Log10(ABCCall)	hr*ng/mL	Sec	1	28.0	0.25	0.6178
Log10(ABCCall)	hr*ng/mL	Forma	1	28.0	0.10	0.7505
Log10(ABCCall)	hr*ng/mL	Periodo	1	28.0	0.03	0.8659
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Int	1	28.0	18138.14	0.0000
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Sec	1	28.0	0.39	0.5389
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Forma	1	28.0	0.79	0.3807
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Periodo	1	28.0	0.00	0.9822

La prueba de contraste realizada permitió observar que no hay influencia de las formulaciones bajo estudio, como se observa en la tabla siguiente

**Cuadro XV. Prueba de contrastes**

Dependiente	Unidades	Effect nivel	Estimado	Error estandar	Denom_DF	T stat	P value	I Conf	T critical	Lower_CI	Upper_CI
Log10(Cmax)	ng/mL	<b>Sec PR</b>	<b>0.0807</b>	<b>0.1124</b>	<b>28.0</b>	<b>0.72</b>	<b>0.4789</b>	<b>95</b>	<b>2.048</b>	<b>0.1496</b>	<b>0.3109</b>
Log10(ABCCall)	hr*ng/mL	<b>Sec PR</b>	0.0411	0.0815	<b>28.0</b>	<b>0.50</b>	<b>0.6178</b>	<b>95</b>	<b>2.048</b>	<b>0.2081</b>	<b>0.1258</b>
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	<b>Sec PR</b>	<b>0.0509</b>	<b>0.0818</b>	<b>28.0</b>	<b>0.62</b>	<b>0.5389</b>	<b>95</b>	<b>2.048</b>	<b>0.2184</b>	<b>0.1167</b>

**Cuadro XVI. Medias de mínimos cuadrados**

Dependiente	Unidades	Efecto	Nivel	Estimado	Error estandar	Denom_DF	T_stat	P Valor	I: Conf	T critica	Lower CI	IC Alto
Log10(Cmax)	ng/mL	Forma	P	2.6296	0.0597	35.1	44.03	0.0000	90	1.689	2.5287	2.7305
Log10(Cmax)	ng/mL	Forma	R	2.6775	0.0597	35.1	44.83	0.0000	90	1.689	2.5766	2.7784
Log10(ABCCall)	hr*ng/mL	Forma	P	5.4109	0.0430	34.2	125.88	0.0000	90	1.691	5.3382	5.4836
Log10(ABCCall)	hr*ng/mL	Forma	R	5.4197	0.0430	34.2	126.08	0.0000	90	1.691	5.3470	5.49.24
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Forma	P	5.4956	0.0432	34.3	127.27	0.0000	90	1.690	5.4226	5.5686
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Forma	R	5.5203	0.04.32	34.3	127.84	0.0000	90	1.690	5.4473	5.5933

**ANALISIS DE VARIANZA.-** Se realizó ocupando el paquete computacional Win Nonlin. Utilizando los datos logarítmicos de Cmax, ABC y Tmax. Las fuentes de variación evaluadas fueron: tratamiento, secuencia, periodo y variación intrasujeto. Los resultados de ANADEVIA se tabularon indicando las fuentes de variación, grados de libertad, suma de cuadrados, media de cuadrados, valor de F y probabilidad considerando un error tipo 1( $\alpha$ ) de 0.05.

En todos los parámetros farmacocinéticos, se observó, que no hubo efecto significativo en el periodo y secuencia, tal y como lo señala la NOM-177-SSA1-1998 ratificada en (DOF 1999). Cuadro XVII.

**Cuadro XVII. ANALISIS DE VARIANZA**

<b>Dependiente</b>	<b>Unidades</b>	<b>Parametros</b>	<b>Estimado</b>
Log10(Cmax)	ng/MI	Var(Sec*Vol)	0.082528
Log10(Cmax)	ng/MI	Var(Residual)	0.024482
Log10(Cmax)	ng/mL	Intersujeto CV	0.293307
Log10(Cmax)	ng/MI	Intrasujeto CV	0.157430
Log10(ABCall)	hr*ng/MI	Var(Sec*Vol)	0.044243
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Var(Residual)	0.011190
Log10(ABCall)	hr*ng/MI	Intersujeto CV	0.212689
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Intrasujeto CV	0.106081
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Var(Sec*Vol)	0.044415
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Var(Residual)	0.011526
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Intersujeto CV	0.213111
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Intrasujeto CV	0.107668

