

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA

“ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL, CÁPSULAS CON PELLETS DE RECUBRIMIENTO ENTÉRICO CONTIENENDO 20 mg DE OMEPRAZOL”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA

PRESENTA

IFB PORFIRIO DE LA CRUZ CRUZ

DIRECTORES DE TESIS

DR. GABRIEL MARCELÍN JIMÉNEZ

DR. PEDRO LÓPEZ SÁNCHEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2020.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto de investigación se efectuó con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), recursos del proyecto SIP 20180470, y además con recursos e infraestructura de Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica), tercero autorizado que cuenta con número de autorización para la unidad clínica TA-83-17 y para la unidad analítica TA-56-17.

<<Soñemos, caballeros, así quizás encontremos la verdad>>

(Kekulé, 1890, Benzol fest)

DEDICATORIA

Hoy como siempre, a mis amados padres: Esther y Pablo

<<Qué la vida pinta tan diferente cuando tú no estás>>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curva temporal de las concentraciones plasmáticas de un fármaco administrado por vía oral en dosis única.

Figura 2. Estudio de bioequivalencia en diseño paralelo.

Figura 3. Diseño cruzado 2x2 de dos secuencias, dos periodos y dos tratamientos.

Figura 4. Posibles resultados de un estudio de bioequivalencia.

Figura 5. Estructura química del omeprazol.

Figura 6. Ruta metabólica oxidativa del omeprazol por CYP450.

Figura 7. Mecanismo y cambios moleculares del omeprazol desde circulación sistémica hasta célula parietal.

Figura 8. Diseño del estudio clínico que detalla la asignación de los sujetos de investigación en cuatro periodos, cuatro tratamientos y cuatro secuencias de administración.

Figura 9. Metodología para el procesamiento de las muestras.

Figura 10. Espectrogramas de los iones precursor (a) y producto (b) de omeprazol.

Figura 10. Espectrogramas de los iones precursor (a) y producto (b) de pantoprazol.

Figura 12. Modelo lineal de concentración contra respuesta de omeprazol.

Figura 13. Cromatograma de la muestra de blanco de plasma después de la inyección de la muestra del límite superior de cuantificación.

Figura 14. Perfiles promedio de concentración plasmática vs tiempo de los medicamentos de referencia y de prueba en condición de ayuno y postprandial.

Tabla 15. Perfil promedio de concentración plasmática vs tiempo del medicamento de prueba en ayuno para las subpoblaciones de metabolizadores de omeprazol.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del omeprazol.

Tabla 2. Posología de omeprazol para patologías gástricas.

Tabla 3. Efectos adversos del omeprazol a largo plazo.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas conocidas para omeprazol.

Tabla 5. Características de los medicamentos de referencia y de prueba.

Tabla 6. Signos vitales y sus valores de normales.

Tabla 7. Dieta administrada a los sujetos de investigación.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de un estudio piloto de omeprazol (20 mg) realizado en Pharmometrica.

Tabla 9. Cronograma del tiempo de muestreo.

Tabla 10. Comparación de las propiedades fisicoquímicas de omeprazol y pantoprazol.

Tabla 11. Parámetros espectrométricos de la fuente y el analizador de masas cuadrupolar para la detección de omeprazol y pantoprazol por ionización positiva por electrospray y monitoreo de reacciones múltiples.

Tabla 12. Preparación de las soluciones de trabajo de las curvas de calibración y las muestras control.

Tabla 13. Intervalo de cuantificación y muestras control en matriz biológica.

Tabla 14. Métodos o fórmulas matemáticas para la determinación de los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Tabla 15. Valores de las pruebas de uniformidad de contenido y valoración para los medicamentos de referencia y de prueba.

Tabla 16. Datos antropométricos de los sujetos de investigación.

Tabla 17. Datos de las pruebas de laboratorio de los sujetos de investigación.

Tabla 18. Manifestaciones clínicas no deseables de los sujetos de investigación y medicamentos concomitantes de rescate.

Tabla 19. Eliminación de los sujetos de investigación del estudio clínico.

Tabla 20. Valores del factor de matriz normalizado para las muestras control baja y alta.

Tabla 21. Datos de la evaluación de interferencia iónica por fármacos concomitantes.

Tabla 22. Estabilidad de omeprazol en plasma a diferentes condiciones y tiempos.

Tabla 23. Parámetros farmacocinéticos promedios de omeprazol para la formulación de referencia y prueba para la condición de ayuno.

Tabla 24. Parámetros farmacocinéticos promedios de omeprazol para la formulación de referencia y prueba para la condición postprandial.

Tabla 25. Parámetros farmacocinéticos de las subpoblaciones de los diferentes tipos de metabolizadores de omeprazol para el medicamento de referencia en condición de ayuno.

Tabla 26. Parámetros farmacocinéticos de las subpoblaciones de los diferentes tipos de metabolizadores de omeprazol para el medicamento de prueba en condición de ayuno.

Tabla 27. Valores de p para las fuentes de variación obtenidas del ANOVA de los parámetros farmacocinéticos para la condición de ayuno.

Tabla 28. Valores de p para las fuentes de variación obtenidas del ANOVA de los parámetros farmacocinéticos para la condición postprandial.

Tabla 29. Coeficientes de variación intra e intersujeto para los parámetros farmacocinéticos para la condición de ayuno y postprandial.

Tabla 30. Residuales estudentizados para los parámetros farmacocinéticos de los sujetos atípicos en condición de ayuno.

Tabla 31. Residuales estudentizados para los parámetros farmacocinéticos de los sujetos atípicos en condición postprandial.

Tabla 32. Intervalos de confianza al 90%, valores de probabilidad de la prueba t-doble unilateral de Schuirmann y la potencia asociada a las pruebas de los parámetros farmacocinéticos para la condición de ayuno.

Tabla 33. Intervalos de confianza al 90%, valores de probabilidad de la prueba t-doble unilateral de Schuirmann y la potencia asociada a las pruebas de los parámetros farmacocinéticos para la condición postprandial.

LISTA DE ABREVIACIONES

Cuando en este trabajo se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

Abreviación	Significado
$ABC_{0-\infty}$	Área bajo la curva de cero a infinito
ABC_{0-t}	Área bajo la curva de cero a tiempo t
$ABC_{t-\infty}$	Área bajo la curva extrapolada
ANOVA	Análisis de varianza
$C_{m\acute{a}x}$	Concentración plasmática máxima
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EI	Estándar interno
ESI	Ionización por electrospray
F	Biodisponibilidad relativa
FDA	Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos de Norte América
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FMN	Factor de matriz normalizado
HEPA	Heparina de sodio
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
k'	Factor de capacidad cromatográfico
K_e	Constante de eliminación plasmática
m/z	Relación masa carga
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMZ	Omeprazol
PNT	Pantoprazol
SSA	Secretaría de Salud
t_{lag}	Tiempo de retardo
$t_{m\acute{a}x}$	Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima
TMR	Tiempo medio de residencia
UPLC-MS/MS	Cromatografía de líquidos de ultra alta resolución acoplado a espectrometría de masas en tándem
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América

GLOSARIO

Las definiciones aquí expuestas fueron extraídas de la NOM-177-SSA1-2013 y del foro europeo de bioanálisis de 2014.

Blanco plasma (BP): a la matriz biológica sin la adición del analito o sustancia de interés y sin el estándar interno.

Blanco reactivo (BR): muestra a la cual se le sustituye agua por plasma y que no cuenta con analito y estándar interno.

Corrida analítica: al conjunto de muestras analizadas en forma continua, bajo las mismas condiciones experimentales.

Curva de calibración (CC): al conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se cuantifica el compuesto por analizar.

Efecto de acarreo: al efecto generado por la aparición o aumento de la señal del analito o estándar interno causado por la contaminación de muestras anteriores.

Estabilidad: a la capacidad de un fármaco, biofármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

Estabilidad a largo plazo: a la propiedad del compuesto por analizar en una matriz biológica, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta el análisis de todas las muestras así como reanálisis.

Límite inferior de cuantificación de la curva de calibración (LIC): a la concentración más baja del analito que puede medirse cumpliendo con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

Límite superior de cuantificación de la curva de calibración (LSC): a la concentración más alta del analito que puede medirse cumpliendo con la precisión y exactitud, determinada en función de las necesidades de cuantificación del estudio.

Muestra cero (M_0): a la matriz biológica con la adición del estándar interno.

Muestra control (MC): a las muestras de la matriz adicionada con el analito en concentración específica usada para validar y monitorear el desempeño de un método analítico.

Muestra control baja (MCB): a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración equivalente hasta 3 veces el límite inferior de cuantificación.

Muestra control media (MCM): a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración intermedia entre muestra control baja y muestra control alta.

Muestra control alta (MCA): a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración entre el 75-85% de la concentración del límite superior de cuantificación.

Muestra control diluida (MCD): a la muestra de la matriz adicionada de analito en concentración mayor al límite superior de cuantificación de la curva de calibración, que se diluye con matriz exenta del analito a una concentración dentro del intervalo de la curva de calibración.

Plasma hemolizado (HEM): plasma con un contenido mayor al 2% de sangre lisada.

Plasma lipémico (LIP): plasma con un contenido mayor de 300 mg/dL de triglicéridos y de aspecto lechoso.

ÍNDICE GENERAL

Tabla de contenido



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, el día 18 del mes diciembre del año 2019, el que suscribe **Porfirio de la Cruz Cruz** alumno del Programa de **Maestría en Ciencias en Farmacología** con número de registro **A180390**, adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Dr. Pedro López Sánchez** y el **Dr. Gabriel Marcelín Jiménez** cede los derechos del trabajo titulado **“Estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos de administración oral, cápsulas con pellets de recubrimiento entérico conteniendo 20 mg de omeprazol”**, 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/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección **porfirio1104@hotmail.com**, si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

PORFIRIO DE LA CRUZ CRUZ

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2

1.0 INTRODUCCIÓN	3
2.0 MARCO TEÓRICO	4
2.1 Los medicamentos y su impacto social	4
2.2 Legislación farmacéutica mexicana y clasificación de los medicamentos	5
2.3 Los medicamentos genéricos en México	6
2.3.1 Normatividad mexicana de los medicamentos genéricos	7
2.4 Estudios de bioequivalencia	9
2.4.1 Diseño de estudios de bioequivalencia	11
2.4.2 Criterios estadísticos	13
2.5 Propiedades del ingrediente farmacéutico activo: omeprazol	15
2.5.1 Propiedades fisicoquímicas	15
2.5.2 Farmacocinética	16
2.5.3 Farmacodinamia	18
2.5.4 Indicaciones terapéuticas y dosificación	19
2.5.5 Vías de administración y formas farmacéuticas	22
2.5.6 Efectos adversos e interacciones farmacológicas	23
3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
4.0 JUSTIFICACIÓN	28
5.0 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	29
5.1 HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS	29
6.0 OBJETIVOS	30
6.1 Generales	30
6.2 Específicos	30
7.0 METODOLOGÍA	31
7.1 Fase clínica	31
7.1.1 Medicamentos de referencia y de prueba	31
7.1.2 Caracterización antropométrica y clínica de población de estudio	31
7.1.3 Selección de sujetos de investigación	32
7.1.3.1 Criterios de inclusión	32
7.1.3.2 Criterios de exclusión	32
7.1.3.3 Criterios de eliminación o discontinuación	33
7.1.3.4 Criterios de reemplazo	33
7.1.4 Diseño del estudio	33

7.1.4.1 Tamaño de muestra.....	35
7.1.4.2 Dieta y administración de medicamentos	35
7.1.5 Muestras biológicas	36
7.1.5.1 Obtención de la muestra y tiempo de muestreo.....	36
7.1.5.2 Procesamiento de la muestra	39
7.1.6 Manifestaciones clínicas: implicaciones y toma de decisiones.....	39
7.1.7 Consideraciones éticas	40
7.2 Fase analítica	41
7.2.1 Desarrollo del método bioanalítico	41
7.2.1.1 Materiales y reactivos	41
7.2.1.2 Instrumentos	41
7.2.1.3 Elección del estándar interno.....	42
7.2.1.4 Optimización de las condiciones espectrométricas	43
7.2.1.5 Optimización de las condiciones cromatográficas	44
7.2.1.6 Soluciones estándares y muestras control	45
7.2.1.7 Curvas de calibración y muestras control en matriz biológica	46
7.2.1.8 Preparación de la muestra.....	47
7.2.2 Validación del método bioanalítico	48
7.2.2.1 Selectividad	48
7.2.2.2 Efecto de matriz biológica.....	48
7.2.2.3 Linealidad.....	49
7.2.2.4 Precisión	49
7.2.2.4.1 Repetibilidad	49
7.2.2.4.2 Reproducibilidad.....	49
7.2.2.5 Exactitud	49
7.2.2.6 Efecto de acarreo	50
7.2.2.7 Interferencia iónica.....	50
7.2.2.7.1 Por fármacos.....	50
7.2.2.7.2 Por anticoagulantes	50
7.2.2.7.3 Por hemólisis o lipemia.....	50
7.2.2.8 Estabilidad del analito en matriz biológica	51
7.2.2.8.1 A corto plazo	51
7.2.2.8.2 En muestra procesada	51

7.2.2.8.3 En el automuestreador	51
7.2.2.8.4 A ciclos de congelación-descongelación	51
7.2.2.8.5 A largo plazo	51
7.2.8.9 Estabilidad del analito y estándar interno en solución	51
7.2.2.10 Tolerancia	52
7.2.3 Análisis de muestras	52
7.3 Fase estadística	52
7.3.1 Cálculo de parámetros farmacocinéticos	52
7.3.2 Análisis de varianza	53
7.3.3 Decisión de bioequivalencia	55
7.3.3.1 Intervalos de confianza	55
7.3.3.2 Prueba de hipótesis del intervalo de confianza	55
7.3.4 Análisis de valores extremos o atípicos	57
7.3.4.1 Residuales estudentizados	57
7.3.4.2 Prueba de Grubbs	58
8.0 DISCUSIONES Y RESULTADOS	59
8.1 Fase clínica	59
8.1.1 Medicamentos de referencia y de prueba	59
8.1.2 Caracterización antropométrica y clínica de la población de estudio	60
8.1.3 Manifestaciones clínicas: implicaciones y toma de decisiones	62
8.2 Fase analítica	65
8.2.1 Desarrollo del método bioanalítico	65
8.2.2 Validación	68
8.2.2.1 Selectividad	68
8.2.2.2 Efecto de matriz biológica	68
8.2.2.3 Linealidad	69
8.2.2.4 Precisión y exactitud	71
8.2.2.5 Efecto de acarreo	71
8.2.2.6 Interferencia iónica	72
8.2.2.7 Estabilidad del analito en matriz biológica	74
8.2.2.8 Estabilidad del analito y estándar interno en solución	75
8.2.2.9 Tolerancia	75
8.2.3 Análisis de muestras	76

8.3 Fase estadística	76
8.3.1 Parámetros farmacocinéticos	76
8.3.2 Análisis de varianza	86
8.3.3 Detección de valores atípicos	88
8.3.4 Decisión de bioequivalencia	90
9.0 CONCLUSIONES	92
BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXO A	105
ANEXO B	107
ANEXO C	110
ANEXO D	114

RESUMEN

Se evaluó la bioequivalencia entre dos formulaciones (prueba y referencia) de 20 mg de omeprazol, cápsulas con pellets de recubrimiento entérico. Cuarenta y dos voluntarios mexicanos sanos, hombres y mujeres, fueron tratados en un estudio clínico unicéntrico, bajo un diseño cruzado, controlado, aleatorizado, longitudinal, prospectivo, triple ciego, de cuatro periodos, cuatro tratamientos, cuatro secuencias de administración y siete días de lavado entre periodos. Se obtuvieron muestras de plasma hasta 12 y 24 h para la condición de ayuno y alimentos para la determinación de omeprazol por UPLC-MS/MS. La determinación de bioequivalencia fue basado en los siguientes parámetros farmacocinéticos que fueron calculados por métodos estándares no compartimentales: concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$), área bajo la curva desde cero hasta el último tiempo de muestreo (ABC_{0-t}) y la extrapolada al infinito ($ABC_{0-\infty}$). El intervalo de confianza al 90 % para las medias geométricas de los cocientes (prueba/referencia) fueron de 95.330-105.539, 95.676-106.348 y 97.190-119.945 % para $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ para ayuno y 95.819-113.378, 91.924-119.162 y 87.084-115.698% para $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ para la ingestión de alimentos, que están contenidos dentro del rango de aceptación de 80-125% para conclusión de bioequivalencia. El estudio indicó que las formulaciones de prueba y referencia que contienen 20 mg de omeprazol fueron bioequivalentes en términos de cantidad y velocidad absorbida.

ABSTRACT

The bioequivalence between two formulations (test and reference) of 20 mg of omeprazole, capsules with enteric coated granules was evaluated. Forty-two healthy Mexican volunteers, men and women, were treated in a single-center clinical study, under a crossover design, controlled, randomized, longitudinal, prospective, triple-blind, four-period design, four treatments, four administration sequences and seven days washout period. Plasma samples were obtained up to 12 and 24 h for the fasting condition and food for the determination of omeprazole by UPLC-MS / MS. The bioequivalence determination was based on the following pharmacokinetic parameters that were calculated by non-compartmental standard methods: maximum observed plasma concentration (C_{max}), area under the curve from zero to the last sampling time (ABC_{0-t}) and extrapolated to infinity ($ABC_{0-\infty}$). The 90% confidence interval for the geometric means of the ratio (test / reference) were 95.330-105.539, 95.676-106.348 and 97.190-119.945 % for $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} and C_{max} for fasting and 95.819-113.378, 91.924-119.62 and 87.084-115.698 % for $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} and C_{max} for food intake, which are within the 80-125% acceptance range for the conclusion of bioequivalence. The study indicated that test and reference formulations containing 20 mg of omeprazole were bioequivalent in terms of quantity and absorption rate.

1.0 INTRODUCCIÓN

La presente investigación trata del estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos de administración oral, cápsulas con pellets de recubrimiento entérico que contienen 20 mg de omeprazol, donde un medicamento es el de prueba (Ultramep, de Ultra Laboratorios S.A de C.V.) y el otro el de referencia (Losec A, de Genoma Laboratorios México S.A. de C.V.), aunque siendo ambas formulaciones fabricadas en territorio mexicano.

El principal interés para la realización de este trabajo fue demostrar la bioequivalencia de los medicamentos en condición de ayuno y posterior a la ingesta de alimentos, es decir, estimar la relación entre sus biodisponibilidades al ser administradas bajo condiciones similares, para con ello, declarar su intercambiabilidad y efectividad terapéutica que provea un tratamiento efectivo y de mayor accesibilidad para tratar las enfermedades ácido-gástricas para las cuales está indicado omeprazol :enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de *Zollinger-Ellison*, gastritis erosiva, esofagitis, dispepsia, reducción de úlceras gastrointestinales, enfermedad de úlcera péptica y erradicación de *Helicobacter pylori*.

Para lo anterior, se llevaron a cabo tres fases experimentales: clínica, analítica y estadística. La primera consistió en la ejecución de un ensayo clínico de fase I que involucró sujetos de investigación sanos de población mexicana, a los cuales se les administraron los medicamentos es cuestión y se les determinaron sus niveles de concentración plasmática de omeprazol a través del tiempo, esto por medio del método bioanalítico desarrollado y validado en la segunda parte experimental, que permitió la determinación de los parámetros farmacocinéticos de omeprazol que son tratados matemáticamente en escala logarítmica (ln) para la estimación de los intervalos de confianza al 90 %, ya que dichos intervalos son útiles para la aceptación o rechazo de bioequivalencia.

2.0 MARCO TEÓRICO

2.1 Los medicamentos y su impacto social

Los *medicamentos* de acuerdo a la Secretaría de Salud (SSA) de México, se definen como *“toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas”*.

Este tipo de sustancias tienen importancia en la economía y contribución social de un país, además de su beneficio terapéutico intrínseco de aliviar enfermedades, es decir, su relevancia recae en el incremento de la esperanza de vida, sin embargo, no es un factor determinante, ya que las mejoras en los hábitos de vida, la educación, las condiciones de vivienda e innovaciones científico-tecnológicas son elementos igualmente considerables (Ortún, 2008 y procuraduría general del consumidor de México, 2018).

En cuanto al aporte económico, México es el segundo mercado más grande de América Latina y un importante productor de medicamentos, ya que 14 de las 15 principales empresas a nivel internacional se encuentran en territorio nacional, convirtiéndose de esta forma en uno de los principales centros manufactureros de este sector (Zazueta y Quiroga, 2013). De acuerdo a datos de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA), la industria farmacéutica aportó en promedio 4.1% al PIB (producto interno bruto) manufacturero en las dos últimas décadas y es la quinta actividad más importante del país, con una producción bruta anual de 143, 919 millones de pesos. La industria farmacéutica también logra la generación de empleos, ya que con base a las encuestas mensuales de la industria manufacturera del INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía), de 2013 a 2015 se tuvo un promedio de personal ocupado de 42, 819 de estos, que representa 1.2 % del empleo manufacturero.

Por otro lado, para el beneficio terapéutico o farmacológico, se ha registrado en el caso de Estados Unidos de América (país con mayor información), EUA, 4.5 años de aumento en la esperanza de vida debido a la disminución de la mortalidad

cardiovascular, dos tercios de ese aumento se atribuye a los tratamientos (intensivos hospitalarios y control farmacológico de factores de riesgo) y el otro tercio está dado por modificaciones positivas en los estilos de vida, lo cual indica el protagonismo de la innovación farmacéutica (Ortún, 2008).

La relación entre tal innovación farmacéutica y las condiciones de vida se explica mediante la introducción de nuevos medicamentos en los últimos 15 años en 52 países (incluido México), donde se ha observado que existe un 40 % de aumento en la esperanza de vida (Canifarma, 2018). Actualmente, las proyecciones de esperanza de vida en México (para 2025), de acuerdo a la Secretaría de Salud son de 76 y 80 años en promedio para hombres y mujeres, respectivamente.

2.2 Legislación farmacéutica mexicana y clasificación de los medicamentos

Existen diversas formas de clasificar a los medicamentos, por su origen, prescripción, vía de administración, uso, etcétera. Para fines de este trabajo, los medicamentos se clasifican de acuerdo a sus derechos de explotación: patente y genérico.

Los medicamentos de *patente*, innovadores u originales, son aquellos que contienen un principio activo (fármaco o ingrediente farmacéutico activo) nuevo o entidad química nueva, y se les realiza investigación y desarrollo completo. Es el primero que aporta información de seguridad y eficacia, y por lo general se comercializa por el mismo laboratorio que lo desarrolló (servicio Murciano de Salud, 2016) bajo una marca registrada. Se hace referencia a patente, dado que muchos países otorgan derechos de exclusividad de producción para los nuevos medicamentos, que incluye la molécula utilizada, la formulación, el mecanismo de producción o la asociación de otras moléculas (Takkar *et al.*, 2013).

Al terminar la patente, también finalizan los derechos de producción y cualquier laboratorio puede generar el medicamento innovador, surgiendo de esta forma los medicamentos *genéricos*. Estos últimos se definen de acuerdo a la Asociación Mexicana de Genéricos, como “*aquellos productos que pueden ser usados en lugar del medicamento de marca o de referencia, ya que se ha comprobado mediante*

estrictas pruebas clínicas efectuadas en seres humanos que su comportamiento es idéntico en cuanto a tiempo de acción, potencia, eficacia y seguridad”.

Otra definición de medicamento genérico provista por la FDA es: *“aquel medicamento creado para ser el mismo que un medicamento de marca aprobado en forma de dosificación, seguridad, concentración, vía de administración, calidad y características de rendimiento”.*

2.3 Los medicamentos genéricos en México

Con la fundación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) en 1995, junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud, se alentó a los países de América Latina y el Caribe a regularizar la producción y el uso de medicamentos genéricos. México definió su postura oficial en 1998 con la creación de la Norma Oficial Mexicana (NOM) NOM- 177-SSA1-1998, publicada en el Diario Oficial de la Federación en 1999, donde se establecieron los criterios y requisitos para demostrar la intercambiabilidad (usos indistinto de dos medicamentos) de los medicamentos genéricos y asimismo los requerimientos de los establecimientos que efectúan las pruebas correspondientes (Ramírez *et al.*, 2010).

En una nota del periódico la Jornada, se indica que el 19 de agosto de 1998 se liberaron 75 fórmulas en 199 presentaciones (80% elaboradas por laboratorios nacionales), dando lugar a la primera lista del catálogo de medicamentos genéricos emitido por la Secretaría de Salud, abriendo el camino al mercado de los medicamentos genéricos en el país. El objetivo de la política de liberación de este tipo de productos fue disminuir el precio de adquisición de estos insumos, especialmente para aquellos que se utilizaban para tratar enfermedades cardiovasculares, oncológicas y diabéticas, que son las principales causas de muerte para México.

2.3.1 Normatividad mexicana de los medicamentos genéricos

La NOM-177-SSA1-2013 en vigor, establece que los medicamentos con la categoría de genéricos son especialidades farmacéuticas que cumplen con las pruebas de intercambiabilidad señaladas por el Consejo de Salubridad General, las cuales son: biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución; esto con el fin de demostrar que los medicamentos genéricos son equivalentes comparados con el de referencia dentro de un intervalo definido. También se estipula en dicha norma, que para asegurar la validez de los estudios es indispensable que éstos se lleven a cabo por Terceros Autorizados de forma científica, técnica, con calidad y sobre todo con el apego a la regulación.

De igual forma, considerando el artículo 73 del Reglamento de Insumos para la Salud, el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación, se determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de los medicamentos genéricos, esto es:

I. Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:

a) Soluciones acuosas parenterales no liposomales, soluciones orales y soluciones con nebulizador.

b) Los gases.

c) Medicamentos administrados por vía oftálmica, ótica, nasal, oral, tópica, rectal y vaginal de uso no sistémico.

II. Todos los medicamentos sólidos orales, deberán someterse a pruebas de perfil de disolución. Podrán exentar la prueba de bioequivalencia aquellos fármacos que demuestren su alta solubilidad, experimentalmente o mediante publicaciones. Si este fuera el caso, se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH (1, 4.5 y 6.8). En caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de bioequivalencia.

III. Para determinar si un medicamento deberá ser sometido a pruebas de bioequivalencia se seguirán las siguientes pautas:

Pauta 1: forma farmacéutica

- a) Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de acción sistémica.
- b) Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada.
- c) Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistemática (rectales, vaginales, transdérmicos).
- d) Formas farmacéuticas en suspensión y emulsión.
- e) Formas farmacéuticas con combinación de activos de acción sistémica con efecto en el proceso de absorción.
- f) Formas farmacéuticas en suspensión para administración intramuscular.

Pauta 2: margen terapéutico estrecho y dosis crítica

Debe considerarse a todos aquellos fármacos de estrecho margen terapéutico, cuya relación entre la dosis letal 50 (DL50) y dosis efectiva 50 (DE50) en estudios preclínicos sea menor a 2, $DL50/DE50 < 2$.

Pauta 3: grupo terapéutico

Los medicamentos que pertenecen a los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y cuyo uso es para el tratamiento de padecimientos graves: antibióticos, hormonales, antineoplásicos, cardiotónicos, antiepilépticos, inmunosupresores, virostáticos e hipoglucemiantes.

Pauta 4: farmacocinético

- a) Medicamentos con farmacocinética no lineal.
- b) Medicamentos con absorción errática con acción sistémica.
- c) Medicamentos que presenten metabolismo presistémico.
- d) Medicamentos sin información sobre su farmacocinética.

Pauta 5: fisicoquímico

- a) Fármacos con baja solubilidad o solubilidad dependiente de la dosis.
- b) Fármacos con polimorfismo químico.
- c) Fármacos altamente inestables.

De lo anterior, se infiere que los medicamentos genéricos deben cumplir con una serie de pruebas reglamentarias para ser nombrados como tales y ser ofrecidos de esta forma al mercado, estas cualidades que se deben cumplir están reguladas por la secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

2.4 Estudios de bioequivalencia

De acuerdo a la legislación farmacéutica mexicana, la *bioequivalencia* se define como la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que al ser administrados bajo condiciones similares, producen biodisponibilidades semejantes, entendiéndose *biodisponibilidad* como la extensión y la velocidad a la que fármaco o el resto del producto farmacológico se absorbe y queda disponible en el sitio de acción de los fármacos, en otras palabras, es la velocidad y cantidad de fármaco que accede a la circulación general (Chow, 2014).

Con respecto a los *equivalentes farmacéuticos*, estos son productos que contienen el mismo ingrediente activo, en igual concentración, en la misma forma farmacéutica y que están destinados a la misma vía de administración, cumpliendo además con los estándares de calidad (pureza e identidad); mientras que las *alternativas farmacéuticas* son productos que conservan la vía de administración y la dosis molar del fármaco, pero pueden diferir en la forma farmacéutica (tabletas, cápsulas) y/o en la forma química del fármaco (sales, ésteres o complejos), satisfaciendo también los estándares de calidad mencionados (Meredith *et al.*, 2009 y Mullaicharam *et al.*, 2012).

El gobierno de EUA y la India, ofrecen la definición de bioequivalencia como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y medida en que el ingrediente activo o resto del activo en los equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se convierte disponible en el sitio de acción de los fármacos cuando son administrados a la misma dosis molar bajo condiciones similares. Por otra parte, el gobierno Canadiense considera dos medicamentos bioequivalentes si no hay una diferencia clínicamente significativa en sus biodisponibilidades (ministerio de salud

y bienestar familiar del gobierno de la India, 2005, Food and Drug Administration, 2018 y Health Canada, 2018).

De manera práctica, se puede decir que los estudios de bioequivalencia son ensayos clínicos de fase I realizados en humanos sanos (sujeto de investigación) que tienen como objetivo demostrar la similitud en biodisponibilidad de dos medicamentos de un mismo principio activo al comparar sus características farmacocinéticas, lo cual, se hace generalmente a través de exposiciones sistémicas al fármaco tras la administración de los medicamentos de referencia (patente) y de prueba (al que se le somete a prueba de bioequivalencia). Si el medicamento de prueba presenta un comportamiento farmacocinético (con evidencia estadística suficiente) semejante al de referencia, en cuanto cantidad (ABC) y velocidad de absorción ($C_{m\acute{a}x}$) en sangre, entonces se podrá asumir que entre ellos existe bioequivalencia y por lo tanto son intercambiables, lo que en consecuencia logra que el medicamento de prueba pueda prescribirse como medicamento genérico, derivando a su vez la introducción de medicamentos seguros y accesibles al consumidor, y sin comprometer sus propiedades farmacoterapéuticas. Para probar esta hipótesis, basta con medir a distintos tiempos las concentraciones sistémicas del principio activo en sujetos de investigación para la formulación de prueba y de referencia, y por medio de un análisis estadístico, determinar si existe bioequivalencia o bioinequivalencia (Fagiolino *et al.*, 2010, Errecalde *et al.*, 2012 y Di Maio y Moreale, 2012).

La exposición sistémica al fármaco se puede representar gráficamente en la denominada curva temporal de las concentraciones plasmáticas que se observa en la figura 1.

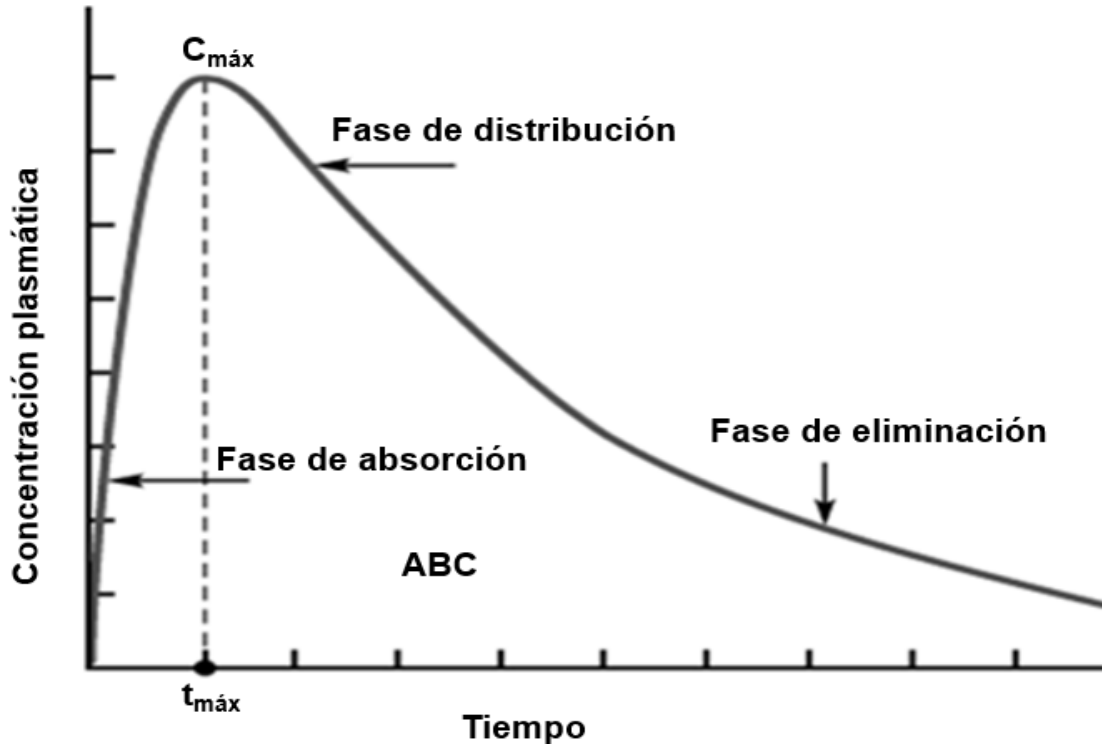


Figura 1. Curva temporal de las concentraciones plasmáticas de un fármaco administrado por vía oral en dosis única.

La figura anterior expone el perfil farmacocinético de un fármaco administrado por vía oral en dosis única, donde se distinguen tres de los parámetros más representativos: *concentración plasmática máxima* ($C_{máx}$), *tiempo al que se alcanza dicha concentración* ($t_{máx}$) y el *área bajo la curva* (ABC) o AUC por sus siglas en inglés.

2.4.1 Diseño de estudios de bioequivalencia

Para la ejecución de ensayos clínicos (como los de bioequivalencia), es necesario que se elabore un protocolo organizado en el cual se detalle el objetivo, diseño, criterios de selección de los sujetos de investigación, horario de dosificación y métodos estadísticos entre otras situaciones, así, la elección del diseño y los métodos estadísticos para el análisis de datos se convierten en dos aspectos importantes.

Los diseños más comunes en estudios de bioequivalencia se presentan a continuación:

1. *Paralelo*: es el más simple, en el que cada sujeto recibe una sola formulación de un medicamento de forma aleatoria. Por ejemplo, en la figura 2 se muestra un diseño paralelo de dos grupos, que compara dos formulaciones de un medicamento, el de prueba y el de referencia (Chow, 2011).
2. *Cruzado*: es un diseño de bloque aleatorizado en el que cada sujeto recibe más de una vez una formulación de un medicamento en diferentes periodos, y los sujetos en cada bloque reciben una secuencia distinta de estas. Se habla de diseño completo si cada secuencia contiene cada una de las formulaciones. De forma general, se refiere a un diseño cruzado como un diseño gxp con g secuencias de formulaciones administradas en p periodos de tiempo diferentes (Delaney y Suissa, 2009). Entre las ventajas de este modelo es que cada sujeto de investigación es su propio control y sirve para la comparación entre formulaciones, eliminando la variabilidad intersujeto de dicha comparación. En la figura 3 se ilustra un diseño cruzado 2X2 que consta de 2 secuencias, 2 periodos y 2 tratamientos. La secuencia refiere al grupo u orden de administración, los periodos a la fase de administración y los tratamientos a los medicamentos de prueba o de referencia.

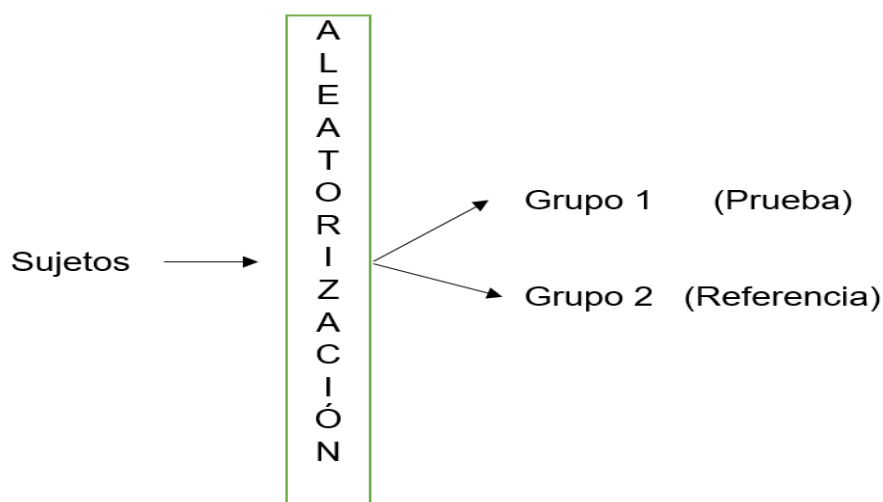


Figura 2. Estudio de bioequivalencia en diseño paralelo. Editado de Dekker, 2014.

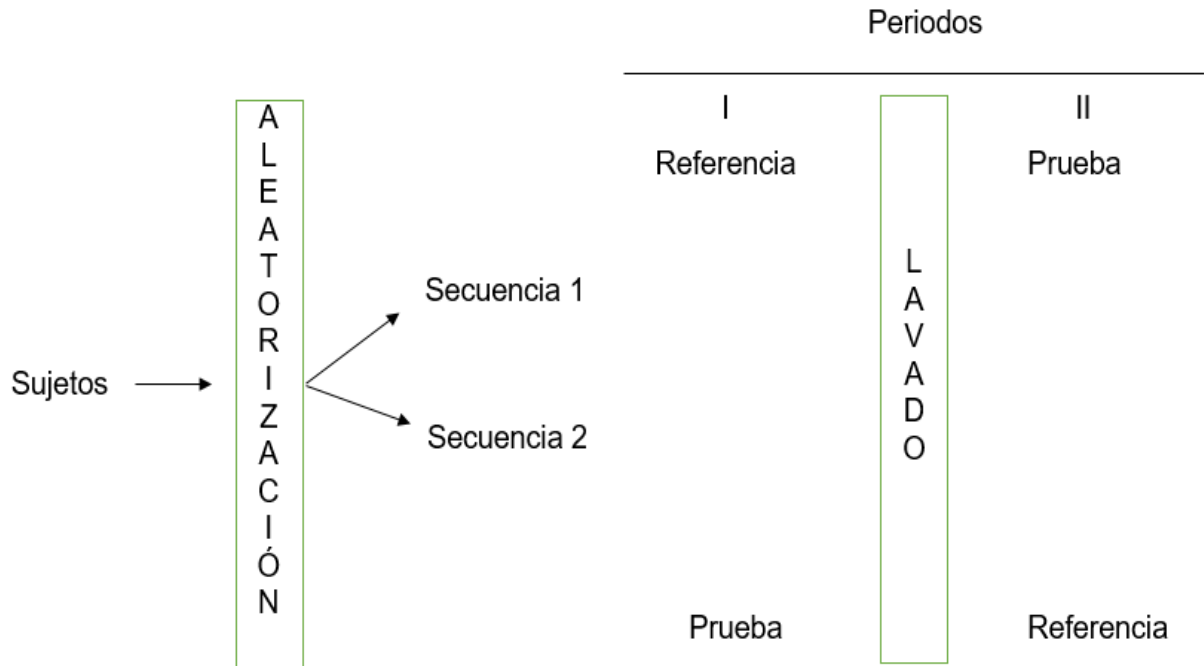


Figura 3. Diseño cruzado (2x2) de dos secuencias, dos periodos y dos tratamientos. Editado de Delaney y Suissa, 2009.

2.4.2 Criterios estadísticos

Para la decisión de bioequivalencia, se utiliza un análisis de varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés) básico en el que se prueba esencialmente la hipótesis nula $H_0 = \mu_r - \mu_p = 0$ contra la hipótesis alternativa, $H_a = \mu_r - \mu_p \neq 0$, donde μ_r y μ_p denotan la cantidad media absorbida de fármaco contenido en el medicamento de referencia y de prueba, respectivamente (Haidar *et al.*, 2008 y Kale y Bajaj, 2015).

Los parámetros farmacocinéticos que se evalúan para establecer bioequivalencia son: $C_{m\acute{a}x}$, que indica velocidad de absorción y ABC que sugiere cantidad absorbida, cuyas unidades generalmente son ng/mL para el primer parámetro y ng*h/mL para el ABC.

Finalmente, el criterio que dictamina bioequivalencia entre los medicamentos de prueba y de referencia son los intervalos de confianza al 90% de las medias geométricas del cociente (prueba/referencia) de los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y ABC, que

deben encontrarse en un intervalo del 80 y 120% para datos aritméticos (Davitt *et al.*, 2009):

$$0.8 \leq \frac{\mu_p}{\mu_r} \leq 1.2$$

Y para datos transformados a logaritmo, se tiene:

$$0.8 \leq \frac{\mu_p}{\mu_r} \leq 1.25$$

Lo anterior queda evidenciado en la figura 4.

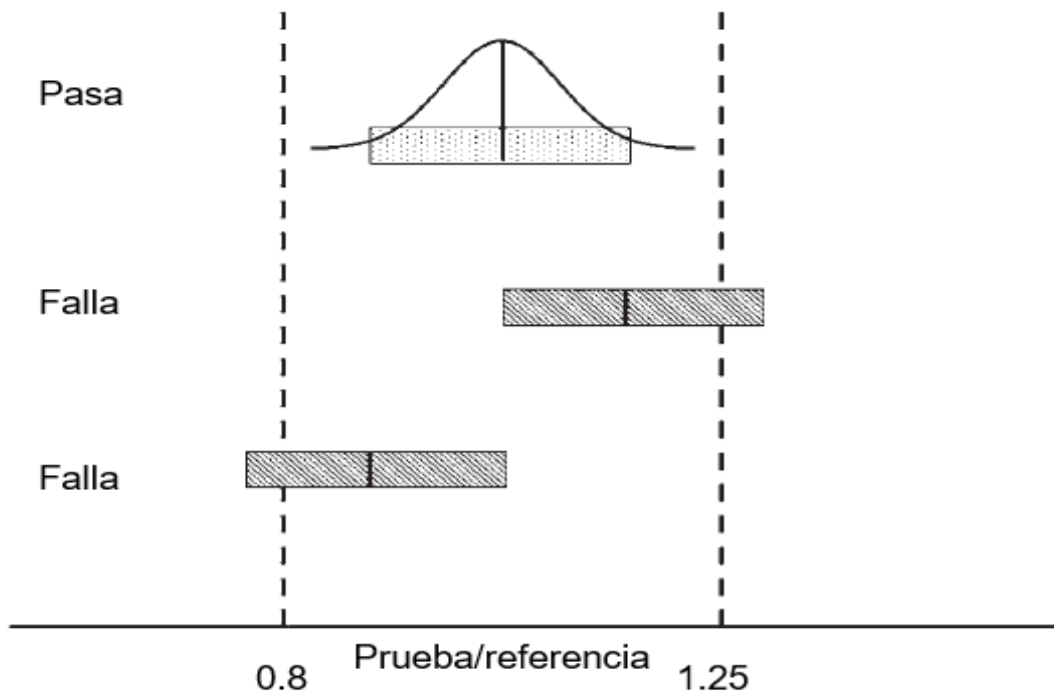


Figura 4. Posibles resultados de un estudio de bioequivalencia. Fuente Davitt *et al.*, 2009.

2.5 Propiedades del ingrediente farmacéutico activo: omeprazol

2.5.1 Propiedades fisicoquímicas

A lo largo de este trabajo se utiliza de forma indistinta la terminología de fármaco, principio activo, sustancia activa e ingrediente farmacéutico activo como sinónimos, ya que la literatura señala que son igualmente válidos.

El omeprazol (OMZ) es un fármaco que pertenece a la familia farmacológica de los inhibidores de la secreción ácida gástrica, específicamente a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o PPI (proton pump inhibitors) por sus siglas en inglés. Responde a la fórmula IUPAC 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il) metilsulfenil]-3H-bencimidazol), por lo cual es considerado como un bencimidazol sustituido y tiene una estructura química correspondiente a la presentada en la figura 5 (Shin *et al.*, 2009).

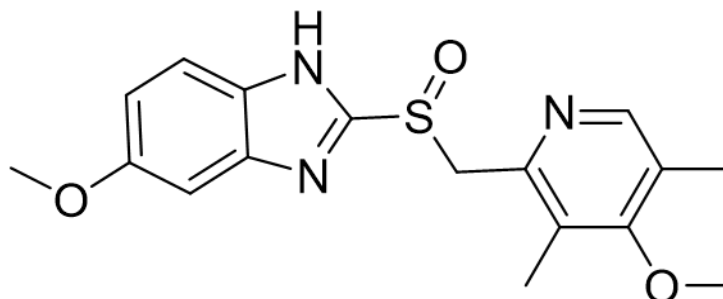


Figura 5. Estructura química del omeprazol. Fuente: Oh *et al.*, 2012.

El omeprazol es un compuesto quiral que contiene un átomo de azufre tricoordinado en la estructura piramidal, y que da dos isómeros ópticamente activos (enantiómeros): (S) y (R)-omeprazol, los cuales se administran en una proporción 50/50, es decir, como mezcla racémica (Murakami *et al.*, 2009).

Las características fisicoquímicas del fármaco se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del omeprazol. Fuente: Gul *et al.*, 2015.

Propiedad	Valor/dato
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
Peso molecular (g/mol)	345.4
LogP	2.23
pKa	9.29 (ácido), 4.77 (base)
Solubilidad en agua (mg/mL)	0.359

2.5.2 Farmacocinética

Las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) para el OMZ son:

Absorción: el omeprazol es un profármaco que se absorbe sistémicamente y difunde hacia las células parietales del estómago, acumulándose en los canalículos secretores de ácido de las células oxínticas debido a la protonación que sufre el fármaco a pH canicular (1.0), ya que las formas ionizadas no atraviesan membranas biológicas (Yang y Metz, 2010). La absorción en el intestino delgado es de 1.5-3 h en ayuno y de hasta 6 h en condiciones posteriores a la ingesta de comida (postprandial).

A pesar de que el OMZ es un profármaco y exige un medio ácido para su activación, su constante de acidez (pKa) lo convierte en una base débil que se degrada en condiciones ácidas, tratándose entonces de un fármaco ácido-lábil, por lo que la biodisponibilidad después de una administración oral suele ser muy baja, del 35% aproximadamente (Pratha *et al.*, 2016).

Distribución: con una administración intravenosa de 10 mg, se estableció un modelo de distribución bicompartimental con un volumen medio de distribución inicial de 0.08 L/kg y con un volumen de distribución aparente al equilibrio de 0.311 L/kg (correspondientes al volumen de agua extracelular), lo que significa que el principio activo tiene una distribución restrictiva hacia los tejidos periféricos (Nazir *et al.*, 2013).

En cuanto a su unión por las proteínas plasmáticas, se fija 95% a albúmina sérica y a alfa-1-glicoproteína (Regárdh *et al.*, 2013).

Metabolismo: el catabolismo del OMZ tiene lugar en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos, y está mediado por las enzimas oxidativas pertenecientes a la familia del citocromo P450 (CYP450), particularmente por las isoformas CYP2C19 y CYP3A4. De la biotransformación del OMZ (figura 6) se producen dos metabolitos principales (farmacológicamente inactivos): 5'-hidroxiomeprazol y omeprazol sulfona, el primero por la S-mefenitoína hidroxilasa (CYP2C19) y el segundo por CYP3A4, donde la afinidad por CYP2C19 es 10 veces mayor comparada con la otra isoenzima (Ramsjö *et al.*, 2010 y Ogilvie *et al.*, 2011).

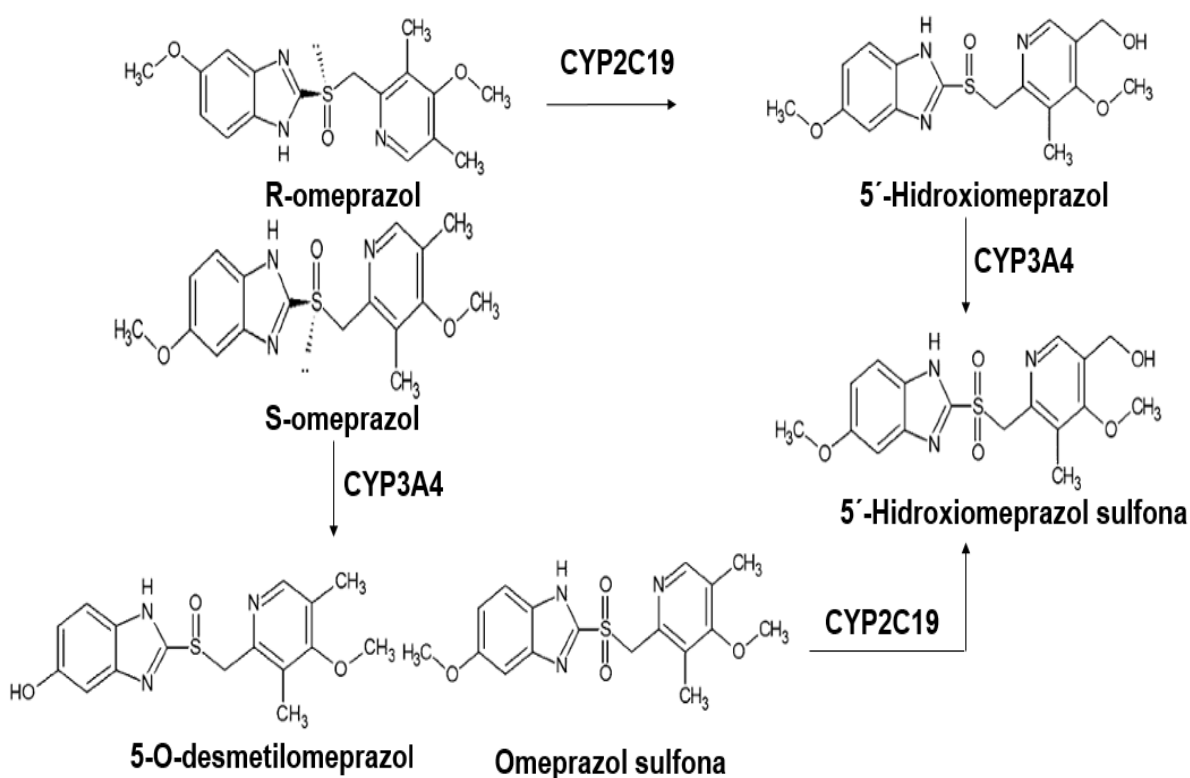


Figura 6. Ruta metabólica oxidativa el omeprazol por CYP450. Editado de: Ryu *et al.*, 2014.

Dicha afinidad por CYP2C19 repercute directamente en la respuesta terapéutica, y es causado por cambios inter e intraindividuales del metabolismo, polimorfismo genético, estereoselectividad metabólica y heterogeneidad genética dentro de una población dada (de Andrés *et al.*, 2013).

Por medio estudios de fenotipificación y genotipificación se ha establecido que el CYP2C19 tiene 8 alelos distintos (CYP2C19*1,*2,*3,*4,*5,*6,*7 y *8), y que esas variaciones en las frecuencias alélicas provocan las discrepancias funcionales en la actividad enzimática: metabolizadores pobres (PMs), extensos (EMs) y ultraextensos (UEMs) (Dean, 2012). De los trabajos de Cuautle-Rodríguez *et al.*, 2013 y de Andrés *et al.*, 2013 se ha encontrado que para la población mexicana la prevalencia de metabolizadores PMs, EMs y UEMs es del 6%, 90% y 4%, respectivamente.

Excreción: después que el OMZ es completamente metabolizado, alrededor del 80% de la dosis administrada por vía oral manifiesta una eliminación en orina, y el resto en heces; excretándose así el fármaco en forma de metabolitos primarios y/o secundarios. Diferentes porcentajes de excreción del omeprazol inalterado se pueden encontrar en la literatura, desde 0.01% (Besse *et al.*, 2008), 5%, o incluso hasta 30% (Ortiz de García *et al.*, 2013), debiéndose esa alteración a los cambios enzimáticos interindividuales (Boix *et al.*, 2014).

2.5.3 Farmacodinamia

Posteriormente a su administración oral, el omeprazol es absorbido del intestino delgado hacia la circulación sistémica, luego ingresa a las células parietales gástricas y difunde hacia los canalículos secretores de ácido (pH=1), donde el pH menor al pka del nitrógeno piridínico (~4.77), propicia la protonación del OMZ y provoca por lo tanto que éste quede atrapado en el compartimento canicular, para así ser transformado por medio de un reordenamiento molecular (figura 7) en la entidad farmacológicamente activa, una sulfenamida cíclica. Esa sulfenamida cíclica, es un catión tiofílico que se une covalentemente a los grupos tioles (S-H) de cisteína en la superficie exoplásmica de la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica (bomba de

protones), concretamente en cisteína 813 del segmento transmembranal 6 de la subunidad α -catalítica (Shin *et al.*, 2009 y Shin y Kim, 2013).

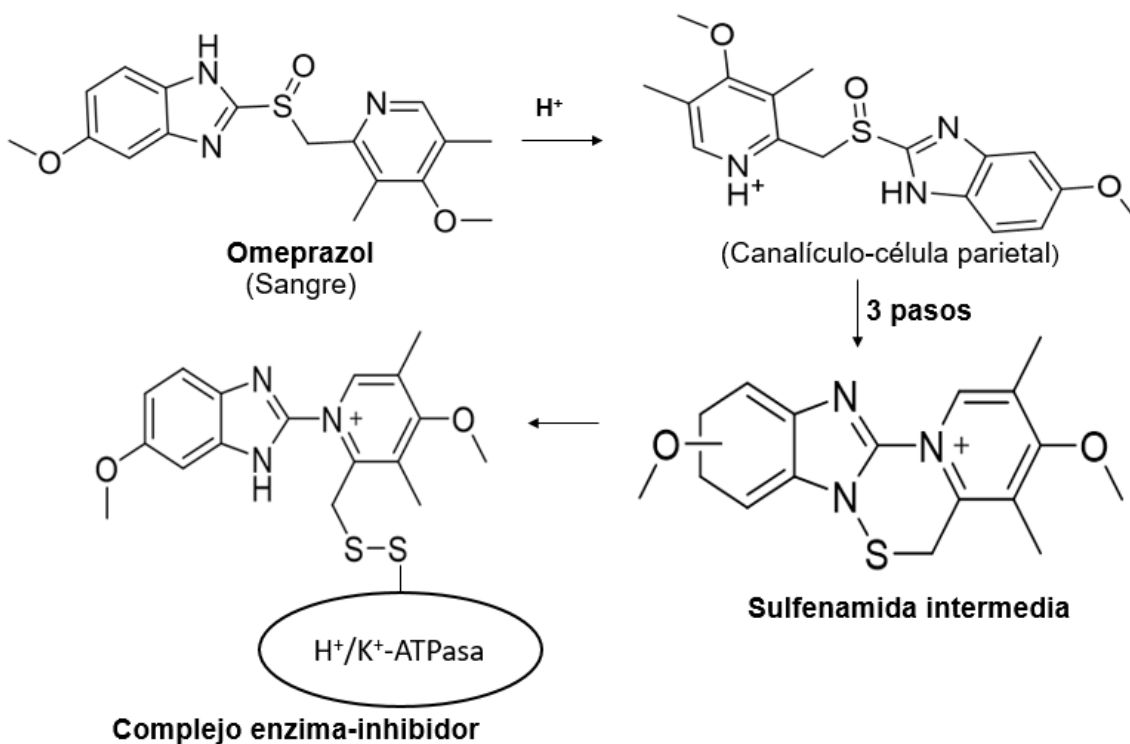


Figura 7. Mecanismo y cambios moleculares del omeprazol desde circulación sistémica hasta célula parietal. Editado de: Olbe *et al.*, 2003.

2.5.4 Indicaciones terapéuticas y dosificación

El omeprazol está indicado para los trastornos ácido-gástricos, como: hemorragia del tracto gastrointestinal superior, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome de *Zollinger-Ellison*, gastritis erosiva, esofagitis, dispepsia, reducción de úlceras gastrointestinales, enfermedad de úlcera péptica y erradicación de *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) (Taha *et al.*, 2012). A continuación, se realiza un resumen de los trastornos de mayor relevancia en la terapia de la secreción ácida y su posología se nota en la tabla 2.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: es el ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal sobre la unión gastroesofágica que genera síntomas o daños estructurales que afectan el bienestar y la calidad de vida de los sujetos que la padecen (Iga *et al.*, 2016).

A pesar de que la prevalencia de ERGE es frecuente, su estimación es difícil de obtener, si se analiza únicamente la presencia de pirosis o regurgitaciones una vez por semana como predictor, se tiene que el predominio de esta enfermedad oscila entre 18.1 y 27.8% para EUA, de 8.8 a 25.9% para Europa, de 2.2 al 7.8% en el caso del lejano Oriente, 11.6% para Australia, 23% en Argentina y del 19.6 al 40% en México.

Para México, de acuerdo a una encuesta nacional en población abierta, la frecuencia de pirosis o regurgitaciones (síntomas) es del 12.1, 1.2 y 49.1% para síntomas presentados una vez a la semana, diarios y al menos una vez al mes, concernientemente. Asimismo, el trabajo reportado por Troche *et al.*, 2006 revela que 40% de los adultos mexicanos sufren pirosis y/o regurgitación al menos una vez al mes, 20% una vez a la semana y 7% diariamente; lo que apunta a que la ERGE es una enfermedad de alta prevalencia en el país y que es en adición es uno de los motivos más habituales de consulta al médico general y al gastroenterólogo, por lo que el impacto socioeconómico, se considera igualmente elevado (Troche *et al.*, 2006 e Iga *et al.*, 2015).

Síndrome de Zollinger Ellison: es un padecimiento ocasionado por la hipergastrinemia de los tumores de las células gastrointestinales secretoras de gastrina o células G, que crean una notable secreción de ácido gástrico en el epitelio fúndico, crecimiento de la mucosa gástrica, aumento del número de células parietales, incremento del flujo sanguíneo de la mucosa, inactivación de lipasa, y por lo tanto, lesión de la mucosa y alteración de la motilidad. Otros síntomas que caracterizan al síndrome incluye diarrea (71-80%), dolor epigástrico (65-83%), reflujo gastroesofágico, esofagitis (6-13%), náuseas, desnutrición y pérdida de peso (Rehfeld *et al.*, 2011 y Poitras *et al.*, 2012).

Aunque el síndrome *de Zollinger-Ellison* es poco frecuente, con una prevalencia de 1 a 5 por cada 1000000 de personas al año, la gravedad de la enfermedad se advierte en la supervivencia de los pacientes, 5 años en promedio (Metz, 2012 y Beltrán, 2016).

Infección por H. pylori: es causada por la bacteria gram negativa *Helicobacter pylori*, la cual, infecta la mucosa gástrica debido a su forma de bacilo helicoidal y de esta manera puede originar gastritis aguda y crónica, úlcera duodenal o gástrica, desarrollo de adenocarcinoma y linfoma gástrico (Fock *et al.*, 2009 y Arnold *et al.*, 2012).

Se considera que la infección por esta bacteria afecta a la mitad de la población mundial, y que varía de acuerdo a las condiciones socioeconómicas, ya que inciden directamente en las condiciones sanitarias de una localidad, por ejemplo, con el uso de métodos serológicos se ha estimado que la prevalencia de infección difiere entre países desarrollados y en vías de desarrollo, 30-40% para EUA y Canadá, 70-90% para México y Sudamérica, 70% para Europa del Este, 30-50% para Europa del Oeste, 70-90% para África, 70-80% en Asia y 20% en Australia (Malfertheiner *et al.*, 2012, Sierra *et al.*, 2014 y Eusebi *et al.*, 2014).

En lo que refiere a México, un estudio en población abierta mostró una frecuencia de infección total de 66% con un incremento proporcional a la edad, siendo mayor en personas de 26 años. Otro análisis en México realizado por Zúñiga *et al.*, 2006 informa que la frecuencia de infección por *H.pylori* en 527 enfermos fue de 50.9%, y que sufrió cambios debido al diagnóstico establecido: 51.3% en dispepsia funcional, 58.3% en úlcera péptica y 39.6% en cáncer gástrico (Sobrino-Cossio *et al.*, 2007).

De los trastornos mencionados, de acuerdo a la Secretaría de Salud a través del sistema único de información para la vigilancia epidemiológica (SUIVE), las úlceras, gastritis y duodenitis fueron la cuarta causa de morbilidad en México en 2014, con 1, 497,802 casos reportados y con una tasa de 12.5 por cada 1000 habitantes, razón por la que se le podría considerar a estas patologías como un problema de salud pública, lo que es preocupante para el gasto público en materia de salud puesto que ha ido aumentando, en 2002 (Galindo-Suárez *et al.*, 2005) aproximadamente el 38% del gasto en salud lo constituyeron los medicamentos y para 2014 aumentó al 41% (secretaría de integración y desarrollo del sector salud, 2016).

Tabla 2. Posología de omeprazol para patologías gástricas. Editado de: Ospina *et al.*, 2017.

Patología	Dosis y tiempo de tratamiento
Úlcera gástrica y duodenal	20 mg/día, 4-8 semanas
Síndrome de <i>Zollinger-Ellison</i>	20-60 mg/ día
Profilaxis úlcera de estrés	20 mg i.v./día
Erradicación <i>Helicobacter pylori</i>	40 mg cada 12 horas, 10-14 días
Hemorragia digestiva alta	Bolo por vía i.v de 80 mg seguido de 40 mg i.v cada 8 horas o perfusión de 8 mg i.v/hora, 72 horas
Enfermedad por reflujo gastroesofágico leve-moderado	20 mg/día, 4-8 semanas (se incrementa a 40 mg en caso de mayor gravedad)
Dispepsia	20 mg/ día, 4-8 semanas

2.5.5 Vías de administración y formas farmacéuticas

La vía de administración usual para el omeprazol es la ruta oral, en dosis de 20 mg, y comúnmente con un sistema de liberación (forma farmacéutica) retardado en forma de gránulos de recubierta entérica (pellets), cuya unidad de dosis son cápsulas duras de glicerogelatina, esto en vista de que el OMZ es un fármaco lábil que puede ser degradado e inactivado a pH intragástrico, y por consiguiente comprometer significativamente su biodisponibilidad (40-50%) (Chakravarthy *et al.*, 2012).