**Cuadro XVIII. DIAGNOSTICO DE ANOVA**

<b>Dependiente</b>	<b>Unidades</b>	<b>Diagnostico</b>	<b>Valor</b>
Log10(Cmax)	ng/mL	Total observaciones	60
Log10(Cmax)	ng/mL	Observaciones usadas	60
Log10(Cmax)	ng/mL	Obs. perdidas Model Terms	0
Log10(Cmax)	ng/mL	SS residual	0.685498
Log10(Cmax)	ng/mL	Df residual	28
Log10(Cmax)	ng/mL	Varianza residual	0.024482
Log10(Cmax)	ng/mL	Convergencia	Achieved
Log10(Cmax)	ng/mL	REML log(likelihood)	-4.238819
Log10(Cmax)	ng/mL	-2 * REML log(likelihood)	8.477639
Log10(Cmax)	ng/mL	Criterios de Información Akaike's	20.477639
Log10(Cmax)	ng/mL	Schwarz's Criterio Bayesiano	32.629749
Log10(Cmax)	ng/mL	Hessian eigenvalues #1	23774.866852
Log10(Cmax)	ng/mL	Hessian eigenvalues #2	1531.481918
Log10(ABCall)	hr*ng/m	Total Observaciones	60
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Observaciones Usadas	60
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Obs. Perdidas Model Terms	0
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Residual SS	0.313329075
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Residual df	28
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Varianza residual	0.011190324
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Convergencia	Achieved
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	REML log(likelihood)	15.71884966
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	-2 * REML log(likelihood)	-31.43769933
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Akaike's Información Criterio	-19.43769933



Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Schwarz's Criterio Bayesiano	-7.285589182
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Hessian eigenvalues #1	113283.1147
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Hessian eigenvalues #2	5562.625945
Log10(ABCall)	hr*ng/mL	Total Observaciones	60
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Observaciones Usadas	60
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Obs. Perdidas Model Terms	0
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Residual SS	0.322720417
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Residual df	28
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Varianza residual	0.011525729
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Convergencia	Achieved
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	REML log(likelihood)	15.21024254
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	-2 * REML log(likelihood)	-30.42048507
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Akaike's Información Criterio	-18.42048507
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Schwarz's Criterio Bayesiano	-6.268374928
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Hessian eigenvalues #1	106854.3943
Log10(ABCINF_obs)	hr*ng/mL	Hessian eigenvalues #2	5484.00211

## 10. DISCUSION

Los resultados de ambos fármacos en estudio mostraron una variabilidad mínima al comparar el coeficiente de variación entre el producto de prueba contra el de referencia.

El análisis de los parámetros farmacocinéticos: ABCinf\_obs, Cmax y Tmax, mostraron un coeficiente de variación de 23.8 ng/ml (medicamento de prueba) contra 25.7 ng/ml, (medicamento de referencia), cuyos resultados son muy semejantes, respecto al coeficiente de la concentración máxima 35.4 vs 34.4, se mostró una variación mínima y de 59.3 contra 52.6, lo que mostró una pequeña diferencia.

El Tiempo, (Tmax) identificado para el fármaco de prueba fue de 3.42 h, mientras que para el de referencia fue de 3.87 h (últimos valores) por lo que se observó una gran similitud.

El análisis de los intervalos de confianza identificados fueron Cmax: clásico de 88.99 - 102.11, Westlake 90.38 – 109.62. Para el ABC all: fueron en el clásico de 94.63 – 103.84, finalmente para el ABC inf-obs los intervalos fueron bajo de 97.50 y alto de 102.27, habiendo en todos los parámetros, variaciones mínimas.

De esta manera, los resultados obtenidos, acorde con los que se demuestran en los ensayos clínicos de bioequivalencia, y que se sustenta en el consenso internacional tomado con relación a los parámetros farmacocinéticos, se aplica al cociente de los datos derivados del tratamiento B entre los datos derivados del tratamiento A (B/A) y con rango de aceptación al 90 % del intervalo de confianza, para la Cmax como indicador de la velocidad de la absorción, los cuales han sido fijados de 80 a 125 % (0.8 a 1.25) para los datos transformados en forma logarítmica y de 80 a 120% (0.8 a 1.20) con datos originales. Aunque en condiciones especiales la Cmax puede cambiar sus valores debido a la variabilidad entre productos.

En este trabajo, los datos obtenidos para los intervalos de  $C_{max}$  y del  $ABC_{0 \rightarrow \infty}$  ajustan con dicho criterio de 80 a 120 % tanto en el intervalo clásico como en el de Westlake, por lo que los productos en estudio, se consideran bioequivalentes.