La tecnología de obtención de pellets puede ser por nebulización o extrusión-esferonización, aquí únicamente se abarca la técnica por nebulización puesto que es la que presenta mayor rendimiento, menor costo de producción y un ahorro de pasos metodológicos. Su fundamento es que a partir de núcleos inertes (celulosa microcristalina), y su nebulización con una suspensión del principio activo con agentes filmógenos (por medio de pistolas nebulizadoras), se van formando capas hasta conseguir un microgránulo o gránulo denominado API-pellet (Active Pharmaceutical Ingredient), al que se le agrega el agente polimérico gastroresistente con el fin de crear una capa entérica que liberará el fármaco en el

intestino delgado, salvándolo así de la acidez gástrica (Salazar-Macian,2010 y Karim *et al.*, 2014).

El agente gastrorresistente en la mayoría de las formulaciones es Eudragit[®], un copolímero de ácido metacrílico y metilmetacrilato en relación 1:1 que posee un pH de liberación de 5, dado que contiene grupos carboxílicos con solubilidad dependiente del pH, a pH más alto, estos grupos funcionales se encuentran ionizados y la solubilidad aumenta, a pH más bajo, existen formas no ionizadas o neutras y los polímeros son insolubles (Fang *et al.*, 2014).

Entre las ventajas del uso de materiales de recubrimiento entérico se pueden citar las siguientes: posibilidad de desarrollar estrategias novedosas para la administración de ingredientes activos en sitios específicos del tracto gastrointestinal, formación mejorada de la película y estabilidad de almacenamiento, ajuste facilitado de los patrones de liberación del fármaco deseado y estabilidad gástrica, sin embargo, debido a la naturaleza ácida de los polímeros de recubrimiento, sus ácidos carboxílicos libres podrían producir interacciones fármaco-polímero, influyendo entonces en la estabilidad del fármaco, la protección contra el ácido, y en el contexto farmacotécnico, en la calidad del recubrimiento, que es un factor potencialmente limitante para el rendimiento *in vivo* de los preparados farmacéuticos, en virtud de que el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ($t_{máx}$) es dependiente de la formulación (Mostafavi y Tavakoli, 2004, Castell *et al.*, 2005, Stroyer *et al.*, 2006, Bendas y Abdelbary, 2014 y Fang *et al.*, 2014).

2.5.6 Efectos adversos e interacciones farmacológicas

Se ha descrito que el omeprazol ofrece un perfil de seguridad aceptable, puesto que es bien tolerado por largos periodos de tratamiento, cuenta con efectos adversos escasos (en su mayoría leves) y con una asociación no relacionada con la dosis. Esos efectos adversos se clasifican en función del tiempo, a corto y largo plazo, los primeros involucran cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas, rash cutáneo, dispepsia y erupciones cutáneas leves, en tanto que los efectos a largo plazo y su

mecanismo se contemplan en la tabla 3 (Sheen y Triadafilopoulos, 2011 y Ospina *et al.*, 2016).

Tabla 3. Efectos adversos del omeprazol a largo plazo. Editado de: Coté y Howden, 2008.

Complicación potencial	Mecanismo propuesto
Infecciones entéricas	La acidez reducida favorece la colonización del tracto gastrointestinal
Colitis difusa por <i>Clostridium</i>	
Gastroenteritis bacteriana	
Mala absorción	Se debe a la acidez reducida
Calcio	Conduce a una menor absorción de sales de calcio insolubles
Vitamina B ₁₂	Conduce a un deterioro en la liberación de cobalamina de las proteínas de la dieta
Hierro	Conduce a una reducción disminuida del hierro no hemo en la dieta
Adquisición de neumonía	Acidez reducida que permite que los patógenos ingeridos colonizar el estómago con traslocación superior
Carcinogénesis	Por hipergastrinemia
Carcinoma colorectal	Efectos tróficos sobre el epitelio colónico
Carcinoide gástrico	Hiperplasia y displasia de células enterocromafines
Adenocarcinoma gástrico	Empeoramiento de la gastritis relacionada con <i>Helicobacter pylori</i> y aceleración de desarrollo de gastritis atrófica

Algunos autores opinan que los efectos a largo plazo (tabla 3), en sí mismos no son causa suficiente para suspender o evitar el tratamiento con omeprazol, porque la relación de este inhibidor de la bomba de protones con tales efectos, es difícil de interpretar por datos sesgados, pero se aconseja estar alerta con respecto a estas complicaciones y que los pacientes reciban la dosis efectiva más baja (Coté y Howden, 2008 y Ospina *et al.*, 2016).

En cuanto a las interacciones farmacológicas del omeprazol, son interacciones fármaco-fármaco (DDI) producidas por la inducción o inhibición del CYP450, la inhibición de la glicoproteína P, del transporte de fármacos mediado por proteínas de resistencia al cáncer de mama y de la absorción oral mediante la supresión del ácido gástrico. El grado en que las DDI se asocian con el OMZ y los resultados clínicos está sujeto a factores como el estado genotípico de CYP450, el origen étnico, la dosis, la formulación farmacéutica del medicamento, y sobre todo de los medicamentos concomitantes (Li *et al.*, 2013).

El omeprazol tiene un carácter dual en las DDI, puede actuar como fármaco precipitante o como fármaco objeto, es decir, inducir o sufrir alteraciones en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas por el proceso de interacción con otros principios activos. En el caso uno, el OMZ influye en la farmacocinética de diazepam, carbamazepina, clozapina, indinavir, nelfinavir y atazanavir, y en el caso dos, la eficacia del tratamiento con omeprazol decrece ya que la eliminación de este se perjudica por efavirenz, hierba de San Juan, Ginkgo biloba y Yin zhi huang (Izzo *et al.*, 2016), tabla 4.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas conocidas para omeprazol. Editado de: Li *et al.*, 2013 y Emre *et al.*, 2015.

Interacción	Mecanismo
Como fármaco precipitante	
Diazepam	Omeprazol perjudica la desmetilación mediada por CYP2C19 de diazepam.
Carbamazepina	Omeprazol inhibe el metabolismo mediado por CYP3A4 de carbamazepina.
Clozapina	Omeprazol induce metabolismo mediado por CYP1A2 de clozapina.
Indinavir, nelfinavir, atazanavir, y rilpivirina	Omeprazol disminuye la solubilidad y absorción de indinavir, nelfinavir, atazanavir, y rilpivirina. Además, omeprazol inhibe competitivamente la formación del metabolito activo de nelfinavir por CYP2C19.
Metrotexato	Omeprazol bloquea la secreción tubular activa de metrotexato por inhibición de la eliminación renal del ion hidrógeno y también puede inhibir el eflujo de metrotexato por la proteína de resistencia al cáncer de mama en los túbulos proximales del riñón.
Digoxina	El omeprazol induce la permeabilidad gástrica de digoxina y perjudica el aclaramiento por inhibición de glicoproteína P.
Como fármaco objeto	
Efavirenz, hierba de San Juan, <i>Ginkgo biloba</i> y <i>Yin zhi huang</i>	Efavirenz, la hierba de San Juan y Yin zhi huang inducen la actividad de CYP2C19 y CYP3A4, y aceleran la eliminación de omeprazol. <i>Ginkgo biloba</i> puede inducir la hidroxilación de omeprazol mediada por CYP2C19.

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se sabe que los síntomas de las patologías ácido gástricas provocan daños estructurales que afectan el bienestar y calidad de vida de las personas que la padecen, lo que resulta alarmante para México de acuerdo a las cifras reportadas: 70-90% para infecciones por *Helicobacter pylori* que pueden originar gastritis aguda y crónica, úlcera duodenal o gástrica, desarrollo de adenocarcinoma y linfoma gástrico, 19.6-40% para la enfermedad del reflujo gastroesofágico y 1,497,802 casos reportados para úlceras, gastritis y duodenitis; que finalmente se ve reflejado al ser consideradas como la cuarta causa de morbilidad para el país.

Con los datos anteriores, se podría considerar a estas enfermedades como un problema de salud pública, que es preocupante para el gasto público en materia de salud puesto que ha ido aumentando, de 38 a 41% de 2002 a 2014, por tal razón, es imprescindible generar nuevas opciones farmacéuticas que disminuyan el precio de adquisición de estos insumos para tratar las afecciones en cuestión, lo cual, se puede alcanzar mediante la introducción de medicamentos genéricos al mercado nacional que garanticen seguridad, eficacia y accesibilidad al paciente, pero sin comprometer sus propiedades terapéuticas.

4.0 JUSTIFICACIÓN

Debido a la necesidad de desarrollar medicamentos genéricos como fuente de nuevas opciones farmacéuticas para el alivio de enfermedades gástricas y disminución de su impacto socioeconómico, es de vital importancia demostrar que dichos genéricos son bioequivalentes comparados con el medicamento de referencia para establecer intercambiabilidad entre estos, y con ello demostrar que son idénticos en cuanto a seguridad, cantidad (ABC) y velocidad absorbida ($C_{m\acute{a}x}$), ya que de forma indirecta ABC y $C_{m\acute{a}x}$ indican concentraciones plasmáticas de fármaco que están dentro del intervalo terapéutico.

Para tal situación, se propone al fármaco de la inhibición gástrica mayormente prescrito y tolerado en la práctica clínica, omeprazol, formulado en cápsulas con pellets de recubrimiento entérico (liberación retardada) para brindar protección frente al pH intragástrico y aumentar biodisponibilidad, con una dosis de 20 mg del ingrediente activo y una vía de administración oral, que en caso de bioequivalencia, ofrece el empleo clínico de productos farmacéuticos para proporcionar una farmacoterapia efectiva y segura contra los trastornos ácido-gástricos en población mexicana, y a menor precio.

5.0 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Si el medicamento de prueba presenta los mismos patrones de velocidad y cantidad de absorción en sangre con respecto al medicamento de referencia, entonces se declarará como bioequivalente.

5.1 HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS

Hipótesis nula: el medicamento de prueba no es bioequivalente al medicamento de referencia bajo condiciones de ayuno y postprandial.

Hipótesis alterna: el medicamento de prueba es bioequivalente al medicamento de referencia bajo condiciones de ayuno y postprandial.

6.0 OBJETIVOS

6.1 Generales

Determinar la bioequivalencia entre dos medicamentos de administración oral, cápsulas con pellets de recubrimiento entérico, que contienen 20 mg de omeprazol como ingrediente farmacéutico activo.

6.2 Específicos

- I. Conducir un estudio monocéntrico de fase I en población mexicana regido por las buenas prácticas clínicas.
- II. Desarrollar y validar un método bioanalítico para la cuantificación de omeprazol en muestras de plasma humano.
- III. Determinar los parámetros farmacocinéticos de omeprazol en población sana de sujetos mexicanos.
- IV. Realizar el manejo estadístico de los datos obtenidos para determinar la bioequivalencia o bioinequivalencia entre los medicamentos de investigación.

7.0 METODOLOGÍA

La parte experimental de este trabajo de investigación estuvo compuesta de tres fases: clínica, analítica y estadística, que enseguida se detallan y que tuvieron lugar en las instalaciones de Pharmometrica S.A de C.V, tercero autorizado ubicado en delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

7.1 Fase clínica

7.1.1 Medicamentos de referencia y de prueba

La denominación distintiva del medicamento de prueba fue Ultramep, fabricado por Ultra Laboratorios, S.A de C.V; mientras que el de referencia fue producido Genoma Laboratorios México, S.A de C.V y comercialmente conocido como Losec A. La información de los medicamentos se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Características de los medicamentos de referencia y de prueba.

Característica	Medicamento de referencia	Medicamento de prueba
Denominación distintiva	Losec A	Ultramep
Forma farmacéutica	Cápsula	Cápsula
Dosis	20 mg de omeprazol/cápsula	20 mg de omeprazol/cápsula
Número de lote	72251	DE-LEA-16053
Tipo de lote/tamaño	Producción	Lote equivalente al 10% de un lote productivo
Fabricante	Genoma Laboratorios México, S.A de C.V	Ultra laboratorios, S.A de C.V
Fecha de caducidad	ABR-2020	SEP-2018

7.1.2 Caracterización antropométrica y clínica de población de estudio

Participaron sujetos de investigación sanos, de población mexicana, sexo indistinto, de 18-55 años y con índices de masa corporal (IMC) dentro del intervalo de 18-27 kg/m², esto de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

El estado de salud fue juzgado por medio de historia clínica, pruebas de laboratorio y de gabinete (electrocardiograma de 12 derivaciones).

Las pruebas de laboratorio incluidas son:

- a) Examen general de orina.
- b) Química sanguínea de 27 elementos que evalúa la función hepática, renal, lípidos y glucosa en ayunas.
- c) Biometría hemática completa con cuenta diferencial.
- d) Prueba de hepatitis B y C, VIH y la prueba serológica para sífilis (VDRL).

Los signos vitales también ayudan a determinar el estado de salud en un momento dado, por lo que se procedió a medir la frecuencia cardíaca y respiratoria, la temperatura y la presión arterial, cuyos valores de aceptación están referidos en la tabla 6.

Tabla 6. Signos vitales y sus valores de normales.

Signo vital	Valor normal
Temperatura (°C)	35.5-36.9
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	60-100
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	16-20
Presión arterial (mmHg)	≤120/80

7.1.3 Selección de sujetos de investigación

7.1.3.1 Criterios de inclusión

Sujetos mexicanos sanos, de 18-55 años, sexo indistinto, con IMC de 18-27 kg/m² y con cumplimiento de: biometría hemática completa, química sanguínea de 27 elementos, estudios de bioseguridad (hepatitis B y C, VIH y sífilis), examen general de orina y electrocardiograma de 12 derivaciones.

7.1.3.2 Criterios de exclusión

Los elementos de rechazo tomados en cuenta son: historia de hipersensibilidad a la familia farmacológica del principio activo, antecedentes de abuso de sustancias

tóxicas (cocaína, marihuana y alcohol), consumo de algún medicamento que podría interferir con la farmacocinética del fármaco, participación en pruebas de bioequivalencia 3 meses previos a la fecha programada, ingesta de xantinas, alcohol o tabaco 10 horas previas al estudio, hospitalización por cualquier motivo o enfermedades graves dentro de 60 días antes iniciar la investigación, donación o pérdida de 450 mL de sangre 45 días anteriores a la ejecución de la fase clínica y, gestación, lactancia o prueba positiva de embarazo en orina.

7.1.3.3 Criterios de eliminación o discontinuación

Quedaron establecidos en función de los siguientes puntos: prueba positiva ante la detección de drogas (anfetaminas, cocaína y marihuana), alcohol en aliento y embarazo, manifestación de efectos adversos y riesgo de vida, consumo de medicamentos o alimentos no autorizados durante el estudio (analizar el grado de interferencia), vómito y/o diarrea en el intervalo posológico, retiro de consentimiento informado e incumplimiento del reglamento interno.

7.1.3.4 Criterios de reemplazo

Estos criterios de reemplazo se consideraron válidos únicamente durante el internamiento al primer periodo: resultados positivos a las pruebas de drogas, alcohol en aliento y embarazo, valoración clínica no satisfactoria (criterios de inclusión), retiro de consentimiento informado y ausencia/impuntualidad en la fecha y hora especificada para el internamiento.

7.1.4 Diseño del estudio

Se desarrolló un estudio clínico controlado, cruzado, aleatorizado, longitudinal, prospectivo, triple ciego, de cuatro periodos, cuatro tratamientos y con cuatro secuencias de administración, tal como se esboza en la figura 8.

Debido a que la forma farmacéutica del medicamento de estudio es clasificada como sistema de liberación modificado, se evaluaron dos condiciones para su bioequivalencia: ayuno y postprandial, esto conforme a lo estipulado en la “guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos sólidos orales de liberación modificada” de la Secretaría de Salud.

En cuanto a la administración de los medicamentos, su asignación fue aleatoria (por página web), con 40 horas de internamiento por cada periodo, tiempo de lavado de 7 días (por cuestiones de logística) y una duración total de 28 días tomando en cuenta la valoración posterior al estudio.

Para un completo control del experimento, la muestra de sujetos se dividió en dos grupos de experimentación (grupo A y grupo B), cada uno integrado por la mitad de la muestra global para poder controlar las variables de manera homogénea, tener un mejor control de la administración del medicamento, toma de muestra de sangre, registro y atención de eventos adversos generados. Entre periodos, el grupo B se internó el día que egresaron los sujetos del grupo A (periodo de desfase no mayor de 48 h), es decir, el grupo B estaba desfasado 3 días en comparación con el grupo A, pero manteniendo el periodo de lavado.

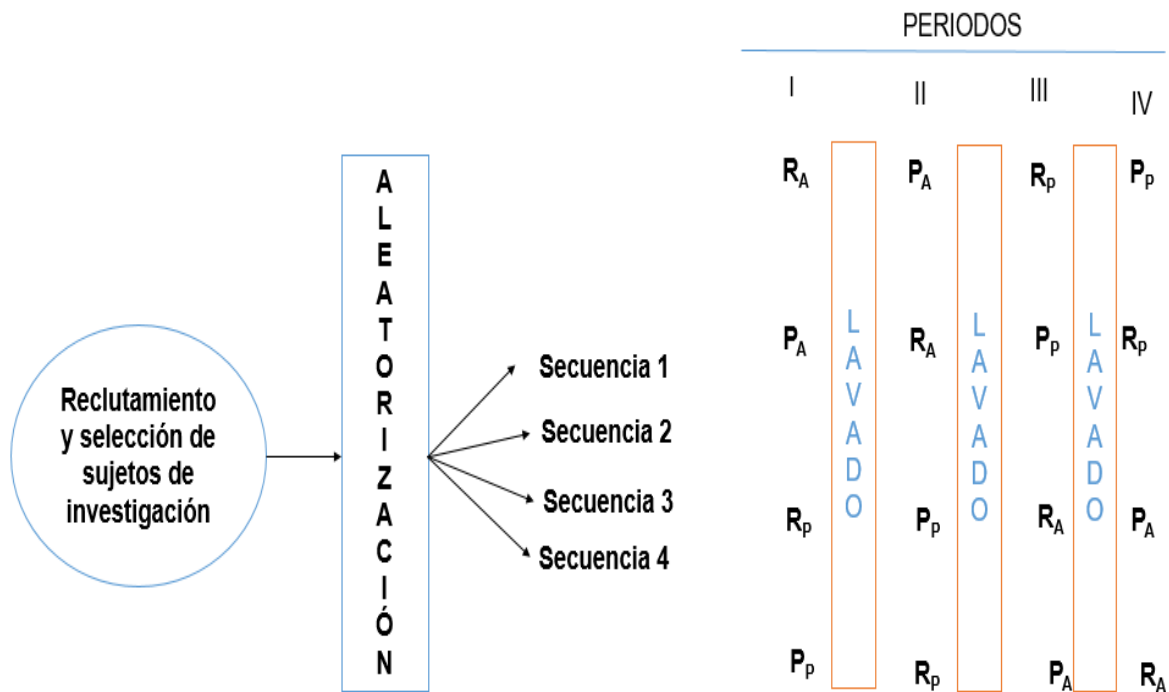


Figura 8. Diseño del estudio clínico que detalla la asignación de los sujetos de investigación en cuatro periodos, cuatro tratamientos y cuatro secuencias de administración. RA y PA corresponden a los medicamentos de referencia y de prueba en condición de ayuno, en lo que Rp y Pp a los medicamentos de referencia y de prueba en condición postprandial.

7.1.4.1 Tamaño de muestra

El cálculo de sujetos de investigación a participar en el estudio clínico se efectuó con la ecuación que a continuación se indica y de igual forma con el uso del software R, versión 3.2.2 con el paquete estadístico mpowerTOST.

$$n \geq \frac{2(t_{\frac{\alpha}{2}} + t_{\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

Para ello se contempló lo siguiente: error tipo I (α)=0.05, error tipo II (β)=0.2, diferencia mínima a detectar (Δ)=20, y coeficiente de variación intrasujeto del principio activo (CV intrasujeto) de 27.278 % derivado de un estudio piloto ejecutado anteriormente en Pharmometrica S.A. de C.V.

El número de sujetos necesarios para el estudio y lograr potencia estadística alta (90%) era de 40, sin embargo, ya que la literatura reporta alta variabilidad intrasujeto del principio activo (Mansouri *et al.*, 2017) y con la posible pérdida de tamaño de muestra durante la conducción del estudio, se decidió utilizar 4 sujetos adicionales.

7.1.4.2 Dieta y administración de medicamentos

La administración de los medicamentos fue por vía oral con 250 mL de agua, y los sujetos se encontraban distribuidos en diferentes grupos de trabajo con base al desfaseamiento en los tiempos de administración, 08:00, 08:03, 08:06, 08:09 y 08:12 para los grupos 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente.

La dieta que siguieron los sujetos de investigación era homogénea, de aproximadamente 3500 kcal para cena, desayuno y comida (tabla 7).

Tabla 7. Dieta administrada a los sujetos de investigación.

Dieta	Horario	Producto
Cena	21:00 h	2 marinas de pollo, 1 jugo enlatado de manzana y 1 plátano
Desayuno	07:00 h (para la administración de medicamento posterior a la ingesta de alimentos) 10:10 h(para la administración del medicamento en ayuno)	3 enchiladas rojas con queso manchego y pollo por dentro con queso chihuahua Complemento: Una porción de crema, jugo de naranja 300 mL y 1 vaso de fruta picada (melón, papaya y sandía).
Comida	14:10 h	01 porción de espaguetis a la crema 02 albóndigas en caldo de jitomate Agua de horchata

7.1.5 Muestras biológicas

7.1.5.1 Obtención de la muestra y tiempo de muestreo

Los sujetos fueron cateterizados en venas de fácil acceso del brazo no dominante para conseguir 6 mL de sangre periférica como fluido biológico mediante tubos heparinizados al vacío, resultando un volumen final de 126 y 144 mL para las condiciones de ayuno y postprandial por cada periodo.

De acuerdo a los parámetros farmacocinéticos (tabla 8) $t_{m\acute{a}x}$ y tiempo de vida media ($t_{1/2}$), procedentes de un estudio piloto preliminar de carácter exploratorio de omeprazol, se establecieron los tiempos de muestreo y de lavado a fin de asegurar la apropiada caracterización del ABC y $C_{m\acute{a}x}$ en el perfil concentración contra tiempo.

La frecuencia y horario de muestreo se aprecia en la tabla 9, con 3 muestras excedentes para aquellos sujetos en los cuales se estaba valorando biodisponibilidad ante la presencia de alimentos.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de un estudio piloto de omeprazol (20 mg) realizado en Pharmometrica.

Parámetro	Medicamento de referencia		Medicamento de prueba	
	Condición Media±DE		Condición Media±DE	
	Ayuno	Postprandial	Ayuno	Postprandial
C _{máx} (ng/mL)	535.354±298.583	265.604±185.281	371.953±234.900	264.220±221.636
t _{máx} (h)	1.710±0.567	4.256±1.317	1.398±0.800	4.398±1.233
t _{1/2} (h)	0.794±0.431	3.258±3.580	0.801±0.320	1.392±0.910

DE: desviación estándar

Para mejorar la logística del muestreo, los grupos de sujetos de investigación (A y B) se reagruparon por colores, azul, verde, amarillo, rojo y morado, incluyendo 5 sujetos en cada uno, a excepción del grupo color morado, donde se integraron 2 sujetos únicamente.

Tabla 9. Cronograma del tiempo de muestreo.

Número de muestra	Tiempo de muestreo (horas)	Horario
1	0.00	Durante la cateterización
2	0.25	08:15
3	0.50	08:30
4	0.75	08:45
5	1.00	09:00
6	1.33	09:20
7	1.67	09:40
8	2.00	10:00
9	2.33	10:20
10	2.67	10:40
11	3.00	11:00
12	3.33	11:20
13	3.67	11:40
14	4.00	12:00
15	4.33	12:20
16	4.67	12:40
17	5.00	13:00
18	5.33	13:20
19	5.67	13:40
20	6.00	14:00
21	7.00	15:00
22*	9.00	17:00
23*	12.00	20:00
24*	24.00	08:00

* Muestras adicionales requeridas para la condición postprandial.

7.1.5.2 Procesamiento de la muestra

Las muestras de sangre de los sujetos de investigación, se colectaron en tubos heparinizados al vacío a través de un catéter venoso periférico al que se le añadía 0.7 mL de una solución (100 UI/mL) de heparina sódica después de cada toma de muestra, luego fueron centrifugadas por 5 minutos a 4000 revoluciones por minuto (rpm) a temperatura ambiente para la separación del plasma, y como último paso se resguardaron a una temperatura de ultracongelación de -70 ± 10 °C en 2 criotubos (con 1 mL de plasma cada uno) que contenían 100 µL de solución antioxidante.

7.1.6 Manifestaciones clínicas: implicaciones y toma de decisiones

Los eventos adversos fueron clasificados y reportados con base a la NOM-220-SSA1-2016 “instalación y operación de la farmacovigilancia”. Para su monitoreo se ocuparon técnicas de interrogación directa, inspección, exploración y toma de signos vitales. La clasificación se realiza en términos de intensidad de la manifestación clínica (severidad):

Leves: se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere la suspensión del medicamento causante.

Moderadas: interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

Severas: interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

De acuerdo al desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasificaron de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:

Graves (serias): toda manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que: causan la muerte,

ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan, hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria o son causa de invalidez o incapacidad permanente o significativa.

No graves: a los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en el rubro anterior.

Las medidas de seguridad implementadas durante el desarrollo del protocolo clínico para poder detectar de manera oportuna los efectos adversos se enlistan a continuación:

- Evaluaciones clínicas y registro de signos vitales en intervalos regulares, previa y posteriormente a la administración de los medicamentos.

- Entrevista a todos los sujetos de investigación para conocer algún tipo de problema respecto a su estado de salud.

- Evaluación médica completa después de la última toma de muestra.

7.1.7 Consideraciones éticas

La conducción del estudio clínico, además de disponer de la aprobación de los comités de investigación y ética en investigación, cumplió cabalmente con el apego a los principios éticos enmarcados en la última actualización (2013) de la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil), conforme a las disposiciones generadas en las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS, también con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud, las buenas prácticas clínicas, declaración internacional de bioética y derechos humanos.

Todos los sujetos de investigación aceptaron su participación libremente y sin coacción alguna, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que iban a ser sometidos, de acuerdo a su consentimiento informado.

La investigación efectuada fue de riesgo mayor que el mínimo, esto según el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 17, punto III.

Finalmente, Pharmometrica (Tercero Autorizado) fue responsable de vigilar la protección, vulnerabilidad, integridad, autonomía y confidencialidad de los sujetos de investigación participantes, recibiendo estos una revisión médica completa, compensación económica y estudios de laboratorio y gabinete.

7.2 Fase analítica

7.2.1 Desarrollo del método bioanalítico

7.2.1.1 Materiales y reactivos

El analito de interés, omeprazol, fue obtenido de la Central de Productos Químicos (México), S.A de C.V, con lote OMP/1612520 y pureza del 99.9%, mientras que el pantoprazol sódico (PNT) utilizado como estándar interno (EI), se adquirió de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) con lote R022R0 y pureza del 93.8%. El acetonitrilo (ACN) y metanol (MeOH) grado HPLC al igual que el hidróxido de amonio (NH_4OH) y el EDTA disódico (Na_2EDTA), fueron conseguidos de J.T. Baker con lotes y purezas respectivas de X40C56, X27C02, L38C71, H32C28 y 99.99, 99.98, 29 y 100%. El ácido fórmico (AF) fue provisto por Sigma-Aldrich, lote SHBH7912 y pureza > a 95%. El grado HPLC del agua ocupada se logró a través del sistema de filtración Milli-Q Millipore, con resistividad de 18.2 $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}/25^\circ\text{C}$ y carbono orgánico total ≤ 5 partes por billón (ppb).

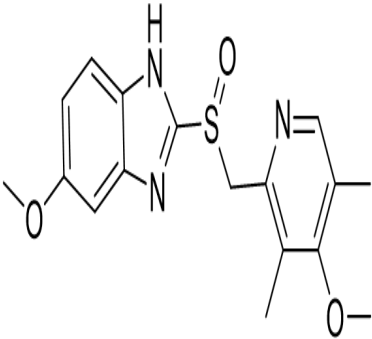
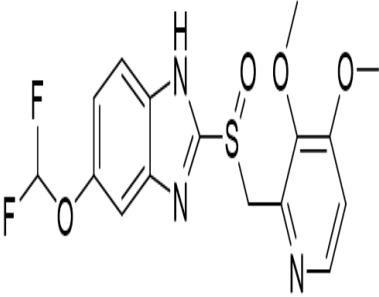
7.2.1.2 Instrumentos

El sistema de instrumentación empleado consistió en un cromatógrafo de líquidos de ultra alta resolución (UPLC) Acquity™ clase I de Waters (Milford, MA, USA) integrado por un sistema binario de bombas, degasificador y automuestreador. Este UPLC estaba acoplado a un espectrómetro de masas en tándem (MS/MS) Xevo TQ-S (Waters Micromass, Manchester, UK) con fuente ionización por electrospray (ESI).

7.2.1.3 Elección del estándar interno

El PNT fue elegido como estándar interno en virtud de que es un análogo farmacológico y estructural del OMZ, los dos pertenecen a la familia de inhibidores de la bomba de protones y tienen como farmacóforo al 2-piridilmetilsulfinilbencimidazol (Noubarani *et al.*, 2010 y Shin y Kim, 2013), de tal forma que el comportamiento fisicoquímico tendría que ser semejante tal como indirectamente queda establecido en la tabla 10 y directamente demostrado por el reporte de Li *et al.*, 2012, donde OMZ es estándar interno en la cuantificación de PNT.

Tabla 10. Comparación de las propiedades fisicoquímicas de omeprazol y pantoprazol. Fuente: Thaduvai *et al.*, 2012, Venugopal *et al.*, 2012 y Zeng *et al.*, 2016.

Propiedad	Valor/dato	
	Omeprazol	Pantoprazol
Estructura molecular		
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	Sal: C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₃ O ₄ SNa Base libre: C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S
Peso molecular (g/mol)	345.4	Sal: 405.353 Base libre: 383.37
LogP	2.23	2.05 (experimental) y 2.18 (predictivo)
pKa	9.29 (ácido), 4.77 (base)	pKa ₁ (3.92) y pKa ₂ (8.19)
Solubilidad en agua (mg/mL)	0.359	Más de 1000 (fácilmente soluble)

7.2.1.4 Optimización de las condiciones espectrométricas

Para la detección de los iones de OMZ y PNT el espectrómetro de masas en tándem Xevo TQ-S fue operado bajo un monitoreo de reacciones múltiples (MRM), con energía de colisión de 10 eV en el segundo cuadrupolo y voltaje de cono de 25 V para el analito y estándar interno.

Las transiciones (ion precursor→ion producto) monitoreadas con relación a la masa-carga (m/z) fueron de $346.27 m/z \rightarrow 198.09 m/z$ para el OMZ y $384.24 m/z \rightarrow 200.05 m/z$ para el PNT, con un frecuencia de captación de datos (dwell) de 0.102 milisegundos, obtención de 14.085 puntos por pico y resolución a masas bajas (LM) y altas (HM) de 3.0 y 15.0 unidades tanto para el primer y segundo cuadrupolo.

El modo de ionización fue por electrospray (ESI) en polaridad positiva, ESI (+), con voltaje de 1.0 kV para el capilar a la entrada de la cámara o fuente de ionización, voltaje de 60 V y temperatura de 150°C para dicha cámara.

Los otros parámetros espectrométricos tomados en cuenta para la optimización de la ionización (tuning) de OMZ y PNT se exhiben en la tabla 11.

Tabla 11. Parámetros espectrométricos de la fuente y el analizador de masas cuadrupolar para la detección de omeprazol y pantoprazol por ionización positiva por electrospray y monitoreo de reacciones múltiples.

Parámetro de la fuente de ionización	Valor
Capilar (kV)	1.0
Cono (V)	25
Source offset (V)	60
Temperatura de la fuente (°C)	150
Temperatura de desolvatación (°C)	500
Flujo del gas del cono (L/h)	150
Flujo del gas de desolvatación (L/h)	1000
Presión del flujo del gas de desolvatación (bar)	7.0
Parámetro del analizador	
Resolución a masas bajas LM1	3.0
Resolución a masas altas HM1	15
Energía del ion 1	0.1
Energía de colisión (eV)	10
Resolución a masas bajas LM2	3
Resolución a masas altas HM2	15
Energía del ion 2	0.9
Presión del gas de colisión (mbar)	3.303129×10^{-3}
Flujo del gas de colisión (mL/min)	0.16

7.2.1.5 Optimización de las condiciones cromatográficas

La separación de los compuestos se llevó a cabo mediante una columna Acquity UPLC BECH C₁₈ (2.1 mm de diámetro interno x 50mm de longitud, 1.7 µm de tamaño de partícula), y empleando como fase móvil AF 0.1% en agua Milli-Q y ACN 100% en proporción 78:22 v/v a un flujo de 0.4 mL/min en condiciones isocráticas.

La temperatura de la columna y el automuestreador se mantuvieron a 35 y 10°C, respectivamente.

El volumen de inyección de la muestra fue de 1 μL en modo PLNO (partial loop with needle over fill), y el tiempo por inyección, 2.2 minutos.

7.2.1.6 Soluciones estándares y muestras control

Las soluciones de trabajo/stock (ST) de omeprazol para la curva de calibración (CC) y las muestras control (MC), se prepararon en una solución de NH_4OH al 0.1% en MeOH (70:30 MeOH: agua v/v), y aforando a 10 mL.

La concentración de dichas soluciones fue 20X (20 veces más concentrada) con respecto a la concentración final que se obtiene en matriz biológica (plasma en este caso) después de la carga, esto con el fin de no modificar más de 5% la matriz biológica al adicionar el disolvente. Lo anterior se puede notar en la tabla 12, donde también se distingue que para llegar a la concentración deseada se partió de una solución de OMZ de 1mg/mL.

Tabla 12. Preparación de las soluciones de trabajo de las curvas de calibración y las muestras control.

Nombre de la ST	Concentración de OMZ en solución [ng/mL]	Volumen (μL) de la solución de OMZ [1 mg/mL]
STCC1	400	1000 de STCC2
STCC2	4 000	1000 de STCC7
STCC3	12 000	120
STCC4	16 000	160
STCC5	24 000	240
STCC6	32 000	320
STCC7	40 000	400
STMCB	1200	1000 de STCC3
STMCM	20 000	200
STMCA	34 000	340

MCB, MCM y MCA: muestras control baja, media y alta.

7.2.1.7 Curvas de calibración y muestras control en matriz biológica

La curva de calibración y las muestras control en matriz biológica fueron elaboradas con un volumen final de 1000 μL , 950 μL correspondientes a plasma y 50 μL al volumen de la ST respectiva de acuerdo a la tabla anterior y con base a la NOM-177-SSA1-2013.

El intervalo de cuantificación (CC1 a CC7) establecido incluyó siete niveles de concentración o calibradores (tabla 13): 20, 200, 600, 800, 1200, 1600 y 2000 ng/mL.

Por otro lado, para validar y monitorear el método bioanalítico, se utilizaron muestras control en tres niveles de concentraciones diferentes a las de la CC e incluidas dentro del intervalo de cuantificación. La concentración de la muestra control baja (MCB) es 3 veces la del límite inferior de cuantificación (LIC) o CC1, la de la muestra control media (MCM) está dentro de la MCB y la muestra control alta (MCA), y para la MCA es el 85% del límite superior de cuantificación (LSC) o CC7. Por lo tanto las concentraciones de las MC (tabla 13) fueron: 60, 1000 y 1700 ng/mL.

Tabla 13. Intervalo de cuantificación y muestras control en matriz biológica.

CC y MC	Concentración de OMZ [ng/mL]
CC1	20
CC2	200
CC3	600
CC4	800
CC5	1200
CC6	1600
CC7	2000
MCB	60
MCM	1000
MCA	1700

7.2.1.8 Preparación de la muestra

La técnica seleccionada para el procesamiento de la muestra, y la cuantificación del analito, fue precipitación de proteínas (PP) o precipitación directa también llamada, debido a la sencillez y disminución de costos que ésta implica (Soltatani y Jouyban, 2014), además que ha sido reportada ampliamente por algunos investigadores como Zhang *et al.*, 2010, de Andrés *et al.*, 2014, Sudha *et al.*, 2016 y Grangeon *et al.*, 2017. La metodología empleada para el procesamiento de las muestras observa en la figura 9.

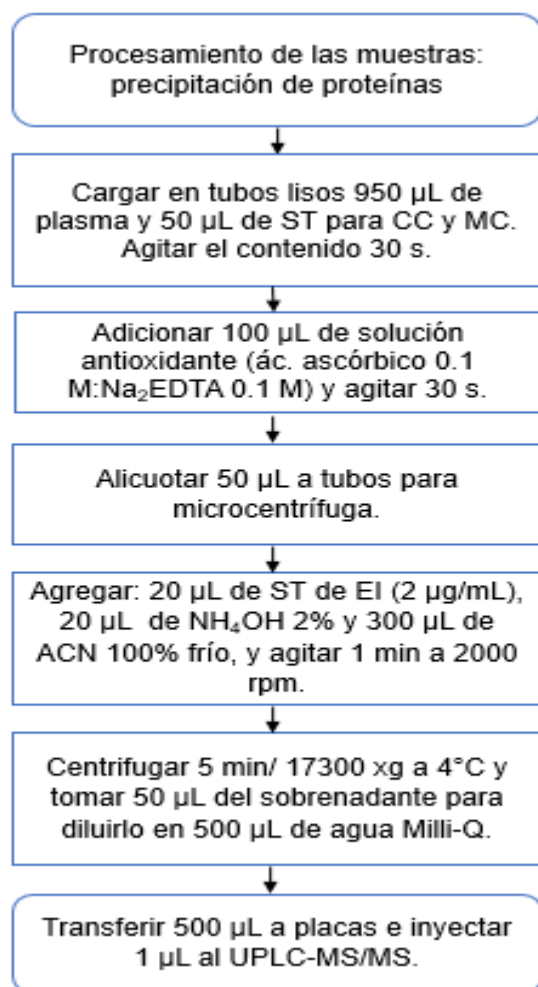


Figura 9. Metodología para el procesamiento de las muestras.

7.2.2 Validación del método bioanalítico

Los criterios de validación fueron establecidos de acuerdo con lo señalado en la NOM-177-SSA1-2013 y siguiendo las buenas prácticas de laboratorio.

7.2.2.1 Selectividad

Se analizaron 10 unidades de matriz biológica, una lipémica (LIP) y una hemolizada (HEM), procesando como blanco de plasma (BP) e inyectando por triplicado al equipo UPLC-MS/MS.

Para realizar la comparación de posibles interferencias de las áreas, se inyectó por triplicado una solución con una concentración equivalente al LIC y EI, pero tratándola como muestra de BR, es decir, reemplazando plasma por agua.

Las muestras de plasma, matriz lipémica y sangre total periférica (para obtener muestras hemolizadas) eran provenientes del banco de sangre del Hospital General de Obstetricia y Medicina Familiar número 60 del IMSS, cumpliendo con pruebas de bioseguridad (hepatitis B y C, VIH y VDRL) y con niveles mayores a 150 mg/dL de triglicéridos y 200 mg/dL de colesterol libre para el caso de la matriz lipémica, mientras que la matriz hemolizada fue generada a partir de sangre total y llevando a dilución al 2% v/v en plasma, esto de acuerdo a lo sugerido por el foro europeo de bioanálisis en 2014 (Ingelse *et al.*, 2014).

7.2.2.2 Efecto de matriz biológica

Se procesaron 10 unidades de plasma, una lipémica y una hemolizada como BP, y antes de inyectar al sistema cromatográfico, se le añadió analito y estándar interno en solución para obtener una concentración idéntica a la MCB y MCA, que, de acuerdo a la técnica, corresponde a sustituir los 500 µL de agua Milli-Q por 500 µL de una solución que contiene EI y analito; inyectando (por triplicado) posteriormente al sistema.

Por otra parte, con el fin de conseguir una respuesta del analito y EI en solución, se inyectaron por triplicado soluciones con concentraciones equiparables a la MCB y MCA.

7.2.2.3 Linealidad

Se llevaron a cabo tres corridas analíticas diferentes, en dos días distintos, y con dos curvas de calibración en matriz biológica por cada corrida analítica, donde se incluyó una muestra de BP y muestra cero (M₀) por curva. La muestra cero es preparada con plasma, estándar interno y con ausencia de analito.

7.2.2.4 Precisión

7.2.2.4.1 Repetibilidad

En un mismo día se evaluaron 6 series de MC (baja, media y alta), 6 muestras del LIC y 6 muestras control diluida (MCD), esta última, a una concentración de 3 veces el LSC y con un factor de dilución 1:4, de tal forma que su concentración final al diluir con plasma libre de fármaco, estaba dentro del intervalo de la curva de calibración, 1500 ng/mL, entre CC5 y CC6.

7.2.2.4.2 Reproducibilidad

Se efectuó el análisis por sextuplicado de las muestras del LIC y las muestras control (baja, media y alta) en 3 corridas analíticas diferentes y en 2 días distintos.

7.2.2.5 Exactitud

Para establecer la concordancia entre el valor obtenido y el valor nominal, a partir de los datos de repetibilidad y reproducibilidad se calculó la desviación de concentración obtenida con respecto al valor nominal (% de desviación), esto con base a la siguiente expresión:

$$\% \text{ Desviación} = 100 * \frac{\text{Concentración adicionada} - \text{Concentración obtenida}}{\text{Concentración adicionada}}$$

Donde:

Concentración adicionada = concentración nominal.

7.2.2.6 Efecto de acarreo

Se realizó la inyección de una muestra de BP, seguida de una del LSC y finalmente otras dos inyecciones de la misma muestra de BP.

7.2.2.7 Interferencia iónica

7.2.2.7.1 Por fármacos

Se determinó la interferencia iónica de los siguientes fármacos hacia el analito y estándar interno: butilhioscina, cafeína, cotinina, difenidol, desloratadina, ketorolaco y paracetamol.

Para concretar esto, se agregó en tubos lisos 950 μL de plasma, 25 μL de la solución de trabajo del analito (LIC 40X) y 25 μL de la solución de trabajo del fármaco a una concentración 40X (40 veces más concentrada con respecto a la $C_{\text{máx}}$), y procesando por triplicado de acuerdo a la metodología descrita.

Por otro lado, para realizar la comparación de las posibles interferencias, se adicionó en tubos lisos 975 μL de plasma y 25 μL de la solución de trabajo del analito (LIC 40X) y después se analizaron por triplicado.

7.2.2.7.2 Por anticoagulantes

Los anticoagulantes examinados fueron heparina de sodio (HEPA) y ácido etilendiaminotetraacético di potásico (K_2EDTA), colocando un volumen de plasma de 6 y 4 mL a los tubos BD vacutainer para obtener una concentración de 15.8 y 1.8 mg/mL para HEPA y K_2EDTA , respectivamente.

Luego se tomó una alícuota de 950 μL de los tubos BD vacutainer (con el anticoagulante) y se depositó en un tubo liso, adicionando además 50 μL de la solución de trabajo del analito (LIC, 20X) para después procesar por triplicado.

7.2.2.7.3 Por hemólisis o lipemia

En tubos lisos, se cargaron 950 μL de plasma lipémico o hemolizado y 50 μL de la solución de trabajo del analito (LIC, 20X), analizando e inyectando por triplicado al sistema.

7.2.2.8 Estabilidad del analito en matriz biológica

Para esta sección, se evaluaron por cuadruplicado las MCB y MCA después de haber sido expuestas a las condiciones del ensayo.

7.2.2.8.1 A corto plazo

Las muestras fueron preparadas en fresco y puestas sobre la mesa de trabajo aproximadamente por 5 h, finalizando este periodo se procedió a su procesamiento. Las condiciones de la sala eran de 20.1°C y una humedad relativa de 31%.

7.2.2.8.2 En muestra procesada

Las muestras recién centrifugadas se almacenaron a temperatura de refrigeración (2-8°C) por 24 h, pasado ese tiempo se diluyeron e inyectaron de acuerdo al método.

7.2.2.8.3 En el automuestreador

Una vez procesadas las muestras, éstas se dejaron en el automuestreador a una temperatura de 10°C y alrededor de 24 h.

7.2.2.8.4 A ciclos de congelación-descongelación

Las MCB y MCA se sometieron a 4 ciclos de congelación-descongelación (CCD), llevando a temperatura de ultracongelación (-70 ±10°C) por 24 h en cada ciclo, descongelando a temperatura ambiente y procesando entre cada ciclo.

7.2.2.8.5 A largo plazo

Se evaluó la estabilidad de las MCB y MCA por 155 días, siendo este el tiempo abarcado desde la toma de muestra de los sujetos de investigación hasta el análisis de las mismas.

7.2.8.9 Estabilidad del analito y estándar interno en solución

Se analizó individualmente la solución madre del analito, la solución de trabajo del LSC y la del estándar interno, realizando diluciones para que la concentración infundida no saturara el equipo ($<5 \times 10^7$). Dichas infusiones se realizaron por triplicado en flujo combinado con la proporción de la fase móvil de la cromatografía, y adquiriendo en un escaneo tipo MS, modo centroide y con una ventana de adquisición de ±20 % de la relación m/z del ion precursor.

Las estabildades de las soluciones fueron estimadas durante 7 días comparando la variabilidad de su intensidad asociada.

7.2.2.10 Tolerancia

Se probó la tolerancia del método bioanalítico al cambio de placas de polipropileno por placas con insertos de vidrio, para ello, se procesaron las MCB, MCM y MCA de acuerdo a la técnica extractiva mencionada.

7.2.3 Análisis de muestras

Se analizaron 3597 muestras de plasma, conformadas por 945, 921, 879 y 852 muestras para los periodos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. Estas muestras tuvieron pruebas de bioseguridad negativas o no reactivas.

7.3 Fase estadística

7.3.1 Cálculo de parámetros farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos de omeprazol se determinaron por medio del Software Phoenix WinNonlin (Certara L.P.) versión 6.4 siguiendo un modelo no compartimental extravascular (oral) de dosis única, que tiene sus fundamentos matemáticos tal y como se expresa en la tabla 14 (Jambhekar y Breen, 2009 y Jakia y Wolfsegger, 2011). Dichos parámetros se calcularon únicamente para 42 de los 44 sujetos de investigación contemplados en el desarrollo del protocolo clínico, dado que los sujetos 27 y 33 no participaron en ninguno de los periodos. De los 42 individuos que tomaron parte en el estudio, el sujeto 40 contó con 1 periodo, el 31 con 2 periodos y los sujetos 2, 18 y 36 tuvieron 3 periodos (tabla 19).

Tabla 14. Métodos o fórmulas matemáticas para la determinación de los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Parámetro	Fórmula/método
Área bajo la curva de 0-infinito ($ABC_{0-\infty}$)	$ABC_0^\infty = ABC_0^t + \frac{Cp_t}{Ke}$ <p>Cp_t: concentración plasmática al último tiempo de muestreo.</p>
Área bajo la curva de 0-t (ABC_{0-t})	$ABC_0^t = \sum_0^t \frac{Cp_{n-1} + Cp_n}{2} (t_n - t_{n-1})$
Área bajo la curva extrapolada ($ABC_{t-\infty}$)	$ABC_t^\infty = \frac{Cp_t}{Ke}$
$C_{m\acute{a}x}$	Método gráfico, concentración plasmática más alta del perfil concentración contra tiempo.
$t_{m\acute{a}x}$	Método gráfico, tiempo al que ocurre $C_{m\acute{a}x}$.
$t_{1/2}$	$t_{1/2} = \frac{0.693}{Ke}$
Tiempo de retardo (t_{lag})	Método gráfico, intersección con la recta de eliminación y absorción o tiempo al que se observa la primera cuantificación en el muestreo.
Tiempo medio de residencia (TMR)	$TMR = \frac{ABCM_0^\infty}{ABC_0^\infty}$ <p>$ABCM_{0-\infty}$: área bajo la curva del primer momento estadístico de cero a tiempo infinito.</p>
Constante de eliminación (Ke)	<p>Directamente del valor de la pendiente (m) de la recta de eliminación monoexponencial.</p> $Ke = -m$

7.3.2 Análisis de varianza

El análisis de varianza se llevó a cabo para establecer los efectos de secuencia, periodo, formulación y sujeto en los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} y

ABC_{0-∞} a través de un modelo aditivo que requiere la transformación de datos aritméticos a escala logarítmica. El modelo estadístico (Schall *et al.*, 2010 y Mogoş, 2013) es el siguiente:

$$Y_{ijk} = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + e_{ijk}$$

Donde:

Y_{ijk} = es la respuesta (C_{máx} o ABC) del i-ésimo sujeto en la k-ésima secuencia durante el j-ésimo periodo.

μ = es la media poblacional.

S_{ik} = es el efecto aleatorio del i-ésimo sujeto en la k-ésima secuencia.

P_j = es el efecto fijo del j-ésimo periodo.

$F_{(j,k)}$ = es el efecto fijo directo de la formulación en la k-ésima secuencia cuando es administrada en el j-ésimo periodo.

e_{ijk} = es el error aleatorio en la observación Y_{ijk} .

Los supuestos fundamentales para el análisis de inferencias sobre los efectos fueron:

1. $\{S_{ik}\}$ son independientes con distribución normal con media cero y varianza σ^2_S .
2. $\{e_{ijk}\}$ son independientes con distribución normal con media cero y varianza σ^2_e .
3. $\{S_{ik}\}$ y $\{e_{ik}\}$ son mutuamente independientes.

Por otro lado, los criterios de aceptación del ANOVA que se fijaron son:

1. Valor de p (probabilidad)>0.05: no existe efecto de periodo.
2. Valor de p<0.05: existe efecto de periodo.

El análisis de varianza también se obtuvo empleando Phoenix WinNonlin versión 6.4.

7.3.3 Decisión de bioequivalencia

7.3.3.1 Intervalos de confianza

Para dictaminar bioequivalencia entre los medicamentos de prueba y de referencia, se estimaron los intervalos de confianza (IC) al 90% de las medias geométricas de los cocientes (prueba/referencia) de los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y ABC en su forma logarítmica, y teniendo como criterio de aprobación, un rango de 80-125% de acuerdo a la normatividad mexicana.

Para la construcción de los IC se procedió como a continuación se describe: si μ_R y μ_P son las medias poblacionales verdaderas de cualquier parámetro farmacocinético ($C_{m\acute{a}x}$ o ABC) calculado con datos plasmáticos o urinarios, para la formulación de referencia y para la formulación de prueba respectivamente, y si \bar{Y}_R y \bar{Y}_P son las medias obtenidas de las muestras; y suponiendo que los datos tienen una distribución normal con homogeneidad de varianzas, entonces el intervalo al 100 (1- α)% está dado por (Tothfalusi *et al.*, 2009):

$$(\bar{Y}_R - \bar{Y}_P) - t(1 - \alpha, glE) * \sqrt{\frac{2S^2}{n}} \leq \mu_R - \mu_P \leq (\bar{Y}_R - \bar{Y}_P) + t(1 - \alpha, glE) * \sqrt{\frac{2S^2}{n}}$$

Donde:

S^2 = cuadrado medio del error obtenido del análisis de varianza.

n = número de sujetos de investigación.

$t(1-\alpha/2, glE)$ = valor de t de una cola a un nivel significancia α y grados de libertad (gl) del error del ANOVA.

Los IC al 90% se establecieron con el uso de Phoenix WinNonlin versión 6.4.

7.3.3.2 Prueba de hipótesis del intervalo de confianza

Las hipótesis para los intervalos de confianza construidos al 90%, para el cociente entre los promedios (media geométrica) de los medicamentos de prueba y de referencia, se evaluaron con los datos obtenidos de la transformación logarítmica

de $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ empleando la prueba t doble unilateral (TDU) de Schuirmann (Chen y Huang, 2009 y Chow y Liu, 2009).

El juego de hipótesis considerado fue:

$$H_{01}: \mu_P - \mu_R \leq \theta_L \text{ vs } H_{a1}: \mu_P - \mu_R > \theta_L$$

$$H_{02}: \mu_P - \mu_R \geq \theta_U \text{ vs } H_{a2}: \mu_P - \mu_R < \theta_U$$

Donde:

H_{01} y H_{02} = hipótesis nulas de bioinequivalencia.

H_{a1} y H_{a2} = hipótesis alternativas de bioequivalencia.

θ_L = límite inferior del intervalo.

θ_U = límite superior del intervalo.

El procedimiento propuesto de dos pruebas de un lado, sugiere la conclusión de equivalencia de μ_P y μ_R a un nivel de significancia α si, y solo sí, en el juego de hipótesis H_{01} y H_{02} se rechazan (el intervalo no puede ser menor ni mayor a 80 y 120%). Bajo los supuestos de normalidad, los dos conjuntos de hipótesis unilaterales se pueden analizar con las pruebas t ordinarias de un solo lado, declarando bioequivalencia si:

$$T_L = \frac{(\bar{Y}_P - \bar{Y}_R) - \theta_L}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} > t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$$

$$T_U = \frac{(\bar{Y}_P - \bar{Y}_R) - \theta_U}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} < -t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$$

Donde:

T_L = estadístico de prueba para el límite inferior del intervalo

T_U = estadístico de prueba para el límite superior del intervalo

$\hat{\sigma}_d$ =estimador de varianza

$t_{(\alpha, n_1+n_2-2)}$ = distribución de probabilidades de t de Student

n_1 y n_2 = número de sujetos de investigación por secuencias

De igual forma, los valores de probabilidad de la prueba TDU de Schuirmann se calcularon ejecutando el programa Phoenix WinNonlin, y con los siguientes principios de aceptación y/o rechazo para la prueba de hipótesis:

1. $p > 0.05$: aceptación de H_0
2. $p < 0.05$: rechazo de H_0

7.3.4 Análisis de valores extremos o atípicos

7.3.4.1 Residuales estudentizados

Los residuales estudentizados (E_i) fueron estimados a partir de la siguiente fórmula:

$$E_i = \frac{e_i}{\sqrt{MSE_{(i)}(1 - h_i)}}$$

Donde:

e_i =i-ésimo residual.

$MSE_{(i)}$ = error cuadrático medio basado en el modelo estimado con la observación i-ésima eliminada.

h_i = apalancamiento.

Se asumió que los E_i seguían una distribución t con $N-K-2$ (N es el tamaño de muestra y K es el número de variables independientes) grados de libertad, y que aquellas observaciones con residuales estudentizados fuera del rango de ± 2 , eran estadísticamente significativas a un nivel de 95%, y por lo tanto se trataban de valores extremos o atípicos (Singh *et al.*, 2014).

7.3.4.2 Prueba de Grubbs

Los datos encontrados como potencialmente atípicos, fueron confirmados mediante la prueba de Grubbs, suponiendo un conjunto de datos univariados que sigue una distribución normal (Schall *et al.*, 2010). El estadístico de prueba es el que a continuación se señala:

$$G = \frac{X_i - \bar{X}}{S}$$

Donde:

G= estadístico para la prueba de Grubbs

X_i=valor atípico

\bar{X} =promedio de la muestra

S= desviación estándar de la muestra

La existencia de datos atípicos se analizó con las hipótesis siguientes:

H₀: no hay datos atípicos en la muestra

H_a= hay al menos un dato atípico en la muestra

Se aceptó la hipótesis alternativa de existencia de datos atípicos si el valor de G calculado era > al valor de G crítico con $\alpha=0.02$, es decir:

$$G > \frac{N-1}{\sqrt{N}} \sqrt{\frac{(t_{\frac{\alpha}{2N}, N-2})^2}{N-2 + (t_{\frac{\alpha}{2N}, N-2})^2}}$$

Donde:

$t_{\alpha/2N, N-2}$ es el valor crítico de la distribución t con N-2 grados de libertad y un nivel de significancia de $\alpha/2N$.

8.0 DISCUSIONES Y RESULTADOS

8.1 Fase clínica

8.1.1 Medicamentos de referencia y de prueba

El medicamento de prueba procedía de un tamaño de muestra de 10% de un lote productivo, elaborado de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2015 “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos” y cumplía con los estándares de calidad oficiales dictados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM): valoración y uniformidad de contenido, tabla 15.

El cumplimiento de las pruebas de valoración y uniformidad se declaran de acuerdo a los certificados de análisis otorgados por el patrocinador, donde los resultados porcentuales de la uniformidad de contenido son del 99.4 para el medicamento de prueba (Ultramep) y 101.4 para el de referencia (Losec A), que no excede el rango de aceptabilidad y que es claramente evidenciado por una diferencia de uniformidad (Δ) de 2 %. Para la prueba de valoración, los resultados se encontraron dentro de los límites permisibles (entre 18 y 20 mg de omeprazol/ cápsula), ya que por cada cápsula se tenía 19.8 y 19.36 mg de omeprazol para el medicamento de prueba y de referencia, correspondientemente.

El medicamento que se utilizó como referencia de acuerdo a lo indicado por la autoridad sanitaria, disponía igualmente de certificados Farmacopeicos de control de calidad (tabla 15).

Tabla 15. Valores de las pruebas de uniformidad de contenido y valoración para los medicamentos de referencia y de prueba.

Prueba	Valor		Aceptación
	Referencia	Prueba	
Uniformidad de contenido (%)	101.4	99.4	L1=15%
Valoración (mg/cápsula)	19.36	19.8	18-22 mg/cápsula (90-110%)

Δ uniformidad= 2%

8.1.2 Caracterización antropométrica y clínica de la población de estudio

De la muestra total de sujetos de investigación, 44, solamente 42 se involucraron en el estudio, y de estos, el sujeto 40 contó con 1 periodo, el 31 con 2 periodos y los sujetos 2, 18 y 36 tuvieron 3 periodos (tabla 19). A continuación, se muestran los datos antropométricos y clínicos de los 42 sujetos, 21 hombres y 21 mujeres que concluyeron exitosamente el ensayo.

La caracterización antropométrica incluyó los datos de la tabla 16, con promedios de 27.28 años, 67.40 kg de peso, 1.68 metros de altura, 23.81 kg/m² de IMC, 36.0 °C de temperatura corporal, 109.23 mmHg de presión sistólica, 71.76 mmHg de presión diastólica, 71.61 latidos por minuto de frecuencia cardíaca y 17.04 respiraciones por minuto de frecuencia respiratoria para hombres, mientras que para las mujeres presentaron valores de 29.09 años, 58.25 kg, 1.58 m, 23.11 kg/m², 36.09 °C, 103.38 mmHg de presión sistólica, 65.95 mmHg de presión diastólica, 68.19 latidos por minuto y 17.42 respiraciones por minuto; que para ambos sexos no se obtuvieron parámetros fuera del rango de aceptación (tabla 16).

Para la caracterización clínica, los elementos más representativos de la biometría hemática (eritrocitos, hemoglobina y leucocitos) y química sanguínea (glucosa, creatinina, colesterol y triglicéridos) de la tabla 17 fueron normales con respecto a los valores de referencia, entendiéndose entonces que los sujetos, hombres y mujeres, no eran anémicos, no poseían enfermedades activas, disponían de buena función renal, no eran diabéticos o con problemas dislipidémicos; además que de acuerdo a sus paneles de bioseguridad estaban libres de enfermedades infectocontagiosas como hepatitis B y C, VIH y sífilis.

Tabla 16. Datos antropométricos de los sujetos de investigación.

Parámetro	Hombre (Media± DE)	Mujer (Media± DE)	Rango
Edad (años)	27.28±9.34	29.04±8.58	18-55
Peso (kg)	67.40±8.48	58.25±6.55	No aplica
Altura (m)	1.68±0.070	1.58±0.05	No aplica
IMC (kg/m ²)	23.81±2.33	23.11±2.29	18-27
Temperatura (°C)	36.0±0.27	36.09±0.24	35.5-36.9
Presión sistólica (mmHg)	109.23±7.79	103.38±6.59	<120
Presión diastólica (mmHg)	71.76±3.60	65.95±4.43	<80
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	71.76±5.17	68.19±5.10	60-100
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	17.04±0.804	17.42±0.97	16-20

Tabla 17. Datos de las pruebas de laboratorio de los sujetos de investigación.

Parámetro	Hombre Media± DE	Valor de referencia	Mujer Media± DE	Valor de referencia
Eritrocitos (eritrocito/μL)	5.469X10 ⁶ ±0.40	4.39-6.10X10 ⁶	4.68X10 ⁶ ±0.28	3.87-5.44X10 ⁶
Hemoglobina (g/dL)	16.68 ±1.06	13.80-18.50	14.10±0.74	11.70-16.60
Leucocitos (leucocito/ μL)	6.33 X10 ³ ± 1.04	3.84-9.79X10 ³	6X10 ³ ±1.60	3.56- 10.30X10 ³
Glucosa (mg/dL)	91.65 ±5.38	60-110	86.46±8.93	60-110
Creatinina sérica (mg/dL)	0.854 ±0.091	0.77-1.32	0.690±0.11	0.59-1.04
Colesterol (mg/dL)	158.24 ±29.99	<200	151.04±26.95	<200
Triglicéridos (mg/dL)	107.71 ±32.77	<150	88.55±33.14	<150

En el examen general de orina los hallazgos fueron no relevantes clínicamente, ya que los parámetros eran aislados y no alcanzaron rangos para considerarse como patología, por ejemplo, bacterias aisladas con filamento mucoide ocasional y escaso, sin nitritos o esterasa, cristales de oxalato con filamento mucoide escaso y cetonas aisladas. Por otro lado, los electrocardiogramas mostraron eventos de arritmia y bradicardia sinusal, bloqueo incompleto de la rama derecha y haz de His, arritmia sinusal y repolarización precoz considerados como normales y que no representan enfermedades cardíacas.

Todo lo previamente enunciado prueba que, durante todo el transcurso del estudio clínico, los sujetos, hombres y mujeres, efectivamente mantuvieron un buen estado de salud y por lo tanto la población era sana en términos de lo precisado normativamente.

8.1.3 Manifestaciones clínicas: implicaciones y toma de decisiones

Se produjeron 21 tipos de manifestaciones clínicas no deseables: estreñimiento, hematoma periocular, rinorrea verdosa y hialina, cefalea, tos, hipoacusia, dolor del trapecio izquierdo, dolor torácico, herpes labial, náuseas leves, dolor abdominal, distensión abdominal, mareo, faringodinia, dolor dental en tercer molar, rash cutáneo, flujo vaginal, parestesia facial, cólico intestinal, fiebre y pirosis. Las mujeres presentaron 14 manifestaciones no deseables, que es mayor comparada con aquellas expresadas por los hombres, 7 (tabla 18).

Las manifestaciones se clasificaron de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 como eventos adversos (rinorrea, mareo, faringodinia, dolor torácico y tos), reacciones adversas a medicamentos (estreñimiento, cólico intestinal, rash cutáneo, pirosis, cefalea y náuseas) y reacciones adversas inesperadas (distensión abdominal, flujo vaginal, parestesia facial, dolor en trapecio izquierdo, herpes, hipoacusia, hematoma periocular y dolor dental).

Tabla 18. Manifestaciones clínicas no deseables de los sujetos de investigación y medicamentos concomitantes de rescate.