## **11. CONCLUSION**

Considerando que dos formulaciones con el mismo principio activo son bioequivalentes si se demuestra que son comparables en la velocidad y en la magnitud de la absorción, cuando se administran en condiciones experimentales en las cuales, los sujetos reciben la misma dosis bajo condiciones estrictas y similares, concluimos que con base en los resultados de cantidad y velocidad de absorción  $C_{max}$  y  $ABC$ , El producto genérico de prueba IFA Certez® cápsulas de 15 mg fue bioequivalente con el producto de referencia en presentación de cápsulas de 15 mg Raductil®

## **12. CONSIDERACIONES**

A pesar de la globalización, cuya esperanza es la equidad en diversos ámbitos de la vida, la economía mundial se ve impactada por los manejos inadecuados de las finanzas en prácticamente toda la actividad humana en donde se incluye: la industria automotriz, el sistema hipotecario estadounidense, en México, el otorgamiento excesivo de créditos y la falta de pago de los mismos con el deterioro consecuente de las bolsas mundiales de valores.

El ámbito de la salud se incluye en esta afectación global, en donde los más pobres ven enormemente disminuida su capacidad de adquisición de fármacos que con otras medidas coadyuven a recuperar su salud.

Una solución parcial resulta ser la fabricación de productos genéricos intercambiables que cuentan con el mismo fármaco o sustancia activa, forma farmacéutica, igual concentración y potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones de la farmacopea iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, han comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento o producto de referencia, que alcanzan costos accesibles y garantizan su eficacia clínica.

El surgimiento de múltiples laboratorios que manufacturan fármacos intercambiables, obliga a las autoridades a poner en acción los organismos reguladores, que garantizan la producción de medicamentos genéricos intercambiables, asegurando su calidad y eficacia, en México, la Secretaría de Salud, bajo su norma oficial (NOM-SSA1-1988) y organismos afines como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (CoFePRIS), la Dirección General de Medicamentos y Tecnología para la Salud y la Dirección de Evaluación de Medicamentos, establecen todos aquellos procedimientos a que deben ser sujetos los fármacos en estudio y requisitos a cumplir.

Este estudio de bioequivalencia fue realizado en la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C (CECyPE) y la etapa analítica efectuada en BIPOHADE, S.C., cumpliendo cabalmente con toda la reglamentación señalada por la Secretaría de Salud y Norma Oficial Mexicana correspondiente y órganos afines.

### 13. BIBLIOGRAFIA

1.- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. DOF; mayo 07, 1999 Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

2.- COFEPRIS. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Comisión de Autorización Sanitaria. Programa de Medicamentos Genéricos Intercambiables. [WWW.cofepris.gob.mx/pyp/gi/doctos/susceptibles.pdf](http://WWW.cofepris.gob.mx/pyp/gi/doctos/susceptibles.pdf)

3.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas edición 54, México 2008:3192-93

4.- Flores FJ, Castañeda G, Medina R. Biodisponibilidad y Bioequivalencia en los medicamentos genéricos. Editorial Asclepius XXI, 2002

5.- Martin EW, Hazards of Medication. JB Lippincout. Philadelphia. 1971

6.- Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, Sibutramina: Mecanismo de acción. Undécima edición, ed. McGraw-Hill Interamericana. México 2007:262-263, y 305

7.- Chen J, Lu W, Zhang Q, Jiang X. Determination of the active metabolite of sibutramine by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. J of Chromatography 2003:197-203

8.- Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Product. General considerations. [www.fda.gov/cder/guidance/4964/dft.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/4964/dft.htm)

9.- Ding L, Hao X, Huag X, Zahng S. Simultaneous determination of sibutramine and its N- desmethyl metabolites in human plasma by chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry Method and clinical applications Analytica Chimica Acta 2003: 241-248.

10.- Young P, Ah K, Whan P, Hyun S, Sun L. Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a New Sibutramine formulation in Healthy Mate subjects: A Randomized, open-label, two-period, comparative Crossover Study Clinical Therapeutics 2004;26:12

11.- McNely W, Goa K L. Sibutramine a review of its contribution to the management of obesity. Drugs. 1998;56:1093-1124

12.- Bray GA. Drug treatment of obesity. Endocrinology 1999;13(1):131-148

13.- Rivera G, Bocanegra A, Acosta R, Garza M, Flores G. Tratamiento de la Obesidad: Nuevas Perspectivas. Rev Mex Cienc Farmacol. 2007;38:48-56