Número de sujeto	Edad	Sexo	Manifestación clínica no deseable	Medicamento concomitante
1	46	Mujer	Estreñimiento	Sin tratamiento
2	25	Hombre	Hematoma periorcular	Dexametasona gotas oftálmicas, una gota cada 8 h
3	27	Mujer	Rinorrea verdosa, cefalea, tos e hipoacusia	Paracetamol 500 mg VO DU, loratadina 10 mg VO DU y desloratadina 5 mg VO DU
4	27	Mujer	Rinorrea hialina y tos	Paracetamol 500 mg VO una tableta cada 8 h, y loratadina 10 mg VO una tableta cada 24 h
9	55	Mujer	Dolor del trapecio izquierdo y cefalea	Sin tratamiento
10	27	Mujer	Rinorrea hialina	Sin tratamiento
14	30	Mujer	Dolor torácico y herpes labial	Paracetamol 500 mg VO cada 8 h por 1 día y ketorolaco sublingual 30 mg DU
15	23	Mujer	Náuseas leves, cefalea y dolor abdominal	Ketorolaco sublingual 30 mg DU, ibuprofeno 400 mg VO DU y trimebutina 200 mg VO cada 24 h
18	25	Hombre	Distensión abdominal	Sin tratamiento
19	19	Mujer	Mareo, faringodinia, dolor dental (tercer molar) y estreñimiento	Ketorolaco sublingual 30 mg DU
21	22	Hombre	Rinorrea	Sin tratamiento
26	30	Mujer	Rash cutáneo, flujo vaginal y cefalea	Sin tratamiento
28	23	Hombre	Faringodinia	Sin tratamiento
30	40	Mujer	Cefalea	Ketorolaco sublingual 30 mg DU
31	22	Mujer	Distensión abdominal, náuseas leves y parestesia facial	Complejo B intramuscular y pregabalina VO 75 mg
32	26	Hombre	Náuseas y cólico intestinal	Sin tratamiento
36	29	Mujer	Estreñimiento	Sin tratamiento
38	27	Hombre	Cefalea, fiebre y tos seca	Desloratadina 10 mg VO DU y paracetamol 500 mg VO DU
39	30	Mujer	Rinorrea hialina, cefalea, faringodinia y cefalea con rinorrea	Desloratadina 5 mg VO cada 12 h, 2 dosis, paracetamol 500 mg VO DU, loratadina 10 mg VO DU y ketorolaco sublingual 30 mg DU
41	20	Hombre	Náuseas, cefalea y mareo	Sin tratamiento
44	26	Mujer	Cefalea, pirosis y rinorrea hialina	Loratadina 10 mg VO DU

VO: vía oral, DU: dosis única

En cuanto a la gravedad y severidad de las manifestaciones o casos, son del tipo no grave y de severidad leve para el caso de estreñimiento, mareo, náuseas, faringodinia, dolor del trapecio izquierdo, hipoacusia y pirosis, porque estos problemas se toleraron fácilmente y no requirieron tratamiento; y de severidad moderada para síntomas como dolor torácico, rinorrea hialina y verdosa, tos, cefalea, parestesia facial, herpes labial, dolor dental y abdominal, fiebre y hematoma periocular, dado que, aunque no amenazaron directamente la vida de los voluntarios, si precisaron de tratamiento farmacológico. La forma de contrarrestar las respuestas indeseables y lograr un desenlace sin secuelas consintió en anamnesis, vigilancia, reposo y dosis de rescate (tabla 18).

En el informe de Poo *et al.*, 2008 para población mexicana, de igual modo se identificaron manifestaciones no deseables para omeprazol, tales como: cefalea, taquicardia, mareo y dolor del codo izquierdo relacionado con la venopunción, y algunas otras como náuseas y vómito fueron descubiertas por Reyes *et al.*, 2016, que a pesar de todo ello, a los inhibidores de la bomba de protones se les adjudica notable seguridad y eficacia con mínimas reacciones adversas (Ali *et al.*, 2009 y Xiao *et al.*, 2010).

Con base a lo anterior, a lo marcado en la literatura y lo observado experimentalmente, a las formulaciones de omeprazol evaluadas en este estudio de bioequivalencia es viable conferirles seguridad en población mexicana.

Debido a la presencia de efectos no deseados, inasistencia y retiro de aprobación de participación de los sujetos, algunos fueron eliminados en ciertos periodos o de todo el estudio. Para el caso de aquellos que no asistieron, se tiene que los sujetos 27 y 33 abandonaron el protocolo clínico completamente, el 31 decidió no incluirse más en los periodos 3 y 4, el 40 únicamente participó en el periodo 1 y el sujeto 18 faltó al periodo 3. Para las circunstancias de manifestaciones indeseables, en el periodo 2 el sujeto 31 presentó un evento adverso (parestesia facial) posterior al periodo y sin ser eliminado del mismo, en tanto que en el periodo 4 el sujeto 2 fue excluido, a causa de que expresó hematoma periocular. La eliminación realizada se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Eliminación de los sujetos de investigación del estudio clínico.

Número de asignación del sujeto	Periodo	Observación
27,33	1	No participaron en ningún periodo
27,33 y 40	2	Sujeto 40: únicamente se presentó al periodo 1.
27,33, 31, 18 y 40	3	Sujeto 31: decidió no participar en los periodos 3 y 4. Sujeto 18: no se presentó por motivos personales.
27,33, 2, 31,36 y 40	4	Sujeto 2: eliminado por presencia de evento adverso (hematoma periocular). Sujeto 36: no se presenta por motivo laboral.

8.2 Fase analítica

8.2.1 Desarrollo del método bioanalítico

El intervalo de cuantificación (CC1 a CC7) de omeprazol fue de 20.00-2000.00 ng/mL, estipulado de acuerdo a la $C_{\text{máx}}$ promedio reportada en un estudio piloto ejecutado en población mexicana por Pharmometrica S.A. de C.V, 535.354 ng/mL, cuyo valor máximo de 1619.404 ng/mL en un sujeto de investigación fue razón de ampliar el rango de cuantificación hasta 2000.00 ng/mL, que coincide con lo presentado por De Smet *et al.*, 2010, Vijayaraghavan *et al.*,2011 y Liu *et al.*, 2012, donde se trabajó con un límite superior de cuantificación de 2000.00 ng/mL, y con un límite inferior de 5.224, 5, y 5 ng/mL, respectivamente. Otras de las situaciones que hizo necesario ampliar el rango de cuantificación, es la variación interindividual de las concentraciones plasmáticas debido al metabolismo oxidativo polimórfico de la S-mefenitoína hidroxilasa, como se indica en las investigaciones de Vital *et al.*, 2008 y Ahmad *et al.*, 2015.

En otro orden de ideas, las condiciones espectrométricas propiciaron la ionización y fragmentación del analito y estándar interno, lo cual se advierte fácilmente en los

espectrogramas de las figuras 10 y 11. Para el analito, el patrón de fragmentación (ion producto→ion precursor) tenía una relación m/z de $346.27 \rightarrow 198.09$ (figura 10), con una intensidad de 3.24×10^7 para el ion precursor y de 1.69×10^7 para su producto, que para este último, de acuerdo a Boix *et al.*, 2014 le corresponde una composición elemental de $C_9H_{12}NO_2S^+$, infiriendo con ello que la fragmentación tuvo lugar en el bencimidazol (estructura química) y que la masa carga de 198.09 es del anillo piridínico del omeprazol, como lo confirma Zhou *et al.*, 2009 y Zhang *et al.*, 2010.

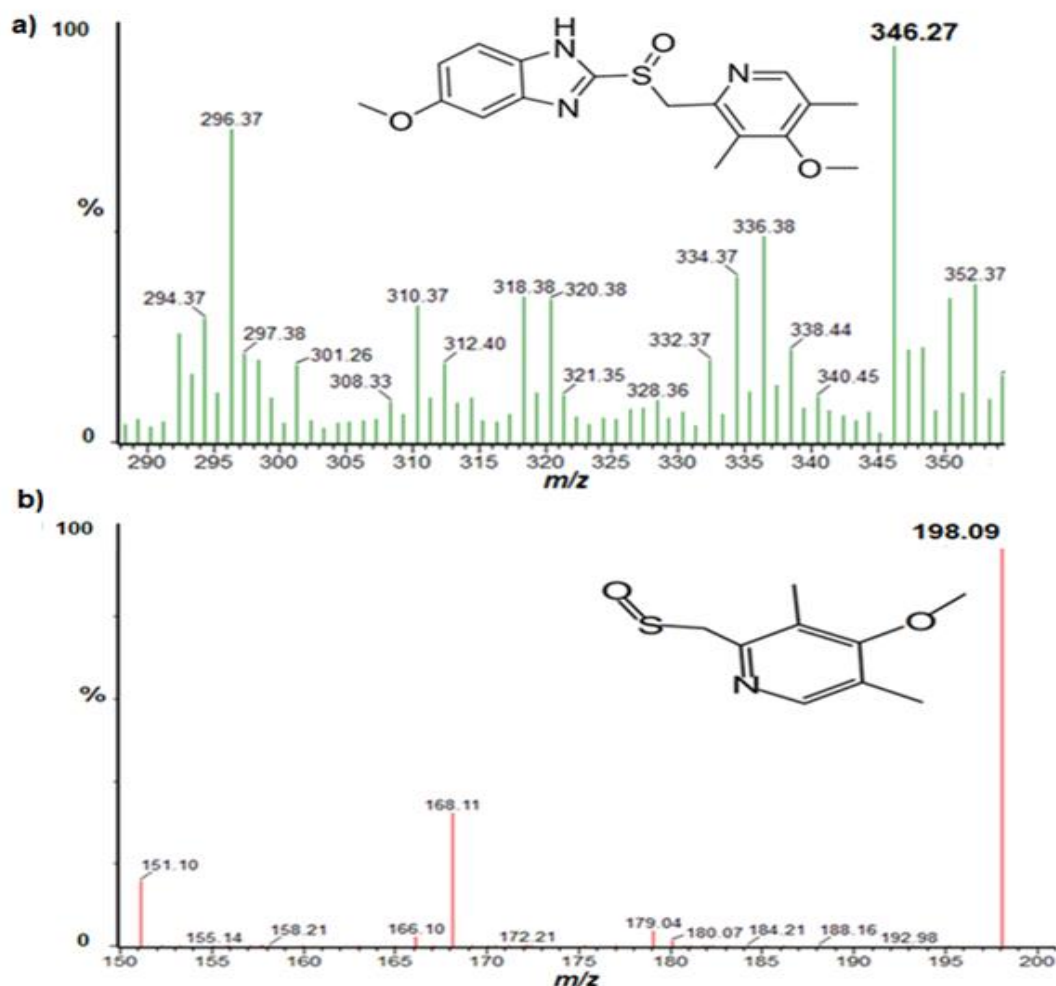


Figura 10. Espectrogramas de los iones precursor (a) y producto (b) de omeprazol.

En cuanto al estándar interno, su patrón de fragmentación fue de 384.24→200.05 m/z (figura 11), con una intensidad de 2.27×10^7 para el ion precursor y de 9.24×10^6 para el producto. Conforme a la m/z de 200.05, se puede señalar que el ion producto al que se dio lugar fue el anillo piridínico del PNT (Challa *et al.*, 2010 y Li *et al.*, 2011), concordando con los datos de omeprazol, y por lo tanto, sugiriendo que el comportamiento espectrométrico entre ellos es semejante y que la elección de PNT como estándar interno fue correctamente decidida, como experimentalmente queda verificado por los valores idénticos de energía de cono de 25 V y de energía del ion de colisión de 10 eV utilizados para OMZ y PNT en la optimización espectrométrica de masas (tabla 11).

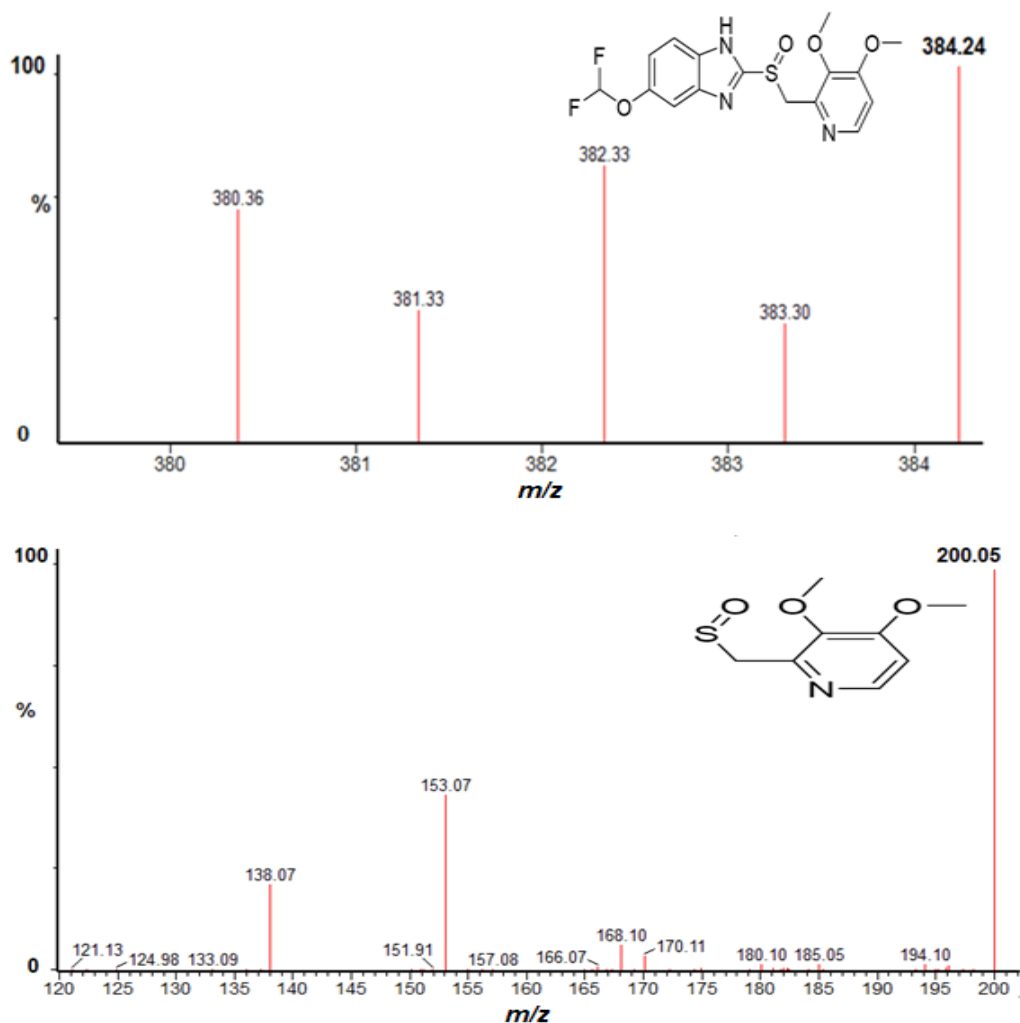


Figura 11. Espectrogramas de los iones precursor (a) y producto (b) de pantoprazol.

Las condiciones cromatográficas empleadas, columna C₁₈ en fase reversa y AF 0.1% en agua y ACN 100% como fase móvil en proporción 78:22 v/v a un flujo de 0.4 mL/min en condiciones isocráticas, generaron una excelente separación del OMZ y del estándar interno con los mejores tiempos de retención (t_R), valores de factor de capacidad (k') y picos cromatográficos más agudos, que de acuerdo a de Andrés *et al.*, 2014 esto se explica a causa de que la adición de AF 0.1 % como fase móvil reduce el pH y los t_R de compuestos básicos como OMZ, y como resultado de esto los picos son más agudos, además que el AF mejora la protonación e ionización de los compuestos y con ello su detección (De Smet *et al.*, 2010). Para OMZ el t_R y k' fueron de 0.88 min y 2.513, y PNT mostró un t_R de 1.51 min y un k' de 5.040 que en conjunto permitieron un tiempo de inyección de 2.2 min por muestra, que es menor a los tiempos de inyección documentados por Vittal *et al.*, 2008, Vijayaraghavan *et al.*, 2011, Zhang *et al.*, 2010, De Smet *et al.*, 2010, Noubarani *et al.*, 2010 y de Andrés *et al.*, 2014, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 10.0 y 13.0 min respectivamente, lo que significa que el método bioanalítico desarrollado en la presente investigación admite un cantidad mayor de muestras a analizar por día.

8.2.2 Validación

En esta sección, los valores de aceptación para las pruebas efectuadas fueron establecidos de acuerdo a los criterios de la NOM-177-SSA1-2013 del anexo A.

8.2.2.1 Selectividad

En las unidades analizadas de matriz biológica (plasma normal), hemolizada y lipémica no hubo presencia de analito y estándar interno, dado que no se encontraron picos cromatográficos a los tiempos de retención del analito y del estándar interno, esto en contraste con las soluciones de comparación. Esto permitió aprobar los lotes de plasma (normal, lipémico y hemolizado) para su uso en el resto de las pruebas de validación del método con seguridad de que no incluían analito ni estándar interno, demostrándose así la alta selectividad del método.

8.2.2.2 Efecto de matriz biológica

La respuesta del analito en plasma y en solución sirvió para calcular el factor de matriz normalizado (FMN), que es el cociente de tales respuestas. El coeficiente de

variación porcentual (%CV) del FMN estaba por debajo del 15% (tabla 20) en las unidades de matriz biológica, lipémica y hemolizada para las concentraciones equivalentes a las muestras control baja y alta, deduciendo entonces que los componentes endógenos de la matriz biológica como metabolitos, impurezas o alguna otra sustancia que se agregara como parte del análisis no afectaron significativamente la respuesta del OMZ y por consiguiente tampoco su cuantificación, su grado de ionización (aumento o disminución), precisión de datos, sus picos cromatográficos y la sensibilidad del método (Sudha *et al.*, 2016). Lo anterior le permite a esta metodología analizar muestras de sujetos de investigación que se encuentren hemolizadas o lipémicas sin que se afecte la respuesta y cuantificación de OMZ.

Tabla 20. Valores del factor de matriz normalizado para las muestras control baja y alta.

Parámetro	Lote de plasma					
	Normal		Lipémico		Hemolizado	
	MCB	MCA	MCB	MCA	MCB	MCA
Promedio	0.995	1.012	0.982	1.004	0.999	1.00
DE	0.010	0.991	0.009	0.007	0.011	0.005
CV (%)	0.991	1.223	0.932	0.740	1.075	0.451

DE: desviación estándar

8.2.2.3 Linealidad

De las 6 curvas de calibración (con 7 niveles de concentración cada una) evaluadas en las 3 corridas analíticas distintas y 2 días diferentes, el modelo encontrado que describe la relación entre la concentración y la respuesta fue: $y = 2.09349X - 6.91622$, donde y es la respuesta y x la concentración. Las curvas se ajustaron mejor a una ponderación $1/X^2$, presentando un CV (%) de pendiente intradía de 2.093, coeficiente de determinación (r^2) de 0.9971 y un coeficiente de correlación de Pearson (r) de 0.99855, denotando el ajuste correcto del modelo a la variable en cuestión y que a medida que aumenta la concentración de omeprazol incrementa la

respuesta, es decir, la tendencia es lineal (figura 12) en el intervalo de 20.00-2000.00 ng/mL para la evaluación farmacocinética de OMZ, presentando ventaja en un límite superior de cuantificación más alto con respecto al intervalo de 1-1000.00 ng/mL de Zhang *et al.*, 2014.

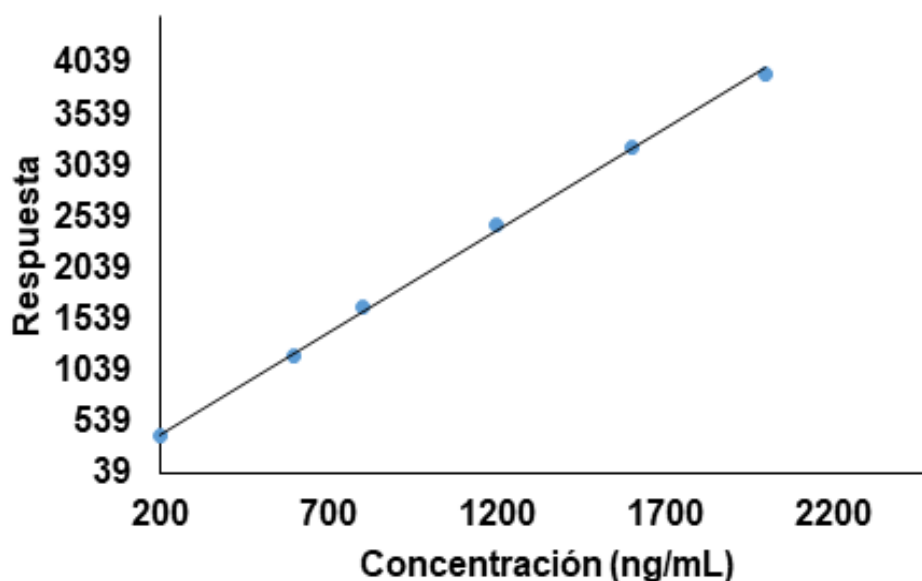


Figura 12. Modelo lineal de concentración contra respuesta de omeprazol.

Ya que por curva de calibración se introduce una muestra cero (plasma y estándar interno) y por corrida analítica una de blanco reactivo (sin analito y estándar interno), es factible señalar que la contaminación causada de forma cruzada (analito-estándar interno) y por agentes acuosos (disolventes, por ejemplo) es insignificante, esto guiado por los cromatogramas (no mostrados) de las muestras sin señal de analito para la M_0 y de analito y estándar interno para la muestra de blanco reactivo.

8.2.2.4 Precisión y exactitud

Los porcentajes de desviación de las MCB, MCM, MCA, LIC y MCD con respecto a sus concentraciones nominales en un mismo día de análisis fueron de 1.490, 4.443, 2.344, 1.510 y 1.615 %, correspondientemente, que no sobrepasan el 15% y 20 % (LIC) del criterio de aprobación. Esto significa que la metodología desarrollada, con el uso precipitación de proteínas como técnica de limpieza de la muestra, brindó precisión de resultados aplicable a un día de análisis y que equivale a decir que los resultados eran repetibles.

La precisión de la MCD indicó que una dilución de hasta 4 veces (1:4) es válida es caso de ser necesaria, por ejemplo, si en un día de análisis una de las muestras de los sujetos de investigación presentara una concentración de OMZ que esté por arriba del LSC, se aplicaría el factor dilución para comprobar si esa concentración realmente superó el intervalo de cuantificación (De Andrés *et al.*, 2014).

Para la reproducibilidad, los porcentajes de desviación de las concentraciones de las MCB, MCM, MCA y del LIC en 2 días diferentes de análisis fueron de 0.341, 1.946, 0.311 y 1.844 %, explicando que el método fue preciso en 2 días diferentes y que las muestras de los sujetos de investigación pueden ser analizadas en al menos dos días distintos.

Considerando que los porcentajes de desviación de las concentraciones de las MCB, MCM, MCA, LIC y MCD de la repetibilidad y reproducibilidad estuvieron por debajo de 15% con respecto a la concentración nominal, se puede declarar que el método bioanalítico fue preciso y exacto para el rango de cuantificación descrito.

8.2.2.5 Efecto de acarreo

Acorde al cromatograma (figura 13) de la muestra de BP inyectada al equipo UPLC-MS/MS antes y después de la del LSC, se establece que durante la corrida analítica no se dio lugar al aumento o disminución de la señal del analito o del estándar interno por contaminación de muestras anteriores (LSC), en vista de que la muestra de BP no exhibió picos cromatográficos a los t_R de OMZ y PNT, lo cual denota que las fases de lavado de sellos (ACN 10 %), de purga y de la aguja de inyección, ACN 40 %, fueron idóneas.

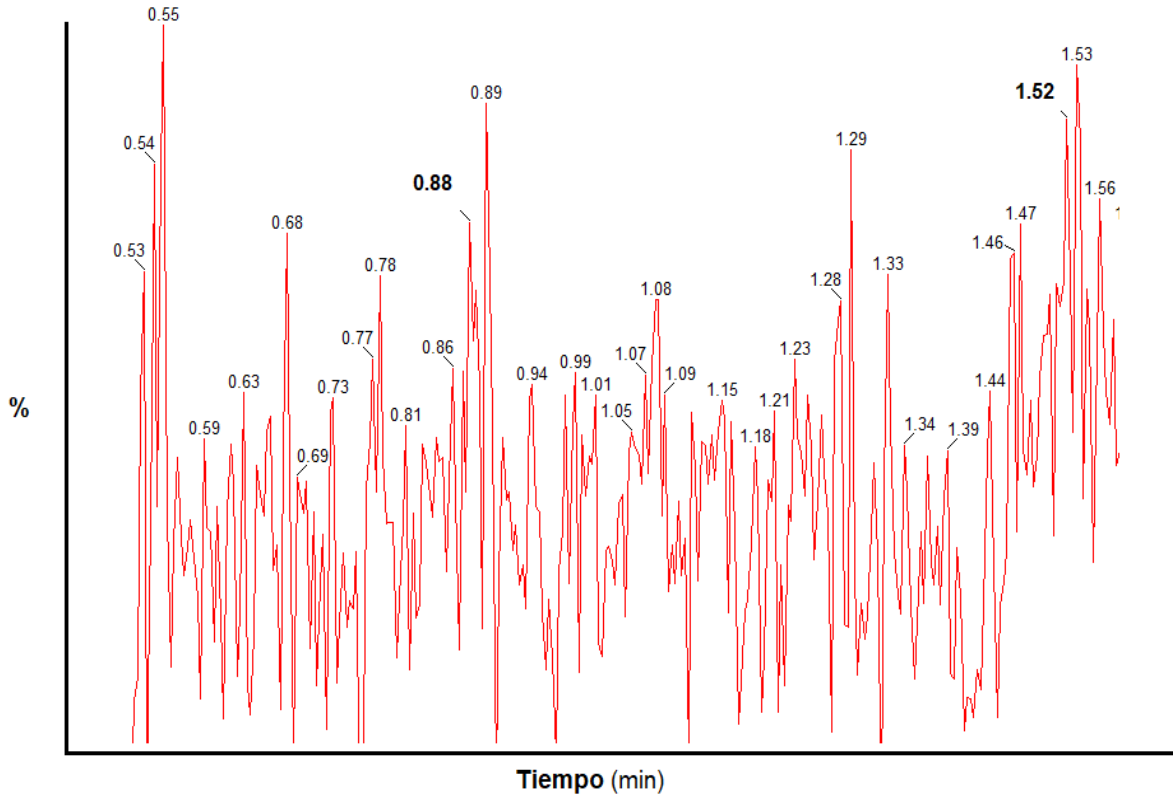


Figura 13. Cromatograma de la muestra de blanco de plasma después de la inyección de la muestra del límite superior de cuantificación.

8.2.2.6 Interferencia iónica

El grado de interferencia iónica hacia el analito y estándar interno, provocado por los medicamentos concomitantes administrados como tratamiento farmacológico en las manifestaciones indeseables de la fase clínica, se estimó a través del porcentaje de desviación de sus respuestas. Este ensayo se realizó para butilioscina, cafeína, cotinina, desloratadina, difenidol, ketorolaco y paracetamol, ya que algunos de aquellos nombrados en la tabla 18 fueron excluidos: loratadina, complejo B, pregabalina, ibuprofeno, trimebutina y dexametasona; considerando que ya había pasado el $t_{m\acute{a}x}$ de omeprazol y que los sujetos de investigación estaban en el periodo de lavado o en valoración médica posperiodo.

Los porcentajes de desviación de la respuesta para el analito y estándar interno (tabla 21) fueron menores al 20% (criterio de aceptación), de tal manera que se asume que butilhioscina, cafeína, cotinina, desloratadina, difenidol, ketorolaco y paracetamol no provocaron interferencias en la respuesta y cuantificación de OMZ, de tal forma que el método es altamente selectivo y libre de interferencias debido a medicamentos concomitantes (Sudha *et al.*, 2016). El porcentaje de mayor interferencia (6.241%) para omeprazol lo indujo cotinina, y para pantoprazol (7.6909%), paracetamol, que, aunque no superaron el porcentaje de desviación del $\pm 20 \%$, para futuros estudios de bioequivalencia de omeprazol podría ser oportuno comunicar a los sujetos de investigación disminuir o eliminar la ingesta de cigarrillos antes de entrar a cualquier periodo, ya que la nicotina que contienen los cigarrillos genera cotinina que puede afectar la respuesta de OMZ.

Tabla 21. Datos de la evaluación de interferencia iónica por fármacos concomitantes.

Fármaco/compuesto	% desviación de respuesta	
	Omeprazol	Pantoprazol
Butilhioscina	2.663	0.0851
Cafeína	0.473	3.657
Cotinina	6.241	2.756
Desloratadina	0.774	0.812
Difenidol	2.094	0.916
Ketorolaco	3.156	0.163
Paracetamol	3.280	7.690

Los anticoagulantes analizados, heparina sódica y K₂EDTA, ocasionaron desviaciones en la respuesta de OMZ y PNT de 9.936 y 3.0927 % para el analito y de 0.0842 y 3.241 % para el estándar interno, respectivamente. Omeprazol fue mayormente influenciado por heparina de sodio, y pantoprazol por K₂EDTA, sin embargo, los valores se encontraron dentro de los límites tolerables en la relación a la concentración nominal, 20 %, por lo cual, se acepta que los anticoagulantes

aquí expuestos no interfirieron en la respuesta y cuantificación de OMZ. El hecho de la aceptación de heparina de sodio como anticoagulante, gana importancia a causa de que esto garantiza su uso en los tubos de extracción de sangre periférica (muestra) de los sujetos de investigación, así como para la obtención de retorno venoso en la toma de muestra.

Por último, las matrices lipémicas y hemolizadas de plasma tampoco interfirieron considerablemente en la respuesta y cuantificación de OMZ, puesto que los porcentajes de desviación de respuesta del analito y estándar interno por el plasma hemolizado, fueron de 0.2029 y 3.3399 %, mientras que el plasma lipémico generó 6.4757 y 0.03655 % de desviación, cumpliendo los dos tipos de plasmas con el criterio de aceptación de no interferencia iónica. Esto quiere decir que las muestras de los sujetos con hemólisis o lipemia no modifican la respuesta de OMZ y PNT en más del 20 %.

En resumen, todo lo anterior indica que los medicamentos concomitantes, anticoagulantes, plasmas lipémicos o hemolizados no perturban la respuesta y cuantificación de omeprazol de manera significativa.

8.2.2.7 Estabilidad del analito en matriz biológica

La estabilidad del analito en la matriz biológica fue valorada por el porcentaje de desviación con respecto a la concentración nominal de las MCB y MCA a un tiempo determinado, que de acuerdo a la tabla 22, todas las estabilidades evaluadas cumplieron con el criterio de aceptación (entre el $\pm 15\%$ de la concentración nominal), instituyendo que omeprazol fue estable a diferentes condiciones. Como plasma íntegro fue estable a corto plazo (5.36 h a 20.1 °C y 31 % de humedad relativa), a ciclos de congelación-descongelación (4 ciclos, 24 h por ciclo entre $-70\pm 10^{\circ}\text{C}$) y a largo plazo (155 días, $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$); y en condición posextracción fue estable en la muestra procesada (24 h, refrigeración de 2-8°C) y en el automuestreador (27.47 h, 10 °C).

Comparando estos resultados con los del trabajo de Noubarani *et al.*, 2010, se nota que la estabilidad de OMZ en matriz biológica para este proyecto abarca un tiempo más amplio, ya que Nouburani y colaboradores validaron solo 3 CCD, 3 meses de

estabilidad a largo plazo y 12 h de estabilidad en muestra procesada, pero con una estabilidad a corto plazo más larga, 12 h.

Tabla 22. Estabilidad de omeprazol en plasma a diferentes condiciones y tiempos.

Estabilidad	% Desviación	
	MCB	MCA
A corto plazo (5.36 h)	2.65	4.536
Muestra procesada (24 h)	11.201	9.135
Automuestreador (27.47 h)	5.957	1.550
Ciclo congelación-descongelación (4 ciclos)	5.0162	5.856
Largo plazo (155 días)	2.955	7.0241

8.2.2.8 Estabilidad del analito y estándar interno en solución

La solución madre de omeprazol, y las soluciones de trabajo del LSC y estándar interno, fueron consideradas estables hasta 7 días posteriores a su preparación, ya que las desviaciones del promedio de la señal con respecto a tiempo cero, fueron menores al 10 %, 6.629 % para la solución madre de OMZ, 7.291 % para la ST de PNT y 6.797 % para la ST del LSC, que da a entender que las soluciones preparadas a partir de éstas (ST para las CC y MC por ejemplo) fueron igualmente estables en esos 7 días.

8.2.2.9 Tolerancia

El método bioanalítico presentó tolerancia al cambio de placas de polipropileno por placas con insertos de vidrio, como quedó probado en las desviaciones menores al 15% con respecto a la concentración nominal (criterio de aceptación) de las MCB (1.759 %), MCM (7.289 %) y MCA (5.100 %), que orienta a expresar que en el análisis de muestras de los sujetos se pueden ocupar de forma indistinta placas con insertos de vidrio el lugar de placas de polipropileno si así fuese necesario, con certeza de no comprometer la cuantificación de omeprazol.

8.2.3 Análisis de muestras

Se analizaron las 3597 muestras de plasma recibidas, las cuales contenían 1 mL de volumen por muestra. Para esto, se procesaron 3 sujetos de investigación por corrida analítica en el equipo UPLC-MS/MS, y por cada día de análisis se procesaron 6 sujetos (con sus 4 periodos) con 4 series de muestras control, intercalando 4 series por cada sujeto y verificando que presentaran una concentración dentro del $\pm 15\%$ del valor nominal. En cada corrida analítica se ingresaron 2 curvas de calibración, una inyectada al inicio y otra al final.

8.3 Fase estadística

8.3.1 Parámetros farmacocinéticos

Los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos de omeprazol, para los medicamentos de referencia y de prueba para las condiciones estudiadas (ayuno y postprandial), se notan en las tablas 23 y 24.

Tabla 23. Parámetros farmacocinéticos promedios de omeprazol para la formulación de referencia y prueba para la condición de ayuno.

Parámetro (unidades)	Referencia (media \pm DE)	Prueba (media \pm DE)
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	584.435 \pm 322.442	585.241 \pm 293.687
ABC _{0-t} (ngh/mL)	558.272 \pm 315.375	561.178 \pm 287.475
ABC _{t-∞} (%)	5.025 \pm 2.699	4.479 \pm 1.685
C _{máx} (ng/mL)	398.915 \pm 170.484	419.861 \pm 141.106
t _{máx} (h)	1.961 \pm 0.596	1.717 \pm 0.659
t _{1/2} (h)	0.708 \pm 0.390	0.643 \pm 0.227
t _{lag} (h)	0.919 \pm 0.502	0.792 \pm 0.437
TMR (h)	2.552 \pm 0.692	2.285 \pm 0.619
Ke (h ⁻¹)	1.165 \pm 0.418	1.195 \pm 0.365
F (%)	100.13	

F: biodisponibilidad relativa

Tabla 24. Parámetros farmacocinéticos promedios de omeprazol para la formulación de referencia y prueba para la condición postprandial.

Parámetro (unidades)	Referencia (media±DE)	Prueba (media±DE)
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	536.206±321.353	552.788±319.818
ABC _{0-t} (ngh/mL)	447.364±306.811	459.553±314.477
ABC _{t-∞} (%)	11.900±8.261	13.400±11.678
C _{máx} (ng/mL)	188.419±118.821	190.161±123.425
t _{máx} (h)	4.542±1.501	4.564±1.883
t _{1/2} (h)	0.828±0.393	0.974±0.665
t _{lag} (h)	2.193±1.288	2.256±1.483
TMR (h)	4.997±1.129	5.307±1.576
Ke (h ⁻¹)	0.977±0.331	0.898±0.344
F (%)	103.09	

Al examinar las dos tablas anteriores, se logra apreciar (numéricamente) que el medicamento de prueba exhibió un comportamiento farmacocinético semejante al de referencia tanto en la condición de ayuno como en la postprandial, sin embargo, ambas formulaciones presentaron diferencias en sus parámetros farmacocinéticos promedios (ABC_{0-∞}, ABC_{0-t}, ABC_{t-∞}, C_{máx}, t_{máx}, t_{1/2}, t_{lag}, TMR y Ke) cuando se enfrentaron a la influencia de los alimentos, por ejemplo, los valores de ABC_{0-∞} (en promedio) sin consumo de alimentos para los medicamentos de referencia y de prueba fueron de 584.435 ngh/mL y 585.241 ngh/mL, respectivamente, discrepando con los datos de ABC_{0-∞} postprandiales, 536.206 ngh/mL para la formulación de referencia y 552.788 ngh/mL para la de prueba, lo que sugiere que la dieta provocó un efecto ligeramente mayor (16 órdenes de magnitud) en la biodisponibilidad en magnitud (ABC) del medicamento de referencia, dando lugar a una cantidad absorbida levemente menor para ésta última, alrededor del 8%. Lo anterior era previsible debido a que se ha reportado (Lee *et al.*, 2009, Aman *et al.*, 2010 y Liu *et al.*, 2013) que la ingesta concomitante de alimentos reduce la tasa y alcance de la exposición sistémica de omeprazol, pero para el caso de estas cápsulas con pellets de recubierta entérica evaluadas, el efecto de los alimentos puede considerarse no

significativo en cuanto a cantidad absorbida, ya que el $ABC_{0-\infty}$ obtenida se asemeja al dato proporcionado ($ABC_{0-\infty}=555.96$ ngh/mL) por Mansouri *et al.*,2017 para cápsulas gastrorresistentes de 20 mg de omeprazol, donde se informa que para tal valor de $ABC_{0-\infty}$ la cantidad total de fármaco absorbido no es afectada.

Para este punto, es relevante puntualizar que los valores de $ABC_{0-\infty}$ en ayuno (de los que están disponibles para 20 mg de omeprazol) no tuvieron completa conformidad con lo detallado en la literatura incluso entre sujetos de una misma población, por ejemplo, para México, Reyes *et al.*, 2016 obtuvieron un $ABC_{0-\infty}$ de 993.25 ngh/mL para cápsulas combinadas con 1100 mg bicarbonato de sodio, mientras que Poo *et al.*, 2008 especifica un valor de 1000 ngh/mL (1.00 μ gh/mL) para cápsulas sin bicarbonato de sodio, que en contraste tiene variaciones con lo conseguido en esta investigación y algunas otras como las de Joti *et al.*, 2009, Nasr y Hassan, 2009, Saha *et al.*, 2014 y Mansouri *et al.*,2017 para habitantes (hombres) de Bangladesh (Asia del Sur), Egipto (Noreste de África) y Argelia (África del Norte), respectivamente, con valores de cantidad absorbida de 1979.18, 632.89, 848.21 y 555.96 ngh/mL, consecuentemente. Esa variabilidad entre sujetos puede ser en gran parte atribuida al polimorfismo genético del citocromo P450, isoforma CYP2C19, no obstante también se puede deber a factores como el sexo, peso, edad y diferencias interétnicas (Jin *et al.*, 2009, Nasr y Hassan, 2009 y Koukoula *et al.*, 2016).

Continuando con el análisis de áreas, la cantidad absorbida para la condición de ayuno al tiempo de muestro de 12 h (ABC_{0-t}) fue de 558.272 ngh/mL para el producto de referencia y de 561.178 ngh/mL para el de prueba, en tanto que la cantidad absorbida a las 24 h con influencia de alimentos para los medicamentos de referencia y de prueba fueron 447.364 ngh/mL y 459.553 ngh/mL, correspondientemente. Conociendo que el porcentaje de dosis eliminada es igual al cociente de $ABC_{0-t}/ABC_{0-\infty}$ ponderado por 100, se puede decir que la dosis eliminada del medicamento de referencia fue de 95.52% y para el de prueba de 95.88% para la condición de ayuno a un tiempo de muestreo de 12 h, mientras que 83.43% de dosis eliminada perteneció a la formulación de referencia y 83.13% a la

de prueba a un tiempo igual a 24 h con consumo de alimentos, lo que orienta a decir que para las cuatro periodos, el tiempo de muestreo fue apropiado y suficientemente largo como para describir adecuadamente el perfil concentración contra tiempo de omeprazol, ya que se cubrió más del 80% del mismo, y en adición satisface uno de los puntos solicitados en estudios de bioequivalencia (Allegrini *et al.*, 2008 y Mansouri *et al.*,2017).

Para la $C_{m\acute{a}x}$, también hubieron diferencias cuando las formulaciones fueron sometidas al ayuno y al consumo de alimentos, cambiando de 398.915 ng/mL y 419.861 ng/mL a 188.419 ng/mL y 190.161 ng/mL para los medicamentos de referencia y de prueba, respectivamente, lo que pone de manifiesto que la comida suministrada a los sujetos de investigación influyó (200 órdenes de magnitud) en la biodisponibilidad en velocidad de omeprazol ($C_{m\acute{a}x}$) puesto que su decrecimiento fue cerca de 45%, siendo menor para el medicamento de prueba, y por lo tanto ofreciendo concentraciones plasmáticas más altas del principio activo. Este fenómeno de disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ se expuso de igual manera en el trabajo de Liu *et al.*, 2013 para las dos formulaciones de 40 mg de omeprazol ensayadas en hombres y mujeres de China, la primera, de liberación inmediata, presentó cambios de 1462 a 777 ng/mL (53%) y la segunda, de liberación retardada, pasó de 1055 a 602 ng/mL, es decir, 57% de descenso. Si se comparan los datos de $C_{m\acute{a}x}$ encontradas con diversas poblaciones, seguirá persistiendo la variabilidad interindividual (intrasujeto) asociada al polimorfismo genético y otras razones como las citadas para el ABC.

En cuanto al $t_{m\acute{a}x}$, la variación ante el cambio de condiciones fisiológicas del ayuno vs alimentos se advirtió con un desplazamiento de tiempo de 2.581 h para los medicamentos de referencia y de 2.847 h para los de prueba, lo que significa que la concentración plasmática máxima, tardó más tiempo en alcanzarse cuando las formulaciones se enfrentaron a condiciones fisiológicas distintas a aquellas que son propias del ayuno, como fluctuaciones mecánicas, cambios de pH, de motilidad y osmolaridad por ejemplo, en donde las alteraciones fueron levemente superiores para la formulación de prueba (Varum y Basit, 2013). En el trabajo de Liu *et al.*, 2013

también se concluye que, para condición de ayuno, el $t_{m\acute{a}x}$ prácticamente se duplica, pero sin diferencias en tratamientos de dosis diferentes, lo que implica que la dosis no afecta la tasa de exposición sistémica de omeprazol, $t_{m\acute{a}x}$ de 0.4 y 1.0 h para el medicamento de liberación inmediata y 1.9 y 3.4 h para el de liberación retardada en ayuno y con alimentos, concernientemente.

Otro análisis que se puede realizar para $t_{m\acute{a}x}$, en función de la premisa de calidad de las formulaciones involucradas en este proyecto, y juzgada por el proceso de manufactura de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2015-“Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”, la procedencia de un lote productivo, fecha de caducidad no excedida, pruebas de calidad farmacopeicas (uniformidad de contenido y valoración, tabla 15) y su desempeño *in vivo* como diferencias menores en ABC y $C_{m\acute{a}x}$ (comparadas entre ellas en una condición específica), es la inferencia de que este parámetro farmacocinético no presentó cambios estadísticamente significativos a pesar de no ejecutar un prueba formal para detectar tales cambios, en razón de que el $t_{m\acute{a}x}$ es altamente dependiente de la formulación (Nasr y Hassan, 2009 y Román *et al.*, 2014).

Respecto al $t_{1/2}$, los valores fueron aproximadamente iguales, ya que se trata de un dato intrínseco para cada fármaco, reportándose vidas medias de omeprazol muy parecidas, 0.96 h, por mencionar el observado en el equipo de trabajo de Vlase *et al.*, 2010.

El tiempo en promedio que transcurrió desde la hora de dosificación, hasta el punto en el que se consiguieron concentraciones plasmáticas medibles de omeprazol en el muestreo, t_{lag} , fue de 0.919 h para la forma farmacéutica de referencia y 0.792 h para la de prueba en ayuno, en tanto que, para las formas farmacéuticas que tuvieron influencia de alimentos, fueron de 2.193 h para la de referencia y de 2.256 h para la de prueba, lo que indirectamente apunta de acuerdo a la definición de t_{lag} , que el omeprazol logró llegar a circulación general a los tiempos mencionados, con diferencias entre condiciones de ayuno y postprandial, donde en esta última, el omeprazol tardó 2 h aproximadamente en absorberse, teniendo el medicamento de

prueba un tiempo de retardo (T_{lag}) sutilmente elevado comparado con el medicamento de referencia.

Los tiempos medios de residencia (TMR), es decir los tiempos en que en promedio las moléculas de omeprazol de forma individualizada permanecieron en el organismo, fueron de 2.552, 2.285, 4.997 y 5.307 h para las formulaciones de referencia y de prueba en ayuno y con alimentos, respectivamente. Conforme a estos valores se puede entender que para el estado de ayuno, el omeprazol residió más tiempo cuando se encontraba contenido en la formulación de referencia, y en el estado con suministro de comida, lo hizo en la formulación de prueba. De la información disponible (únicamente para condición de ayuno) para sistemas de liberación retardada, como las ocupadas en el presente trabajo, las investigaciones de Vlase *et al.*, 2010 para cápsulas con película entérica en rumanos y de Zhao *et al.*, 2011 para cápsulas con pellets de recubierta entérica en filipinos, parecen corresponderse de mejor manera con los datos aquí generados, especialmente con la población rumana, ya que los TMR son 2.33 h para el primer grupo de investigación y de 3.72 h para el segundo.

En lo que respecta a la constante de eliminación (K_e) de omeprazol, ésta tuvo un valor promedio parecido en los cuatro periodos, tendiendo prácticamente a la unidad en cada uno de ellos. El omeprazol en la formulación de prueba y en condición de ayuno poseía una K_e más alta, mientras que con alimentos, la formulación de referencia mostró una K_e más grande, lo que denota que en el omeprazol en el medicamento de prueba tuvo una residencia menor en el organismo en estado de ayuno, pero con ingesta de alimentos residió menos tiempo en el organismo cuando estaba formulado en producto de referencia, es decir, abandonó más rápido el organismo. Para mexicanos, los datos de K_e no se proporcionan en las dos únicas publicaciones existentes (al menos a las que se tiene acceso) para bioequivalencia/farmacocinética de omeprazol, aunque teniendo presente que $t_{1/2}$ es inverso a K_e ($t_{1/2}=0.693/K_e$) y con base a los $t_{1/2}$ de 0.85 h y 0.86 h para las publicaciones mencionadas (en ayuno), se esperaría que los valores de K_e fuesen menores comparados con los determinados en este proyecto ($t_{1/2}=0.708$ en ayuno).

Con respecto a otras poblaciones, los valores de K_e guardan una mayor relación con los rumanos ($K_e=0.753$ h) y filipinos ($K_e=0.45$ h) y una menor con los sujetos de Bangladesh ($K_e=0.14$ h) (Joti *et al.*, 2009, Vlase *et al.*, 2010 y Zhao *et al.*, 2011).

Finalmente, conforme en las biodisponibilidades relativas (F) encontradas, 100.13% en condición de ayuno y 103.09 % con ingesta de alimentos, se confirman las variaciones mínimas mencionadas para el ABC entre los medicamentos de prueba y de referencia, y en consecuencia se establece que la fracción absorbida de omeprazol entre los dos medicamentos y las dos condiciones es análoga. Para el caso de las formulaciones evaluadas en población mexicana, las cápsulas sin bicarbonato de sodio presentaron una F de 111% y aquellas combinadas con bicarbonato de sodio una F de 94.94 %, presentando entonces la formulación investigada en este estudio una $F >$ a las cápsulas con bicarbonato, pero menor a las cápsulas de recubierta entérica, en ayuno.

Los perfiles promedios de concentración plasmática frente a tiempo de omeprazol (figura 14) fueron similares tanto para la condición de ayuno como para la de ingesta de alimentos, lo que indica que las formulaciones tuvieron un rendimiento *in vivo* parecido.

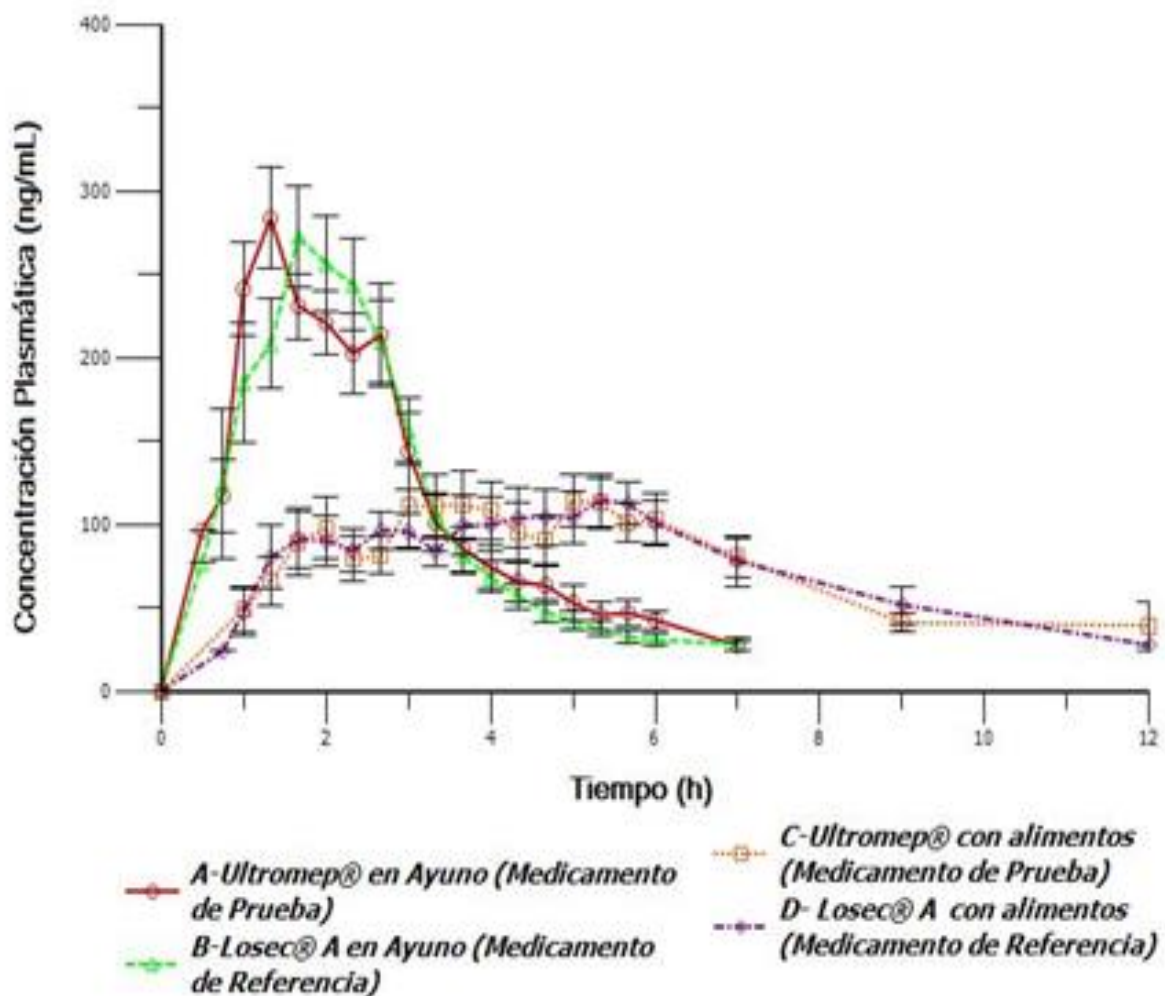


Figura 14. Perfiles promedio de concentración plasmática vs tiempo de los medicamentos de referencia y de prueba en condición de ayuno y postprandial.

Al realizar un análisis multivariado por conglomerados basados en distancias Euclídeas para los medicamentos de prueba y referencia para la condición de ayuno, se identificaron 3 subpoblaciones de metabolizadores de omeprazol como se muestran en las tablas 25 y 26. Las subpoblaciones fueron clasificadas como metabolizadores pobres (PM), intermedios (IM) y extensos (EM). Para el medicamento de prueba en condición de ayuno (figura 15), el sujeto 26 correspondió a una sola subpoblación y era metabolizador pobre absorbedor intermedio, el sujeto 1 fue otra subpoblación de metabolizador intermedio absorbedor lento, y el resto de

los sujetos de investigación (40) fueron metabolizadores extensos absorbedores rápidos, que porcentualmente representa el 95.23 % de la muestra total (42).

Tabla 25. Parámetros farmacocinéticos de las subpoblaciones de los diferentes tipos de metabolizadores de omeprazol para el medicamento de referencia en condición de ayuno.

Parámetro	Referencia Media [mínimo-máximo]		
	Subpoblación I PM	Subpoblación II EM	Subpoblación III IM
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	1682.896 [1628.896-1628.896]	501.712 [220.047-1048.646]	1230.7 [1164.737-1329.695]
ABC _{0-t} (ngh/mL)	1615.359 [1615.359-1615.359]	475.555 [202.244-1008.156]	1198.51 [1134.453-1301.2]
ABC _{t-∞} (ngh/mL)	4.013 [4.013-4.013]	5.580 [2.119-21.221]	2.632 [2.142-3.155]
C _{máx} (ng/mL)	821.839 [821.839-821.839]	358.275 [120.752-611.61]	745.608 [687.626-791.791]
t _{máx} (h)	2[2-2]	1.965 [0.75-3]	1.89[1-2.67]
t _{1/2} (h)	1.485 [1.485-1.485]	0.705 [0.353-2.551]	0.882 [0.856-0.9007]
t _{lag} (h)	0.75 [0.75-0.75]	0.930 [0.25-2.33]	0.833[0.5-1]
TMR (h)	3.042 [3.042-3.042]	2.554 [1.706-5.066]	2.621 [1.882-3.214]
K _e (h)	0.466 [0.466-0.466]	1.186 [0.271-1.963]	0.785 [0.769-0.809]

Tabla 26. Parámetros farmacocinéticos de las subpoblaciones de los diferentes tipos de metabolizadores de omeprazol para el medicamento de prueba en condición de ayuno.

Parámetro	Prueba Media [mínimo-máximo]		
	Subpoblación I IM	Subpoblación II EM	Subpoblación III PM
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	1280.607[1280.607-1280.607]	544.117[260.622-1161.079]	1579.01[1579.01-1579.01]
ABC _{0-t} (ngh/mL)	1228.193[1228.193-1228.193]	518.692 [241.062-1110.118]	1551.105 [1551.105-1551.105]
ABC _{t-∞} (ngh/mL)	4.092 [4.092-4.092]	4.976[2.504-28.355]	1.767[1.767-1.767]
C _{máx} (ng/mL)	657.499[657.499-657.499]	402.761[199.528-665.332]	849.087[849.087-849.087]
t _{máx} (h)	2.67[2.67-2.67]	1.676[0.75-2.67]	2.33[2.33-2.33]
t _{1/2} (h)	1.063[1.063-1.063]	0.647[0.344-1.435]	0.933[0.933-0.933]
t _{lag} (h)	1[1-1]	0.788[0.25-2.33]	0.751[0.751-0.751]
TMR (h)	3.556[3.556-3.566]	2.254[1.532-3.760]	3.005[3.005-3.005]
K _e (h)	0.651[0.651-0.651]	1.195[0.482-2.010]	0.742[0.742-0.742]

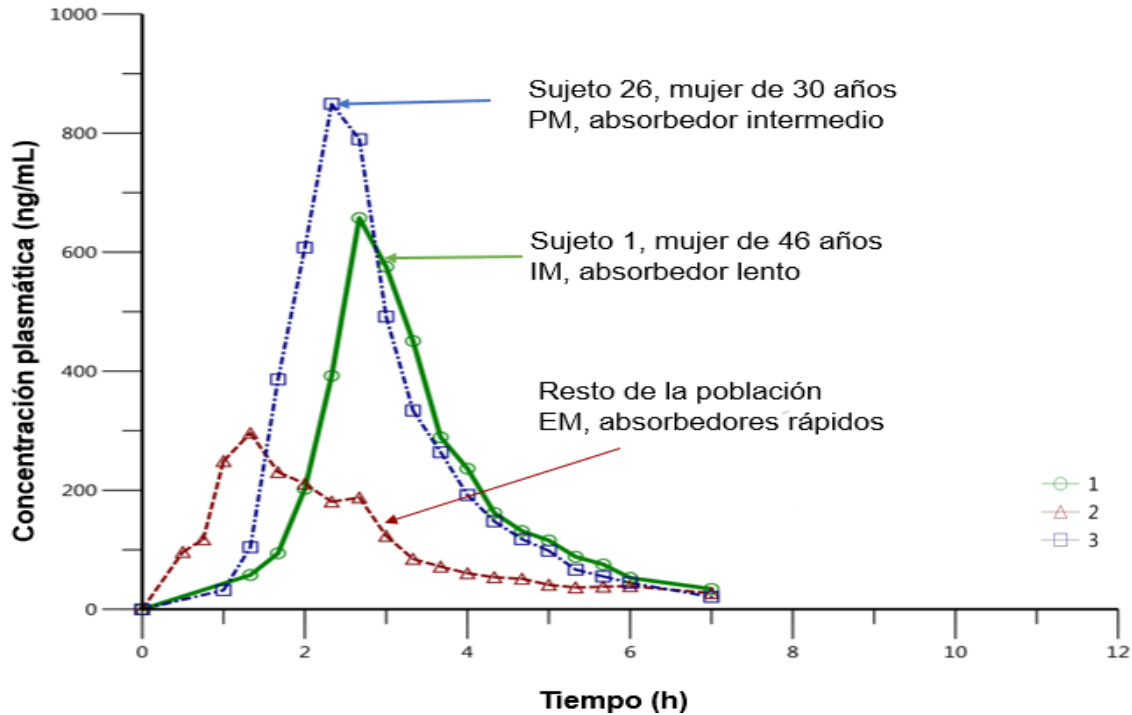


Figura 15. Perfil promedio de concentración plasmática vs tiempo del medicamento de prueba en ayuno para las subpoblaciones de metabolizadores de omeprazol.

La subpoblación de metabolizadores extensos encontrada es similar a lo descrito en algunos estudios de genotipificación en población mexicana, por ejemplo de Andrés *et al*, 2013 indica que de 127 sujetos, 90 % fueron metabolizadores extensos, aunque de acuerdo a Cuautle-Rodríguez *et al*, 2014 existen variaciones en el porcentaje de esta subpoblación, dado que ellos demostraron que el porcentaje de metabolizadores extensos (portadores del alelo *1) fue de 90.2 % para mexicanos-americanos (Los Ángeles, California), 93.1 % para mexicanos-mestizos (Guadalajara, Jalisco) y con variaciones más acentuadas para los amerindios, 94.6% para purépechas (Michoacán), 96.3 % para tojolabales (Chiapas), 94.3 % para tzotziles (Chiapas), 100 % para tzeltales (Chiapas) y 69 % para tarahumaras (Chihuahua). Lo anterior significa que la población mexicana presenta un metabolismo extenso para omeprazol y para aquellos fármacos que sean sustratos de la CYP2C19, lo cual puede ser un punto de partida para futuros estudios de bioequivalencia en México que incluyan genotipificación para establecer

tipos de metabolizadores por CYP2C19, ya que el polimorfismo genético puede suscitar rechazo de bioequivalencia como el detectado por Mansouri *et al.*, 2017 al incluir metabolizadores pobres de omeprazol (2 sujetos) sin previa evaluación del estado metabólico, que finalmente originó un intervalo de confianza para $C_{m\acute{a}x}$ de 73.75-100.54% por debajo de lo requerido reglamentariamente; además que puede ser una forma indirecta de estimar efecto farmacológico de omeprazol debido a que el pH intragástrico está influenciado por el polimorfismo de la enzima en cuestión (Koukoula *et al.*, 2016).

En cuanto a un análisis entre metabolizadores de CYP2C19 de diferentes nacionalidades distintas a la mexicana, de Andrés *et al.*, 2013 reporta que los colombianos mestizos son en su mayoría metabolizadores extensos (95.4 %), y en menor porcentaje, metabolizadores pobres (4.6 %). Por otro lado, Luo *et al.*, 2006 indicaron que el porcentaje de EM es de 81.0, 86.4, 61.5, y 63.1 %, mientras que el de PM es de 0.8, 0.9, 9.6, y 5.7 % para africanos-americanos, caucásicos, asiáticos del este y asiáticos de sureste, respectivamente.

8.3.2 Análisis de varianza

El análisis de varianza realizado mediante un modelo para diseños estándares cruzados 2x2 para determinar los efectos de secuencia, periodo, formulación y sujeto en los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ a partir de su transformación logarítmica en base e (ln) para las dos condiciones ensayadas, se resume en las tablas 27 y 28.

Tabla 27. Valores de p para las fuentes de variación obtenidas del ANOVA de los parámetros farmacocinéticos para la condición de ayuno.

Parámetro	Fuentes de variación			
	Secuencia	Secuencia por sujeto	Formulación	Periodo
$ABC_{0-\infty}$ (ngh/mL)	0.69335	0.00000*	0.92003	0.00543*
ABC_{0-t} (ngh/mL)	0.72922	0.00000*	0.78334	0.00895*
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	0.91958	0.00061*	0.22640	0.44627

*Estadísticamente significativo

Tabla 28. Valores de p para las fuentes de variación obtenidas del ANOVA de los parámetros farmacocinéticos para la condición postprandial.

Parámetro	Fuentes de variación			
	Secuencia	Secuencia por sujeto	Formulación	Periodo
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	0.30446	0.00000*	0.40962	0.60716
ABC _{0-t} (ngh/mL)	0.59902	0.00000*	0.55672	0.52980
C _{máx} (ng/mL)	0.24435	0.00029*	0.96456	0.45697

Los valores de probabilidad del ANOVA (tablas 27 y 28) evidenciaron que no se presentaron efectos de secuencia y formulación ($p > 0.05$) para el estado de ayuno y para el de alimentos en los tres parámetros farmacocinéticos, sin embargo, si se mostraron efectos ($p < 0.05$) de sujeto anidado en la secuencia en ABC_{0-∞}, ABC_{0-t} y C_{máx} para ayuno y alimentos, mientras que el efecto de periodo solo se observó en ABC_{0-∞} y ABC_{0-t} en ayuno. La ausencia de efectos de formulación demostró que entre los medicamentos, referencia y prueba, las diferencias fueron insignificantes y por consiguiente reflejo de calidad y equivalencia terapéutica (Islam *et al.*, 2011).

El efecto de secuencia por sujeto o sujeto anidado en la secuencia, queda acusado por las habituales variaciones interindividuales de los sujetos de investigación (Islam *et al.*, 2011), que para este caso, los coeficientes de variación (CV) intrasujeto calculados (tabla 29) son los siguientes: 13.508, 14.046 y 28.420 % para ABC_{0-∞}, ABC_{0-t} y C_{máx} en ayuno, y 20.255, 34.450 y 38.071 % para ABC_{0-∞}, ABC_{0-t} y C_{máx} para la situación influenciada por la ingesta de comida, respectivamente. El CV más destacado (alimentos) y de preocupación fue el de C_{máx}, ya que el valor de 38.71% implica que para próximos estudios de bioequivalencia se debe mantener un tamaño de muestra similar al empleado en este trabajo o aumentarlo para asegurar bioequivalencia, ya que por dar un ejemplo, Vaz-da-Silva *et al.*, 2015 no concluyeron bioequivalencia con un tamaño de muestra de 24 sujetos.

Para el efecto de periodo, éste no se pudo deber a un problema residual o de acarreo farmacocinético (carryover) de un periodo a otro en vista de que el tiempo de lavado de 7 días superó en gran medida las 7 $t_{1/2}$ a las cuales se elimina el 100% del fármaco ($t_{1/2} \sim 2$ h), y además ninguno de los sujetos en ningún periodo presentó

una concentración de muestra predosis > al 5% de la $C_{m\acute{a}x}$, ante ello se llega a la conjetura de que el estado fisiológico de los voluntarios y/o los cambios ambientales entre los periodos pudieron haber afectado la biodisponibilidad y con ello ocasionado efecto de periodo, que en términos prácticos es despreciable (Mansouri *et al.*, 2017).

Por lo antes expuesto, se puede establecer homogeneidad en la población de estudio y que el diseño considerado en el protocolo fue correcto y adecuadamente conducido en las fases clínica y analítica.

Tabla 29. Coeficientes de variación intra e intersujeto para los parámetros farmacocinéticos para la condición de ayuno y postprandial.

Parámetro	Ayuno		Alimentos	
	CV intrasujeto (%)	CV intersujeto (%)	CV intrasujeto (%)	CV intersujeto (%)
$ABC_{0-\infty}$ (ngh/mL)	13.508	46.489	20.255	46.255
ABC_{0-t} (ngh/mL)	14.046	47.754	34.450	60.204
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	28.420	28.707	38.071	42.132

8.3.3 Detección de valores atípicos

Atendiendo a lo estipulado en la NOM-177-SSA-1-2013 de que ± 2 residuales estudentizados en los parámetros farmacocinéticos para los medicamentos de prueba o de referencia deben considerarse como datos outliers o atípicos (extremos), en este trabajo se encontró que los sujetos 26, 34, 39 y 41 (tabla 30) exhibieron valores extremos para $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ en ayuno, pero para la situación con ingestión de alimentos, solamente los voluntarios 21, 32 y 35 (tabla 31) presentaron ± 2 residuales estudentizados para dichos parámetros. De acuerdo a los valores de las tablas 30 y 31 y en función de la clasificación propuesta por Rasheed *et al.*, 2013, se establece que en general los sujetos tuvieron valores atípicos denominados “entre sujetos” (between-subject outliers) o de tipo A, ya que estos revelaron biodisponibilidades extremas para ambos medicamentos, sin embargo, los sujetos 32, 35 y 41 parecen pertenecer a la categoría de valores atípicos “dentro del sujeto” o tipo B (within-subject outliers) ya que los valores

inusuales en biodisponibilidad ocurrieron únicamente ante el medicamento de referencia; pero debido a que en el ANOVA no existieron diferencias estadísticamente significativas para las formulaciones, se descarta esta idea. La implicación de sujetos tipo A indica que el mecanismo genético subyacente para el metabolismo puede ser diferente de sujeto a sujeto, lo cual quedó sustentado por los altos coeficientes de variación intrasujeto observados (tabla 29) y por el efecto de sujeto anidado en la secuencia en el ANOVA.

Los valores extremos fueron confirmados aplicando la prueba de Grubbs, que consecuentemente dio lugar a la aceptación de la hipótesis alterna ($p < 0.05$) de que los datos realmente atípicos con un 98% de confianza involucran a los sujetos 21, 35 y 41 para $ABC_{0-\infty}$ y ABC_{0-t} , que para el sujeto 32 se añade $C_{m\acute{a}x}$ como valor atípico. Este hecho no fue causa para la eliminación de los sujetos de investigación por motivo de que no hubieron registros de irregularidades en la fase clínica y analítica, además que la autoridad reguladora de estudios de bioequivalencia, no permite la exclusión de valores atípicos con bases puramente estadísticas, como es el caso, pero no debe perderse de vista el potencial efecto que pueden tener los sujetos que no se siguen la tendencia general del conjunto de datos, es decir, la población de estudio (Karasoy y Daghanz, 2012).

Tabla 30. Residuales estudentizados para los parámetros farmacocinéticos de los sujetos atípicos en condición de ayuno.

Parámetro	Sujeto	Referencia	Prueba	Residual estudentizado
$ABC_{0-\infty}$ (ngh/mL)	26	1329.695	1579.010	3.301
	41	1164.737	599.210	-3.203
	44	697.741	1099.656	3.267
ABC_{0-t} (ngh/mL)	26	1301.200	1551.105	3.248
	41	1134.453	574.537	-3.206
	44	671.040	1072.119	3.215
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	34	590.770	264.917	-2.316
	39	564.429	231.444	-2.413
	41	791.797	401.626	-2.466

Tabla 31. Residuales estudentizados para los parámetros farmacocinéticos de los sujetos atípicos en condición postprandial.

Parámetro	Sujeto	Referencia	Prueba	Residual estudentizado
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	21	407.120	889.376	4.160
	32	1121.076	853.029	-2.167
	35	144.293	477.146	2.722
ABC _{0-t} (ngh/mL)	21	350.956	844.022	4.228
	32.	1052.595	691.167	-3.032
	35	120.158	434.808	2.551
C _{máx} (ng/mL)	32	454.987	163.523	-2.640

8.3.4 Decisión de bioequivalencia

Fundamentado en los intervalos de confianza clásicos al 90% producidos para los parámetros farmacocinéticos ABC_{0-∞}, ABC_{0-t} y C_{máx} de los medicamentos referencia y de prueba, expresados en escala logarítmica (ln) para las condiciones del estudio (tablas 32 y 33), 95.330-105.539, 95.676-106.348 y 97.190-119.945 % para ABC_{0-∞}, ABC_{0-t} y C_{máx} para ayuno y 95.819-113.378, 91.924-119.162 y 87.084-115.698% para ABC_{0-∞}, ABC_{0-t} y C_{máx} para la ingestión de alimentos, que están contenidos dentro del rango de aceptación de 80-125% de bioequivalencia establecido por el gobierno mexicano para medicamentos sólidos orales de liberación modificada, se declara que las formulaciones de liberación retarda fabricadas por Gennomma Laboratories México, S.A. de C.V (LOSEC[®] A) y por Ultra Laboratorios S.A. de C.V (ULTROME[®]), cápsulas con pellets de recubierta entérica con 20 mg de omeprazol, son bioequivalentes y a su vez intercambiables y equivalentes terapéuticos para la condición de ayuno y posterior a la ingesta de alimentos; de tal forma que al comercializar en México el medicamento de Ultra Laboratorios se proveerá seguridad y eficacia para los trastornos ácidos gástricos para los cuales está indicado omeprazol (Midha y McKay, 2009).

Lo anterior fue cerciorado por los valores de probabilidad (tablas 32 y 33) de la prueba t-doble unilateral de Schuirmann obtenidos para la hipótesis del intervalo,

cuyos valores menores a 0.05 ($p < 0.05$) permitieron el rechazo de la hipótesis nula de bioequivalencia a un nivel significancia del 5% y potencia estadística mayor al 80%.

Tabla 32. Intervalos de confianza al 90%, valores de probabilidad de la prueba t-doble unilateral de Schuirmann y la potencia asociada a las pruebas de los parámetros farmacocinéticos para la condición de ayuno.

Parámetro	Límite superior del IC (%)	Límite inferior del IC (%)	TDU 80.00 (p)	TDU 125.00 (p)	Potencia
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	95.330	105.539	0.00000	0.00000	1.00000
ABC _{0-t} (ngh/mL)	95.676	106.348	0.00000	0.00000	1.00000
C _{máx} (ng/mL)	97.190	119.945	0.00001	0.01216	0.96679

Tabla 33. Intervalos de confianza al 90%, valores de probabilidad de la prueba t-doble unilateral de Schuirmann y la potencia asociada a las pruebas de los parámetros farmacocinéticos para la condición postprandial.

Parámetro	Límite superior del IC (%)	Límite inferior del IC (%)	TDU 80.00 (p)	TDU 125.00 (p)	Potencia
ABC _{0-∞} (ngh/mL)	95.819	113.378	0.00000	0.00049	0.99558
ABC _{0-t} (ngh/mL)	91.924	119.162	0.00066	0.01341	0.88394
C _{máx} (ng/mL)	87.084	115.698	0.00535	0.00666	0.82933

9.0 CONCLUSIONES

Este estudio permitió determinar la seguridad de una nueva forma farmacéutica en población mexicana, cápsulas con pellets de recubrimiento entérico con 20 mg de omeprazol producidas por Ultra Laboratorios S.A de C.V, como quedó demostrado por las manifestaciones clínicas fácilmente tolerables y de severidad moderada y leve.

También a través de esta investigación se desarrolló y validó un método bioanalítico para la cuantificación de omeprazol en plasma humano, el cual fue sensible, selectivo, libre de interferencias matriciales o de fármacos concomitantes, lineal en un rango amplio de 20.00-2000.00 ng/mL, preciso, exacto y con un mayor número de muestras por analizar comparado con algunos otros reportados.

El método bioanalítico posibilitó la obtención de los parámetros farmacocinéticos de omeprazol para los medicamentos de Genomma Laboratories México y Ultra Laboratorios, estableciendo finalmente que el intervalo de confianza al 90 % estaba dentro del 80-125% para las áreas bajo la curva y la concentración plasmática máxima, que indica que las formulaciones presentaron similitudes en biodisponibilidad en magnitud y en velocidad tanto para la condición de ayuno como para la de ingesta de alimentos, es decir, fueron bioequivalentes inclusive cuando estuvieron influenciadas a los cambios mecánicos y fisiológicos que se dan por la presencia de los alimentos.

Derivado de la declaración de bioequivalencia, de igual forma se decreta que los medicamentos fueron intercambiables y equivalentes terapéuticos que poseen la misma seguridad y eficacia clínica, por lo que se tiene la certeza de que la introducción de la formulación de Ultra Laboratorios prescrito como medicamento genérico en población mexicana, proveerá un rendimiento *in vivo* que estará dentro del intervalo terapéutico y en consecuencia será un tratamiento farmacológico efectivo y más accesible para las enfermedades ácido-gástricas, logrando así la disminución de estos padecimientos como además el gasto público en materia de salud.

BIBLIOGRAFÍA

Ahmad L, Iqbal Z, Shah Y, Watson DG, Khan A, Khan MI, et al. Simple and Fast Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC–MS) Method for the Determination of Omeprazole, 5-hydroxyomeprazole, and Omeprazole Sulphone in Human Plasma. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2015;38(6):692-7.

Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors. *The American Journal of Medicine*. 2009;122:896-903.

Andrés Fd, Macías MS, Ramos BPL, Naranjo MEG, Santos ET, Llerena A. Evaluation of drug-metabolizing enzyme hydroxylation phenotypes in Hispanic populations: the CEIBA cocktail. *Drug Metab Drug Interact*. 2013; 28(3):135-46.

Andrés Fd, Sosa-Macías M, Llerena A. A rapid and simple LC–MS/MS method for the simultaneous evaluation of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 hydroxylation capacity. *Bioanalysis*. 2014;6(5):683-96.

Arnold IC, Taube C, Müller A. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(8):3088-93.

Bendas ER, Abdelbary AA. Instantaneous enteric nano-encapsulation of omeprazole: 3 Pharmaceutical and pharmacological evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014:1-8.

CANIFARMA. El valor de la Industria Farmacéutica en la economía nacional. México, 2016. Disponible en: <https://codigof.mx/el-valor-de-la-industria-farmaceutica-en-la-economia-nacional/>.

C.Boix, Ibañez M, T.Zamora, Sancho JV, Niessen VWA, F.Hernández. Identification of new omeprazole metabolites in wastewaters and surface waters. *Science of the Total Environment*. 2013;706-14.

C.Boix, M.Ibañez, Sancho JV, Niessen WMA, F.Hernández. Investigating the presence of omeprazole in waters by liquid chromatography coupled to low and high resolution mass spectrometry: degradation experiments. *ohn Wiley & Sons, Ltd*. 2013;48:1091-100.

Chakravarthy KK, Younus M, Shaik S, Pisipati SVV. Formulation and Evaluation of Enteric Coated Pellets of Omeprazole. *International Journal of Drug Development & Research*. 2012;4(4):257-564.

Challa BR, Boddu SHS, Awen BZ, Chandu BR, Bannoth CK, Khagga M, et al. Development and validation of a Sensitive bioanalytical method for the quantitative estimation of Pantoprazole in human plasma samples by LC–MS/MS: Application to bioequivalence study. *Journal of Chromatography B*. 2010; 878:1499-505.

Chow S-C. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *BABE in drug development*. 2014; 6(1):304-12.

Chow S-C. Quantitative Evaluation of Bioequivalence/Biosimilarity. *Bioequivalence & Bioavailability*. 2011;1 (1):1-8.

Choy YB, Prausnitz MR. The Rule of Five for Non-Oral Routes of Drug Delivery: Ophthalmic, Inhalation and Transdermal. *Pharm Res*. 2011;28(5):943-8.

Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, 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 de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. 2013.

Cossio SS, Ramos JFR, Iga FH, Cuesta JLTdl. III Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori* Rev Gastroenterol Mex. 2007;72(3):321-38.

Coté GA, Howden CW. PPotential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. Current Medicine Group LLC. 2008;10:208-14.

Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration. The Annals of Pharmacotherapy. 2009; 43:1583-97

Delaney JAC, Suissa S. The case-crossover study design in pharmacoepidemiology. Statistical Methods in Medical Research. 2009; 18:53-65.

Emre Y, Mesut S, Aylin Y, Betul O. Adverse drug reactions due to drug-drug interactions with proton pump inhibitors: assessment of systematic reviews with AMSTAR method. Taylor & Francis. 2015;9:1-34.

Errecalde J, Etchegoyen M, Formentini EA, Francia C, Ostermann JW, Bruni SFS, et al. Guía para la realización de estudios de bioequivalencia para medicamentos veterinarios. Argentina: 2012. Número de documento, 4.

Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. John Wiley & Sons Ltd. 2009;19(1):1-5.

Fang Y, Wang G, Zhang R, Liu Z, Liu Z, Wu X, et al. Eudragit L/HPMCAS Blend Enteric-Coated Lansoprazole Pellets: Enhanced Drug Stability and Oral Bioavailability. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(3):513-21.

Favreto WAJ, Pinto AMP, Manfio JL, Fiametti KG, Percio MF, Santos MBd. Development and validation of a UPLC-ESIMS/ MS method for the determination of N-butylscopolamine in human plasma: Application to a bioequivalence study. *John Wiley & Sons, Ltd*. 2012; 4:215-21.

Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia–Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;24:1587-600.

Gopinath S, Kumar RS, Shankar Mb, Danabal P. Development and validation of a sensitive and high-throughput LC-MS/MS method for the simultaneous determination of esomeprazole and naproxen in human plasma. 2008 *John Wiley & Sons, Ltd*. 2013;27:894-9.

Grangeon A, Gravel S, Gaudette F, Turgeon J, Michaud V. Highly sensitive LC–MS/MS methods for the determination of seven human CYP450 activities using small oral doses of probe-drugs in human. *Journal of Chromatography B*. 2017;1040:144-58.

Gul W, Sajid S, Hamid F, Bhatti S. Effect of acidic Ph. and heat on the degradation of omeprazole and Esomeprazole. *The Pharma Innovation Journal*. 2015;4(8):19-21.

Haidar SH, Davit B, Chen ML, Conner D, Lee L, Li QH, et al. Bioequivalence Approaches for Highly Variable Drugs and Drug Products. *Pharmaceutical Research*, 2008; 25(1):237-41.

Hernández MÁC, Peña REdl, Ordaz LAO, Ramos EZ, Ramos KM, Camacho PH. Informe sobre la salud de los mexicanos 2016. In: Salud Sd, editor. Diagnóstico general del sistema nacional de salud. México: Secretaría de Salud; 2005. p. 1-146.

Iga FH, Fernández MVB, Troche JMR, Díaz MAV, Cuesta JLTdl. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Revista de de mexico gastroenterologia. 2016;81(4):208-22.

Ingelse B, Barroso B, Gray N, Jacok-Rodamer V, Kingsley C, Sykora C, et al. European Bioanalysis Forum: recommendation on dealing with hemolyzed and hyperlipidemic matrices. Bioanalysis. 2014; 6(23):3113-20.

Izzo AA, Kim SH, Radhakrishan R, Williamson EM. A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. John Wiley & Sons, Ltd. 2016;30:691-700.

Kale SA, Bajaj VH. Application of Statistics in 2x2 Crossover Bioequivalence Studies. International Journal of Research Studies in Biosciences. 2015;3 (9):54-60.

Karim S, Hay YK, Baie SH, Bukhari NI, Murtaza G. Study of comparative bioavailability of omeprazole pellets. Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research. 2014;71(3):463-8.

Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. Medical Press Ltd. 2013;9:259-71.

Li Y, Ding M-J, Ma J, Wang S, Wu X-L, Xu H-J, et al. Quantification of pantoprazole in human plasma using LC-MS/MS for pharmacokinetics and bioequivalence study. Springer. 2011;35:147-55.

Li Z, Yao J, Zhang Z, Zhang L. Simultaneous Determination of Omeprazole and Domperidone in Dog Plasma by LC-MS Method. Journal of Chromatographic Science. 2009;47:881-4.

Liao Q, Xie Z, Pan B, Zhu C, Yao M, Xu X, et al. LC-MS-MS Simultaneous Determination of Paracetamol, Pseudoephedrine and Chlorpheniramine in Human Plasma: Application to a Pharmacokinetic Study. 8 Friedr Vieweg & Sohn Verlag/GWV Fachverlage GmbH. 2008;67(9):687-94.

Macian RS. Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas. Barcelona: Síntesis; 2010. 35-578.

Maio RD, Moreale J. Entendiendo los estudios de bioequivalencia. BIOMEDICINA. 2012; 7(2):6-14.

Ma J, Shi J, Le H, Cho R, Huang JC-J, Miao S, et al. A fully automated plasma protein precipitation sample preparation method for LC-MS/MS bioanalysis. Journal of Chromatography B. 2008; 862:219-26.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-64.

Metz DC. Diagnosis of the Zollinger-Ellison Syndrome. Clinical gastroenterology and hepatology. 2012;10:126-30.

Mullaicharam AR, Ahmed JA-HJ, Halligudi N. Evaluation of pharmaceutical equivalents of different brands of ranitidine tablets from multinational brands in Oman. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2012;2 (1):40-5.

Murakami FS, Lang KL, Mendes C, Cruz AP, Filho MASC, Silva MAS. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies. *Elsevier*. 2009;49:72-80.

Nazir S, Iqbal Z, Ahmad L, Shah Y, Khan A, Nasir F, et al. Pharmacokinetics of omeprazole and its metabolites in premenopausal and postmenopausal females. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;7(16):865-72.

Noubarani M, Keyhanfar F, Motevalian M, Mahmoudian M. Improved HPLC Method for Determination of Four PPIs, Omeprazole, Pantoprazole, Lansoprazole and Rabeprazole in Human Plasma. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2010;13(1):1-10.

Oga EF, Sekine S, Shitara Y, Horie T. *Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences*. Springer. 2015.

Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, et al. The Proton Pump Inhibitor, Omeprazole, but Not Lansoprazole or Pantoprazole, Is a Metabolism-Dependent Inhibitor of CYP2C19: Implications for Coadministration with Clopidogrel. *Drug metabolism and disposition*. 2011;39(11):2020-33

Oh K-S, Park S-J, Shinde DD, Shin J-G, Kim D-H. High-sensitivity liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the simultaneous determination of five drugs and their cytochrome P450-specific probe metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography B*. 2012:56-64.

Orlando RM, Bonato PS. Simple and efficient method for enantioselective determination of omeprazole in human plasma. *Journal of Chromatography B* 2003;795:227-35.

Ortún V. El impacto de los medicamentos en el bienestar. *Gac Sanit.* 2008; 22(1):111-7.

Ospina JAC, Morales DAM, Morales AJR, Alba JEM. *Evidence Based Medicine*

Piller M, Gilch G, Scherer G, Scherer M. Simple, fast and sensitive LC–MS/MS analysis for the simultaneous quantification of nicotine and 10 of its major metabolites. *Journal of Chromatography B.* 2014;951-952:7-15.

Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF. The Zollinger–Ellison Syndrome: Dangers and Consequences of Interrupting Antisecretory Treatment. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2012;10:199-202.

Ponnuru VS, B.R C, Nadendla R. Quantification of desloratadine in human plasma by LC-ESI-MS/MS and application to a pharmacokinetic study. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2011;2(3):180-7.

Poo JL, Galán JF, Rosete A, Lago Ad, Oliva I, Parra MGdl, et al. Bioavailability of Two Single-Dose Oral Formulations of Omeprazole 20 mg: An Open-Label, Randomized Sequence, Two-Period Crossover Comparison in Healthy Mexican Adult Volunteers. *Clinical Therapeutics.* 2008;30(4):693-9.

Raju B, Ramesh M, Borkar RM, Padiya R, Banerjee SK, Srinivas R. Identification and structural characterization of in vivo metabolites of ketorolac using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry (LC/ESI-MS/MS). *ohn Wiley & Sons, Ltd.* 2012;47:919-31.

Ramsjö M, Aklillu E, Bohman L, Sundberg MI, Roh HK, Bersilsson L. CYP2C19 activity comparison between Swedes and Koreans: effect of genotype, sex, oral contraceptive use, and smoking. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:871-7.

Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, Hilsted L, Goetze JP, Poitras P. The Zollinger–Ellison Syndrome and Mismeasurement of Gastrin. *Gastroenterology.* 2011;140:1444-53.

Rodríguez PC, Llerena A, Guarneros JM. Present status and perspective of pharmacogenetics in Mexico. *Drug Metab Drug Interact.* 2014; 29(4):37-45.

Ryu SH, Park B-Y, Kim S-Y, Park S-H, Jung H-J, Park M, et al. Regioselective Hydroxylation of Omeprazole Enantiomers by Bacterial CYP102A1 Mutants. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2014;42:1493-7.

Serra A, Maciá A, Romero MP, Piñol C, Motilva MJ. Rapid methods to determine procyanidins, anthocyanins, theobromine and caffeine in rat tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B.* 2011;879:1519-28.

Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy. *Dig Dis Sci.* 2011;56:931-50. Perspective on Long-Term Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología.* 2016;31(4):403-8.

Sierra F, Forero JD, Rey M. Tratamiento ideal del *Helicobacter pylori*: una revisión sistemática *Revista de Gastroenterología de México.* 2004;79(1):28-49.

Silva MVd, Loureiro AI, Nunes T, Maia J, Tavares S, Falcao A, et al. Bioavailability and Bioequivalence of Two Enteric-Coated Formulations of Omeprazole in Fasting and Fed Conditions. *Adis Data Information BV*. 2005;25(6):391-9.

Shin JM, Sachs G, Cho Y-m, Garst M. 1-Arylsulfonyl-2-(Pyridylmethylsulfinyl) Benzimidazoles as New Proton Pump Inhibitor Prodrugs. *Molecules*. 2009;14:5247-80.

Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):25-35.

Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2009;457 609-22.

Smet JD, Boussey K, Cock PD, Paepe PD, Remon J-P, Winckel MV, et al. A bio-analytical hydrophilic interaction LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of omeprazole and lansoprazole in human plasma in support of a pharmacokinetic omeprazole study in children. *Jss Journal*. 2010;33:939-47.

Soltani S, Jouyban A. Biological sample preparation: attempts on productivity increasing in bioanalysis. *Bioanalysis*. 2014; 6(12):1691-710.

Sudha T, Reddy VKK, Hemalatha PV, Ravikumar VR. An lc- ms/ms method for the determination of omeprazole on proton pump inhibitor in human plasma. *Indonesian J Pharm*. 2016;27(2):80-91.

Taha MS, Alaeddine S, Nassif J. Use of acid suppressive therapy in hospitalized non-critically ill patients. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012;3(6):93-6.

Thaduvai R, Rao BSS, M.Jeybaskaran. Process Validation of Pantoprazole 40mg Tablets. *The Pharma Innovation Journal*. 2012;5:45-62.

Thakkar KkB, Billa G. 2013.00113 The concept of: Generic drugs and patented drugs vs. brand name drugs and non-proprietary (generic) name drugs. *Frontiers in pharmacology*. 2013;4(113):1.

The GCC Guidelines for Bioequivalence, (2011).

Vásquez RS, Cervantes PP, López RJ. ¿Qué sabe usted acerca de...propiedad intelectual farmacéutica? *Revista Mexicana de ciencias Farmacéuticas*. 2015; 46(1):77-79.

Venugopal N, Reddy AVB, Reddy KG, V.Madhavi, Madhavi G. Method development and validation study for quantitative determination of 2-chloromethyl-3,4-dimethoxy pyridine hydrochloride a genotoxic impurity in pantoprazole active pharmaceutical ingredient (API) by LC/MS/MS. *Elsevier*. 2012;70:592-7.

Vijayaraghavan R, Jayababu G, Prasad R, Thirugnanam PE, Gayathri, Shivkumar, et al. Bio-analytical method development and validation for omeprazole using lc-ms/ms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2011;2(9):2475-81.

Vittal S, Ganneboin R, Layek B, Trivedi RK, Hotha KK, Bharathi DV, et al. Highly sensitive method for the determination of omeprazole in human plasma by liquid chromatography– electrospray ionization tandem mass spectrometry: application to a clinical pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography* 2008;23:390-6.

Yang Y-X, Metz DC. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1115-27.

Zazueta GP, Quiroga G. Industria farmacéutica. México: Secretaría de economía; 2013.

Zeng X, Liu L, Zheng M, Sun H, Xiao J, Lu T, et al. Pantoprazole, an FDA-approved proton-pump inhibitor, suppresses colorectal cancer growth by targeting T-cell-originated protein kinase. *Oncotarget*. 2016; 7(16):22460-73.

Zhang W, Han F, Guo P, Zhao H, Lin Z, Huang M-Q, et al. Simultaneous determination of tolbutamide, omeprazole, midazolam and dextromethorphan in human plasma by LC-MS/MS—A high throughput approach to evaluate drug-drug interactions. *Journal of Chromatography B*. 2010;878:1169-77.


Zhou G, Zhi-rong-TAN, ZHANG W, OU-YANG D-S, YaoCHEN, GUO D, et al. An improved LC-MS/MS method for quantitative determination of ilaprazole and its metabolites in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009;30:1330-6.

ANEXO A
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO BIOANALÍTICO

Prueba		Criterio de aceptación
Selectividad		Al menos 3 unidades de matriz biológica no deben presentar área del analito de interés ni del estándar interno en el $\pm 5\%$ del t_R . En caso de presentarse no debe ser $>$ al 20% para el área del analito con respecto al LIC ni $>$ al 5% del área del estándar interno.
Efecto de matriz biológica		En al menos 3 unidades de matriz biológica el CV del FMN de las unidades de matriz evaluadas no deberá ser $>$ al 15%.
Linealidad		<p>Los datos de concentración recuperada de la curva de calibración deben estar dentro del 15% de la concentración nominal por cada calibrador, excepto para el LIC, ya que puede estar dentro del $\pm 20\%$.</p> <p>Al menos el 75% de las concentraciones de la curva de calibración, con un mínimo de 6 puntos, deben cumplir con el criterio anterior.</p> <p>Del total de las curvas evaluadas en la prueba, al menos el 50% de cada nivel de concentración debe cumplir con el criterio del 15% de la concentración nominal y 20% para el LIC.</p> <p>La muestra cero no debe presentar señal del analito. En caso de presentarse no debe ser $>$ al 20% con respecto al LIC.</p>
Precisión	Repetibilidad	<p>Al menos 5 series de MC deben presentar una desviación de $\pm 15\%$ con respecto a su concentración nominal.</p> <p>Para la muestra control diluida, al menos en 5 muestras, la concentración obtenida debe presentar una desviación de $\pm 15\%$ con respecto a su concentración nominal.</p>
	Reproducibilidad	Al menos 5 series de MC deben presentar una desviación de $\pm 15\%$ con respecto a su concentración nominal.
Exactitud		El porcentaje de desviación de la concentración obtenida de las MCB, MCM, MCA y MCD deberá estar dentro del intervalo del $\pm 15\%$ de la concentración nominal, excepto para el LIC, que puede estar dentro del $\pm 20\%$.
Efecto de acarreo		Los blancos (blanco plasma y blanco reactivo) no deben presentar señal del analito ni del estándar interno. En caso de presentarse, no debe ser $>$ al 20% para el área del analito con

		respecto al LIC y > al 5 % del área del estándar interno.
Interferencia iónica	Por fármacos	En al menos 2 muestras, la concentración obtenida puede ser $\pm 20\%$ de la concentración nominal. En caso de observar un pico cromatográfico en la transición del fármaco $\pm 5\%$ del t_R del analito y/o estándar interno, integrar las áreas. El área de las interferencias próximas al t_R retención deben ser < al 20% del área del LIC y al 5% del área del estándar interno.
	Por anticoagulantes, hemólisis y/o lipemia	En al menos 2 muestras, la concentración obtenida puede ser $\pm 20\%$ de la concentración nominal.
Estabilidad en matriz biológica		Al menos 3 series de MC deben estar dentro del 15 % de la concentración nominal.
Estabilidad en solución		Las soluciones madre del analito, la del LSC y la del estándar interno serán con consideradas estables si la desviación del promedio de la señal con respecto al tiempo cero, no es > que 10 %.
Tolerancia		Al menos 3 series de MC deben presentar una desviación de $\pm 15\%$ con respecto a su concentración nominal.

ANEXO B CARTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

GLOBAL BIOANALYTICAL CONSULTING S.C. COMITÉ DE INVESTIGACIÓN	 Comité de investigación <small>GLOBAL BIOANALYTICAL CONSULTING, S.C.</small>
DICTAMEN	

Ciudad de México, a 03 de mayo de 2017.

Q.F.I. Alionka Citlali P. Angeles Moreno
Responsable Sanitario
Dr. Gabriel Marcelín Jiménez
Investigador Principal
Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica)

P R E S E N T E

Asunto: Dictamen de Protocolo código: *BE-OME-012/0417*
Código de solicitud de dictamen: **32-2017 CI-GBC OMEPRAZOL BE.**

Por medio de la presente se hace de su conocimiento que, con fecha 03 de mayo, el Comité de Investigación de Global Bioanalytical Consulting, S.C., con número de Registro **15 CI 09 014 068**, en su reunión ordinaria de trabajo, revisó el protocolo:

Estudio de Bioequivalencia bajo condiciones de ayuno y posterior a la ingesta de alimentos entre Ultramep®, cápsulas conteniendo pellets con recubrimiento entérico con 20 mg de Omeprazol, fabricadas por Ultra Laboratorios S.A. de C.V. (Medicamento de Prueba) y LOSEC A®, cápsulas conteniendo pellets gastro-resistentes con 20 mg de Omeprazol, elaboradas por Genomma Laboratories México, S.A. de C.V. (Medicamento de Referencia).

Código del estudio: BE-OME-012/0417

Versión: 01

Fecha de emisión: 06-ABR-17


Durante la revisión y discusión del protocolo en cuestión se verificó que se haya dado cumplimiento a lo indicado en la NOM-177-SSA1-2013, relativo a los criterios de inclusión y exclusión, se verificó que se estimen los parámetros farmacocinéticos que permitan la descripción de al menos el 80% del área bajo la curva del tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo. Durante la revisión realizada no encontraron hallazgos relevantes, los hallazgos relativos a redacción fueron comentados con el Centro de investigación y modificados, previos a esta reunión.

Durante la revisión realizada no encontraron hallazgos relevantes, los hallazgos relativos a redacción fueron comentados con el Centro de investigación y modificados, previos a esta reunión.

OBAL BIOANALYTICAL CONSULTING, S.C.
riberto Frías 1439, depto. 402
lonía del Valle,
nito Juárez, C.P. 03100
idad de México.

*Entrega de documentos: Miraflores 221,
Col. Insurgentes San Borja, C.P. 03100
Benito Juárez
Ciudad de México.*

Página 1 de 3

GLOBAL BIOANALYTICAL CONSULTING S.C. COMITÉ DE INVESTIGACIÓN	 Comité de investigación <small>GLOBAL BIOANALYTICAL CONSULTING, S.C.</small>
DICTAMEN	

Por lo anteriormente descrito, se **DICTAMINA COMO APROBADO** el protocolo y toda la documentación que se enlista:

Documentación anexa:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	DEL CÓDIGO	VERSIÓN	FECHA DE EMISIÓN
Protocolo de investigación	BE-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Cronograma	N/A	01	06-ABR-17
Flujograma	N/A	01	06-ABR-17
Manual del investigador	MP-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Consentimiento Informado	CI-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Formato de Reporte de Caso	FRC-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Reglamento interno que deberá cumplir cada sujeto de investigación durante su participación en un estudio clínico	FRV-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Consentimiento para evaluación clínica durante el proceso de selección de voluntarios en estudios clínicos	F-DCL-CEV-003	09	31-MAR-17
Compromiso de no embarazo	F-DCL-EMB-004	07	30-MAR-17
Consentimiento para realizar las pruebas de bioseguridad durante el proceso de selección de sujetos de investigador en estudios clínicos	F-DCL-CEB-023	08	31-MAR-17
Tríptico promocional	N/A	07	16-ENE-14

Los integrantes del Comité de Investigación que participaron en la revisión del estudio son:

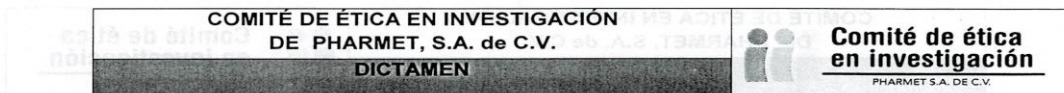
GLOBAL BIOANALYTICAL CONSULTING, S.C.
Heriberto Frías 1439, depto. 402
Colonia del Valle,
Benito Juárez, C.P. 03100
Ciudad de México.

Entrega de documentos: Miraflores 221,
Col. Insurgentes San Borja, C.P. 03100
Benito Juárez
Ciudad de México.

Página 2 de 3

ANEXO C

CARTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Ciudad de México, a 03 de Mayo de 2017.

Q.F.I. Alionka Citlali P. Angeles Moreno
 Responsable Sanitario
Dr. Gabriel Marcelín Jiménez
 Investigador Principal

Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica)
 Av. De las Granjas Núm. 972 Local 08 A
 Col. Santa Bárbara. Delegación Azcapotzalco,
 C.P. 02230, Ciudad de México
P R E S E N T E

Asunto: Dictamen de Protocolo código: *BE-OME-012/0417*

Código de solicitud de dictamen: **61-2017 CE Ph OMEPRAZOL BE**

Por medio de la presente hacemos de su conocimiento que el Comité de Ética en Investigación de Pharmet, S.A. de C.V. con número de Registro **CONBIOETICA 09-CEI-004-20160506**, en su reunión ordinaria de trabajo del 03 de mayo de 2017, revisaron el protocolo:

Estudio de Bioequivalencia bajo condiciones de ayuno y posterior a la ingesta de alimentos entre Ultramep®, cápsulas conteniendo pellets con recubrimiento entérico con 20 mg de Omeprazol, fabricadas por Ultra Laboratorios S.A. de C.V. (Medicamento de Prueba) y LOSEC A®, cápsulas conteniendo pellets gastro-resistentes con 20 mg de Omeprazol, elaboradas por Genomma Laboratories México, S.A. de C.V. (Medicamento de Referencia).

Código del estudio: BE-OME-012/0417

Versión: 01

Fecha de emisión: 06-ABR-17

Los integrantes del Comité de Ética en Investigación de Pharmet, S.A. de C.V. que participaron en la revisión del estudio fueron:

Nombre	Cargo en el Comité de Ética en Investigación.
Alfonso Francisco Martín Del Campo Laurents	Presidente Del Comité
Jorge Alberto Martínez Flores	Secretario del Comité
Juan José Bustamante Rojano	Vocal Del Comité
Sylvia M. Benítez Dávila	Representante de la comunidad

*Pharmet, S.A. de C.V.
 Domicilio Fiscal: Av. De las Granjas Núm.
 972 Local 08A
 Col. Santa Bárbara. Delegación
 Azcapotzalco, C.P. 02230*

Página 1 de 4

*Comité de Ética en Investigación de
 Pharmet, S.A. de C.V.
 Domicilio para recepción de documentos:
 Miraflores 221, Col. Insurgentes San Borja
 C.P. 03100, Ciudad de México*

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DE PHARMET, S.A. de C.V.

DICTAMEN



Comité de ética
en investigación

PHARMET S.A. DE C.V.

Durante la revisión se verificó que en ningún momento del procedimiento se infringieran, afectaran o limitaran los derechos humanos y otros derechos fundamentales de los sujetos de investigación; Se verificó que en la redacción de las actividades se cumpla con lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (capítulo I, 2011), así como que se cumplan los tratados Nacionales e internacionales de Bioética y Ética en Investigación para respetar la integridad, dignidad, autonomía y vulnerabilidad de los sujetos de investigación que participan en investigaciones biomédicas.

Se revisó que esté descrito el procedimiento para la identificación, clasificación y reporte de los Eventos adversos y que se cumpla con lo establecido en el proyecto de la NOM-220-SSA1-2015 "INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA".

También se verificó que el estudio se apegara a principios éticos enmarcados en la última actualización de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013), de acuerdo con las disposiciones encuadradas en las Pautas Éticas Internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS año 2002) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de la Investigación para la salud, en las Buenas Prácticas Clínicas, así como en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos.

Por lo anteriormente descrito, se **DICTAMINA COMO APROBADO** el protocolo y toda la documentación que ampara el protocolo de estudio y que a continuación se enlista:

Estudio de Bioequivalencia bajo condiciones de ayuno y posterior a la ingesta de alimentos entre Ultramep®, cápsulas conteniendo pellets con recubrimiento entérico con 20 mg de Omeprazol, fabricadas por Ultra Laboratorios S.A. de C.V. (Medicamento de Prueba) y LOSEC A®, cápsulas conteniendo pellets gastro-resistentes con 20 mg de Omeprazol, elaboradas por Genomma Laboratories México, S.A. de C.V. (Medicamento de Referencia).

Código del estudio: BE-OME-012/0417

Versión: 01

Fecha de emisión: 06-ABR-17

Pharmet, S.A. de C.V.
Domicilio Fiscal: Av. De las Granjas Núm.
972 Local 08A
Col. Santa Bárbara. Delegación
Azcapotzalco, C.P. 02230
Ciudad de México

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DE PHARMET, S.A. de C.V.
DICTAMEN**



**Comité de ética
en investigación**

PHARMET S.A. DE C.V.

Documentación anexa:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	DEL CÓDIGO	VERSIÓN	FECHA DE EMISIÓN
Protocolo de investigación	BE-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Cronograma	N/A	01	06-ABR-17
Flujograma	N/A	01	06-ABR-17
Manual del investigador	MP-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Consentimiento Informado	CI-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Formato de Reporte de Caso	FRC-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Reglamento interno que deberá cumplir cada sujeto de investigación durante su participación en un estudio clínico	FRV-OME-012/0417	01	06-ABR-17
Consentimiento para evaluación clínica durante el proceso de selección de voluntarios en estudios clínicos	F-DCL-CEV-003	09	31-MAR-17
Compromiso de no embarazo	F-DCL-EMB-004	07	30-MAR-17
Consentimiento para realizar las pruebas de bioseguridad durante el proceso de selección de sujetos de investigador en estudios clínicos	F-DCL-CEB-023	08	31-MAR-17
Tríptico promocional	N/A	07	16-ENE-14

Pharmet, S.A. de C.V.
Domicilio Fiscal: Av. De las Granjas Núm.
972 Local 08A
Col. Santa Bárbara. Delegación
Azcapotzalco, C.P. 02230

Comité de Ética en Investigación de
Pharmet, S.A. de C.V.
Domicilio para recepción de documentos:
Miraflores 221, Col. Insurgentes San Borja
C.P. 02100, Ciudad de México

ANEXO D CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento informado: CI-OME-012/0417

Pharmometrica 

Iniciales del sujeto de investigación: _____

(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)

Estudio de Bioequivalencia bajo condiciones de ayuno y posterior a la ingesta de alimentos entre Ultramep®, cápsulas conteniendo pellets con recubrimiento entérico con 20 mg de Omeprazol, fabricadas por Ultra Laboratorios S.A. de C.V. (Medicamento de Prueba) y LOSEC A®, cápsulas conteniendo pellets gastro-resistentes con 20 mg de Omeprazol, elaboradas por Genomma Laboratories México, S.A. de C.V. (Medicamento de Referencia).

Código del estudio: BE-OME-012/0417

Versión: 01

Fecha de emisión: 06-ABR-17

06 ABR. 2017

DOCUMENTO ORIGINAL



El/La que suscribe _____

(Escribir nombre de puño y letra)

(siendo mayor de edad) confirmo que he sido invitado a participar como sujeto de investigación en un estudio clínico de Bioequivalencia, cuyo *propósito del estudio* es:

Medir qué cantidad de omeprazol (Medicamento que evita la secreción de ácido gástrico, se usa para tratar la gastritis y otras enfermedades que aumentan la secreción de ácido gástrico) es absorbido por el organismo de una persona sana. Es decir, cuánto tiempo tarda la sustancia contenida en el medicamento en aparecer en la sangre (absorberse), qué tan rápido lo hace y en cuánto tiempo se elimina del organismo.

El Omeprazol está presente en el medicamento denominado "de Prueba" cápsulas conteniendo pellets con recubrimiento entérico elaboradas Ultra Laboratorios, S.A. de C.V., y también en el medicamento denominado en el estudio como "de Referencia", el cual es producido por Genomma Laboratories México, S.A. de C.V., y que de acuerdo a las autoridades Sanitarias de México, es el medicamento que ha demostrado ser seguro y eficaz (de referencia). Este tipo de estudios, tiene la finalidad de que en México todo medicamento que se venda en una farmacia, haya demostrado que se absorbe en concentraciones eficaces y seguras en nuestra población. Lo anterior permitirá conocer con exactitud cuánto tiempo tarda en absorberse dicha sustancia activa presente en los dos compuestos de prueba y referencia.

INFORMACIÓN PARA EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN.

El medicamento se tomará por vía oral. Usted ingerirá 01 cápsula, la cual contiene 20 miligramos de omeprazol, y será ingerida con 250 mL de agua. Usted deberá ingerir el medicamento en cuatro ocasiones, ya que el estudio se integra por 04 períodos, cada uno de ellos separados por un lapso de al menos 47 horas.

El estudio se realizará en 44 sujetos de investigación sanos los cuáles serán divididos en dos grupos (grupo A y B), cada uno integrado por 22 sujetos. Se internará primero el grupo A y el grupo B se internará posteriormente; el día que egrese el grupo A (el periodo de desfase del internamiento entre grupos será no mayor de 48 h), el periodo de lavado se mantendrá igual para cada grupo y será de al menos 47 h. El grupo B irá desfasado 02 días respecto al grupo A. Se repetirá la misma logística para los períodos 02, 03 y 04.

Cada periodo tiene una duración de aproximadamente 40 h, durante las cuales permanecerá en nuestras instalaciones, los cuatro periodos estarán separados por un periodo que le denominamos "periodo de lavado" en el cual usted permanecerá fuera de las instalaciones sin tomar ningún tipo de medicamento, este tendrá una duración de al menos 47 horas. En cada etapa usted se internará en

Protocolo: BE-OME-012/0417

Emisión del CI: 06-ABR-17

Versión del CI: 01

Página 1 de 8



Consentimiento informado: CI-OME-012/0417

Pharmometrica



Iniciales del sujeto de investigación: _____

(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)

En las instalaciones de la Unidad Clínica de Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica), entre las 16:00 h y las 18:00 h (día 1), en donde se le realizará una prueba para detectar el uso de drogas de abuso (cocaína, marihuana, anfetaminas.) anti-doping], la cual no implica ningún juicio moral, ni tendrá efectos legales, laborales o judiciales, sino sólo científico; y en caso de ser mujer, se realizará una prueba de embarazo con una muestra de orina para corroborar que no se encuentre embarazada y pueda participar en el presente estudio. Además, se llevará a cabo una revisión clínica por parte del médico previamente a su ingreso. Durante su estancia en la Unidad Clínica estará bajo la observación de un médico. Se le proporcionará un gafete de identificación y un uniforme que deberá portar durante toda su estadía en la Unidad Clínica. Nosotros le proporcionaremos sus alimentos y pasará la noche dentro de nuestras instalaciones; esto con la finalidad de homologar las condiciones de alimentación de todos los participantes.

Al otro día por la mañana (día 02) será despertado a las 06:00 h, tomará un vaso con 250 mL de agua; el personal de enfermería evaluará su estado de salud, contando el número de latidos de su corazón y el número de respiraciones durante un minuto, la temperatura de su cuerpo (axilar) y midiendo su presión arterial (signos vitales); posteriormente, se le colocará en la vena de su brazo un catéter, mediante una punción (piquete), el cual permanecerá ahí y se utilizará para obtener muestras de sangre (previa realización de la purga al catéter con aproximadamente 1 mL de heparina). Se obtendrá 01 muestra previa a la ingesta del medicamento.

Al azar, usted podrá desayunar a las 07:00 h o a las 10:10 h.

A partir de las 08:00 h usted se tomará el medicamento (asignado al azar) junto con una botella de agua (250 mL). Posteriormente, mediante el catéter previamente colocado, obtendremos 24 muestras de sangre si desayunó a las 07:00 h o 21 muestras de sangre si desayunó a las 10:10 h, esto durante el transcurso del día, cada una con un volumen aproximado de 6 mL, sumando un total 144 mL de sangre (si desayunó a las 07:00 h) o 126 mL de sangre (si desayunó a las 10:10 h); incluyendo la toma previa a la ingesta del medicamento. De las 06:45 a 07:30 h, a las 10:10 h y a las 12:10 se le tomarán sus signos vitales para valorar su estado de salud.

Se tomará la última muestra del día 02, a través del catéter, a las 15:00 h si desayunó a las 07:00 h y a las 20:00 h si desayunó a las 10:10 h. El día 02, posterior a la toma de la última muestra (muestra 21 o muestra 24) se retirará el catéter y se tomarán signos vitales. Al grupo que desayunó a las 10:10 h, pasará a una revisión médica y posteriormente se retirará de las instalaciones de Pharmometrica (día 02), de esta forma se dará por terminado el periodo del estudio, se dará de alta temporal durante al menos 47 horas, si forma parte del grupo que desayunó a las 07:00 h, cenará a las 21:00 h y dormirá a partir de las 22:00 h.

Permanecerá en las instalaciones hasta el día siguiente (día 03), donde se tomará una muestra sanguínea entre las 07:00 h y las 08:00 h, solo a los sujetos de investigación que desayunaron a las 07:00 h el día 02, la toma será a través de una punción directa (piquete). Usted deberá ser valorado médicamente y concluido este proceso se retirará de las instalaciones de Pharmometrica, de esta forma se dará por terminado el periodo del estudio, se dará de alta temporal durante al menos 47 horas.

Regresará a la Unidad Clínica de Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) el día indicado por el médico investigador (Grupo A: día 05, 09 y 13/Grupo B: día 07, 11 y 15), para ingresar a los siguientes periodos. El internamiento será por la tarde, para repetir el mismo procedimiento que ya le mencionamos en los párrafos anteriores. La valoración post estudio se realizará el día 19 para realizar a cada sujeto de investigación una valoración clínica de su estado de salud.

Protocolo: BE-OME-012/0417

Emisión del CI: 06-ABR-17

06 ABR. 2017

Versión del CI: 01

Página 2 de 8

DOCUMENTO ORIGINAL



Consentimiento informado: CI-OME-012/0417

Pharmometrica



Iniciales del sujeto de investigación: _____

(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)

POSIBLES RIESGOS:

Por la toma de la muestra de sangre, pudiera presentar moretones o dolor en el lugar donde le tomaron la muestra, puede sufrir baja en la presión arterial o desmayo. En caso que se tape el catéter, se debe colocar uno nuevo y puede recibir más de un piquete con la aguja para que se puedan tomar las otras muestras de sangre.

En ocasiones consumir este medicamento (Omeprazol) puede tener los siguientes eventos adversos: comezón, salida de granitos en la piel, dolor e hinchazón de articulaciones, dolor muscular, dolor de cabeza, mareos/vértigo, náuseas (sensación de vomito), adormecimiento, insomnio (dificultad para conciliar el sueño), diarrea (evacuaciones líquidas en más ocasiones de las acostumbradas), estreñimiento, gases.

En raras ocasiones se pueden presentar los siguientes eventos adversos: sensibilidad a la luz, alopecia (pérdida de cabello localizada), debilidad muscular, alteración de la sensibilidad en piel, confusión mental, depresión (sensación de tristeza), alucinaciones, dolor abdominal, vomito, sequedad de boca, inflamación de encías, infección por un hongo llamado candida, aumento de las enzimas producidas por el hígado, inflamación del hígado, cloración amarillenta de piel y mucosas, crecimiento de pecho en hombres, disminución del número de células presentes en la sangre (leucopenia) y malestar general. En algunas personas se puede presentar, fiebre (aumento de la temperatura corporal), dificultad para respirar a causa de broncoespasmo (disminución del calibre de los bronquios), inflamación de los riñones (nefritis intersticial), sudoración fría, hinchazón de pies y manos, visión borrosa, alteración en la percepción de los sabores, choque anafiláctico (disminución o elevación de la presión arterial, aumento o disminución en el número de latidos cardiacos)

Es importante mencionarle que los síntomas anteriores que se pueden presentar por consumir este medicamento, ya han sido ampliamente estudiados y se sabe a qué dosis se presentan, por lo que se tiene evaluado que con una dosis como la administrada en este estudio, la posibilidad de presencia de éstos síntomas es baja; sin embargo y a pesar de ello en Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica), se cuenta con personal altamente capacitado para brindarle atención médica y un convenio con la "Clínica Guadalupe Tepeyac" a la cual podrá ser trasladado en caso de requerirse un manejo de urgencias con atención especializada, todos estos costos serán cubiertos por el Patrocinador y será responsabilidad de Pharmet el traslado y cuidados hasta la resolución de los mismos.

La Clínica Guadalupe Tepeyac se encuentra ubicada en Calzada Ticomán # 128, Col. Lindavista, Del. Gustavo A. Madero, C.P. 07300, Ciudad de México

En caso de alguna duda o inquietud con el estudio, sus derechos humanos o éticos, puede comunicarse a:

Unidad Clínica de Pharmometrica (Pharmet, S.A. de C.V.)

Dr. Gabriel Marcelín Jiménez (Investigador Principal).

Tel. 26260302, Celular: (044) 5554532426

E-mail: gabmarcelin@pharmometrica.com.mx

Av. de las Granjas 972 y/o 1000, Tecnoparque Azcapotzalco local comercial LC08A, Colonia Santa Bárbara, Delegación Azcapotzalco, C.P. 02230, México, Ciudad de México.

Pharmometrica



06 ABR. 2017

Responsable de Farmacovigilancia:

Med. Solange Gabriela Koretzky

Unidad Clínica de Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica)

Tel.: (55) 2626-0302, 53838388

E-mail: solange@pharmometrica.com.mx

DOCUMENTO ORIGINAL

Protocolo: BE-OME-012/0417

Emisión del CI: 06-ABR-17

Versión del CI: 01

Página 3 de 8

Consentimiento informado: CI-OME-012/0417

Pharmometrica



Iniciales del sujeto de investigación: _____

(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)

Avenida de las Granjas 972 y/o 1000. Tecnoparque Azcapotzalco local comercial LC08A. Colonia Santa Bárbara. Delegación Azcapotzalco. C.P. 02230. Ciudad de México.

Comité de Ética en Investigación de Pharmet, S.A. de C.V.

Presidente: Dr. Alfonso Francisco Martín del Campo Laurents.

Celular: (044) 5521823517.

E-mail: laurents@gbioanalytical.com.mx

Av. De las Granjas No. 972 y/o 1000local 08ª,

Colonia Santa Bárbara, C.P. 02230, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.



Patrocinador:

Responsable del Proyecto: Q.F.B. Ana Luisa Galaviz Cervantes.

Ultra Laboratorios, S.A. de C.V.

Domicilio: Avenida Doctor Roberto Michel No. 2920, colonia: Álamo industrial, C.P. 44490, Guadalajara, Jalisco, México.

Tels.: (33) 35872370.

Centro Nacional de Fármaco Vigilancia (CNFV)

Atención: FARMACOVIGILANCIA

Tel.: (55) 5080-5200.

<http://201.147.97.102/ReaccionesAdversas/Profesional.aspx>

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud.

Oklahoma 14, Col. Nápoles, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México. C.P. 03810

Pharmometrica

06 ABR. 2017

DOCUMENTO ORIGINAL

Al consentir participar en este estudio, usted acepta seguir las indicaciones que se den durante el estudio, ser puntual y respetuoso con los horarios que se le asignen, a guardar respeto para compañeros y personal de la Unidad Clínica de Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica), ser honesto al dar la información que se le pida, cumplir con el reglamento interno de Pharmet, S.A. de C.V. entregado a usted, así como regresar 35 días después de terminado el estudio para que nosotros podamos hacerle la última revisión médica y darlo de alta de forma definitiva.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Al finalizar el estudio, Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) le asignará una compensación económica por su participación de \$4,200.00 M.N. (cuatro mil quinientos pesos 00/100 M.N.)

Dicha compensación será asignada en dos exhibiciones: una de tres mil doscientos pesos M.N. (\$ 3,200.00 M.N. al egreso del cuarto periodo, y la segunda de mil pesos M.N. (\$ 1,000.00 M.N.) al acudir a su valoración post-estudio (día 19).

En caso que el sujeto de investigación no concluya el estudio, se dará una compensación económica, la cuál será determinada de acuerdo al tabulador interno, y será analizada para cada caso en particular.

Además, el sujeto de investigación recibirá el beneficio de la gratuidad de todos los estudios de laboratorio clínico, gabinete y de las valoraciones médicas.

COMPENSACIÓN POR DAÑO:

En caso de que algún sujeto de investigación llegue a presentar algún problema médico durante el estudio, éste será cubierto por Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) con recursos del patrocinador

Protocolo: BE-OME-012/0417

Emisión del CI: 06-ABR-17

Versión del CI: 01

Página 4 de 8



Iniciales del sujeto de investigación: _____
(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)

de estudio quien le pagará el tratamiento inmediato que requiera hasta la recuperación de su salud; lo cual se dictaminará de forma individual.

No será cubierta ninguna condición médica que no se relacione con el estudio.

No recibirá compensación por algún daño que resulte porque el sujeto de investigación haya tenido una actitud irresponsable o no haya seguido las instrucciones que se le dieron.

Una vez realizadas las evaluaciones y exámenes físicos al finalizar el estudio, y habiendo determinado que estos son normales de acuerdo al criterio del médico, el sujeto de investigación firmará el formato de egreso.

Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) ni el Patrocinador se harán responsables de cualquier padecimiento que el sujeto de investigación presente posteriormente.

Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) se encargará de la protección de la vulnerabilidad, integridad, dignidad y autonomía de los sujetos de investigación sanos de acuerdo a la recomendación de la declaración de Derechos Humanos y Bioética en el año 2005. De acuerdo a la Declaración de Helsinki en Fortaleza, Brasil (2013), los sujetos de investigación sanos que participen en el Estudio de Bioequivalencia recibirán como beneficio, una revisión médica completa, estudios de laboratorio y gabinete y una compensación económica. Además, en caso de posibles reacciones adversas al medicamento, secuelas o complicaciones, Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica), se compromete a notificar en forma inmediata al Patrocinador y procederá según lo dispuesto en la legislación sanitaria vigente, lo anterior a fin de cumplir con lo establecido en materia de integridad de los participantes en el estudio objeto de este protocolo, considerando además que el Patrocinador es el responsable de dichas reacciones adversas.

Por todo lo otorgado al sujeto de investigación sano, no hay costos para el voluntario- de acuerdo a lo especificado en el punto anterior respecto de la compensación; se acordó que los gastos de transportación para llegar a la Unidad Clínica de Pharmometrica, serán por cuenta del sujeto de investigación.

CONFIDENCIALIDAD

Las muestras de sangre obtenidas como resultado de este estudio serán utilizadas exclusivamente para la cuantificación de Omeprazol, así como todos los datos obtenidos por esta investigación se evaluarán manteniendo su confidencialidad, ajustando su cumplimiento a la Ley de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares.

Usted puede estar seguro de que en ningún momento se revelarán sus datos personales a ninguna persona. Todos los datos personales sucedáneos del proceso de investigación guardarán una confidencialidad estricta y sólo podrán tener acceso por implicaciones técnicas y legales, el laboratorio patrocinador el laboratorio patrocinador Ultra Laboratorios, S.A. de C.V. a través del personal que ha asignado para la realización del monitoreo de la investigación, el Comité de Ética en Investigación de Pharmet, S.A. de C.V., la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y el Instituto Nacional de Acceso a la Información y Protección de Datos (INA). En tal caso puede ser necesario que un representante de las instituciones mencionadas revise su expediente clínico. Si esta situación llega a ocurrir, su nombre y demás datos personales no serán revelados y todas las personas involucradas respetarán su confidencialidad.

Su nombre no aparecerá en ningún documento o reporte con la información obtenida en el estudio.

PARTICIPACIÓN DEL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

Protocolo: BE-OME-012/0417
Emisión del CI: 06-ABR-17

Versión del CI: 01
Página 5 de 8

06 ABR. 2017
DOCUMENTO ORIGINAL



Iniciales del sujeto de investigación: _____

(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)



Usted está en el derecho de abandonar el estudio en el momento que así lo desee, pudiendo ser invitado más adelante a participar en otros estudios que se vayan a realizar sin ninguna clase de obstáculos. Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) tiene la capacidad de suspender del estudio a cualquier sujeto de investigación que falte a los reglamentos y responsabilidades que adquiere al participar en el mismo o en caso de considerar algún riesgo para su salud. En caso de que el estudio se suspenda por causas ajenas a usted, Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) le asignará una compensación económica proporcional al tiempo que estuvo participando con nosotros.

Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) se obliga a informarle oportunamente si surgiera alguna información nueva que pudiera ser relevante para evaluar su participación en el estudio.

El Comité de Ética en Investigación tiene la prerrogativa de revisar que el estudio en ningún caso o situación infrinja, afecte o limite los derechos humanos y otros derechos fundamentales de quien participa en él; que la investigación de cumplimiento a lo indicado en nuestra Constitución de los Estados Unidos Mexicanos (Capítulo I, 2011) y que se cumplan los tratados nacionales e internacionales de Bioética y Ética en Investigación para respetar la integridad, dignidad, autonomía y vulnerabilidad de los sujetos de investigación que participan en investigación con seres humanos.

El presente estudio de bioequivalencia está regulado por los preceptos de la Ley General de Salud y por la NOM-177-SSA1-2013 de nuestro país; sometiéndolo a la autorización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Además, este protocolo de investigación ha sido evaluado y dictaminado por un Comité de Ética en Investigación externo que en este caso es el Comité de Ética en Investigación de Pharmet, S.A. de C.V., cuidando y valorando el apego a los acuerdos de las reuniones mundiales de Derechos Humanos, Bioética y Ética de la Investigación con seres humanos, establecidos por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

"Pharmet, S.A. de C.V. (Pharmometrica) agradece su interés en participar en el presente estudio".

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al terminar de leer este consentimiento confirmo que he leído el documento completo, que tuve la oportunidad de realizar todas las preguntas que necesité para entender el contenido del mismo y el propósito del estudio. Fui enterado de todas las posibles reacciones adversas, y fui enterado del tratamiento médico que se me brindará en caso de presentarlas. Por lo que doy mi consentimiento de participar en este estudio de Biodisponibilidad, de forma libre y sin ningún tipo de presión o coerción para tomar mi decisión última.

Tengo conocimiento pleno de que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que esto signifique daño a mi persona.

Estoy de acuerdo en que los datos contenidos en mi expediente, resultados de laboratorio y mi identidad se mantendrán en forma confidencial. En caso de ser necesaria la publicación de resultados, siempre se mantendrá la confidencialidad de mi información personal.

Confirmo que no estoy participando actualmente, ni que he participado en los últimos 3 meses en ningún estudio clínico asimismo hago hincapié que no he participado como sujeto de investigación más de cuatro veces en el último año.

Estoy de acuerdo de que, por mi participación en este estudio, si tuviera algún daño, quien pagará el tratamiento inmediato que requiera hasta la recuperación de mi salud, será el

06 ABR. 2017

Protocolo: BE-OME-012/0417

Emisión del CI: 06-ABR-17

Versión del CI: 01

Página 6 de 8

DOCUMENTO ORIGINAL

Iniciales del sujeto de investigación: _____

(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)

patrocinador del estudio; el dictamen de mi salud se realizará de forma individual, por un médico competente.

Me queda claro que por todo lo que me han otorgado como sujeto de investigación (laboratorios y pruebas de gabinete gratuitas) los gastos de transportación para llegar a la Unidad Clínica de Pharmometrica, serán por mi cuenta.

Me permito hacer constar que el Investigador Principal o el Investigador Médico, me han entregado una copia firmada por las partes intervinientes de este consentimiento informado para mantenerla como mi propiedad. Así mismo me ha entregado una copia del Reglamento que tendré que observar durante mi participación como sujeto de investigación.

Entrego mi CURP, con la finalidad de que este dato pueda ser compartido con otros Terceros Autorizados.

SUJETO DE INVESTIGACIÓN

<p>_____</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>(Nombre, firma y fecha)</p>	

INVESTIGADOR PRINCIPAL/ INVESTIGADOR MEDICO

<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>(Nombre, firma y fecha)</p>



Pharmometrica 

06 ABR. 2017

DOCUMENTO ORIGINAL


Iniciales del sujeto de investigación: _____
(Apellido paterno, Apellido materno, primer Nombre)

TESTIGO 1	
_____ (Nombre, firma, fecha y dirección)	_____ (Relación con el Sujeto de investigación)

TESTIGO 2	
_____ (Nombre, firma, fecha y dirección)	_____ (Relación con el sujeto de investigación)

Recibí copia del consentimiento informado y de Reglamento: _____



Pharmometrica 

06 ABR. 2017

DOCUMENTO ORIGINAL

