



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y
DISEÑO DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.**

**Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, cruzado, comparativo para
establecer en sujetos sanos la bioequivalencia de claritromicina tabletas
de 500 mg: claritromicina de prueba vs claritromicina de referencia**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

M.C.P. IAIR ARIZMENDI MARTÍNEZ

Director de Tesis: D. en C. Alejandro Arturo Canales Aguirre

Co-Director de Tesis: MCIC. Gisela Larissa Herrera Rodríguez

Asesor: D. en C. Darwin Elizondo Quiroga

GUADALAJARA, JALISCO, ENERO, 2018.

Guadalajara, Jalisco a 12 de enero de 2018

CONSEJO INSTITUCIONAL DE POSGRADO
DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA EN TECNOLOGÍA Y
DISEÑO DEL ESTADO DE JALISCO, A.C.
PRESENTE

Los abajo firmantes miembros del Jurado del Examen de Grado del estudiante **M.C.P. lair Arizmendi Martínez**, una vez leída y revisada la Tesis titulada " ESTUDIO PROSPECTIVO, ALEATORIZADO, ABIERTO, CRUZADO, COMPARATIVO PARA ESTABLECER EN SUJETOS SANOS LA BIOEQUIVALENCIA DE CLARITROMICINA TABLETAS DE 500 MG: CLARITROMICINA DE PRUEBA VS CLARITROMICINA DE REFERENCIA" aceptamos que la referida tesis revisada y corregida sea presentada por el estudiante para aspirar al grado de Maestro en Investigación Clínica durante el examen correspondiente.

Y para que así conste firmamos la presente al día 12 del mes de enero del año 2018.

D. en C. Ana Laura Márquez Aguirre

Presidente

D. en C. Darwin Elizondo Quiroga

Secretario

D. en C. Alejandro Arturo Canales Aguirre

Vocal

MCIC. Gisela Larissa Herrera Rodríguez

Comité

JUNTA DIRECTIVA

DIRECTOR DE TESIS

D. en C. Alejandro Arturo Canales Aguirre

CO-DIRECTOR DE TESIS

MCIC. Gisela Larissa Herrera Rodríguez

ASESOR DE TESIS

D. en C. Darwin Elizondo Quiroga

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios, por su compañía en cada proyecto de mi vida.

A mi esposa e hija, Gaby y Gretel, por su apoyo en el desarrollo y terminación de este proyecto.

A mis padres que siempre están presentes en mi vida y son un gran ejemplo a seguir.

A los Doctores Alejandro Canales, Darwin Elizondo y la Maestra Larissa Herrera por su valiosa guía en la realización de esta tesis.

A CECYPE y CIATEJ por su gran apoyo y contribución para mi formación académica, en la Maestría en Investigación Clínica.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS	5
GLOSARIO	6
ABREVIATURAS	8
RESUMEN	10
1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	12
2. ANTECEDENTES	13
2.1. FARMACOLOGÍA DE CLARITROMICINA	13
2.1.1. Estructura química de Claritromicina	13
2.1.2. Parámetros farmacocinéticos de Claritromicina	13
2.1.2.1. Absorción	13
2.1.2.2. Distribución	13
2.1.2.3. Metabolismo	14
2.1.2.4. Excreción	14
2.1.3. Farmacodinamia (mecanismos de acción)	14
2.1.4. Propiedades farmacológicas	14
2.1.5. Reacciones adversas	15
2.1.6. Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia	16
2.1.7. Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Fertilidad	16
2.2. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PREVIOS	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. HIPÓTESIS	22
6. OBJETIVO	23
7. METODOLOGÍA	24
7.1. DISEÑO EXPERIMENTAL	24
7.1.1. Tipo de estudio	24
7.1.2. Población de estudio	24
7.1.3. Criterios de inclusión	24
7.1.4. Criterios de exclusión	26
7.1.5. Tamaño de muestra	27
7.1.6. Análisis farmacocinético y estadístico	28

7.1.6.1. Análisis farmacocinético	28
7.1.7. Aspectos éticos y legales	29
7.1.7.1. Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación	29
7.1.7.2. Conducción ética del estudio	29
7.1.7.3. Aprobación por autoridades regulatorias	30
7.1.7.4. Consentimiento Informado y Carta Compromiso de No Embarazo.....	30
7.1.7.5. Confidencialidad, responsabilidad, compensación e indemnización ...	31
7.2. MATERIALES.....	31
7.2.1. Medicamentos a administrar	32
7.2.2. Identidad del producto de investigación.....	32
7.2.2.1. Empaque y etiquetado	32
7.2.2.2. Almacenamiento	32
7.2.2.3. Suministro	33
7.2.2.3.1. Criterios de aceptación de medicamentos de prueba y referencia.....	33
7.2.2.3.2. Criterios de rechazo de medicamentos de prueba y referencia	34
7.2.2.4. Contabilidad	34
7.2.2.5. Muestras de retención.....	34
7.2.2.6. Disposición final.....	34
7.3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.....	35
7.3.1. Selección de los sujetos	35
7.3.2. Periodos del estudio	35
7.3.2.1. Primer periodo de tratamiento.....	36
7.3.2.2. Periodo de lavado.....	37
7.3.2.3. Segundo periodo de tratamiento.....	37
7.3.2.4. Seguimiento clínico	38
7.3.3. Método de asignación de sujetos a la secuencia de tratamiento.....	41
7.3.4. Selección de dosis en el estudio.....	41
7.3.5. Selección y horario de administración de dosis para cada sujeto... 41	41
7.3.6. Cegado.....	41
7.3.7. Terapia previa y concomitante.....	42
7.3.8. Apego con el tratamiento.....	42
7.3.9. Variables del estudio.....	42
7.3.10. Variables demográficas.....	42
7.3.11. Variables de seguridad.....	42
7.3.12. Variables de bioseguridad	43
7.3.13. Variables farmacocinéticas.....	43
7.3.14. Periodos para evaluación de variables	43
7.3.15. Control de alimentos e ingesta de líquidos.....	44
7.3.16. Control pre analítico de muestras biológicas.....	45
7.3.16.1. Fluidos biológicos para el estudio.....	45

7.3.16.1.1.Muestras de sangre	45
7.3.16.1.2.Envío y entrega de muestras a la unidad analítica.....	46
7.3.16.1.3.Recepción, inspección y almacenamiento de las muestras.....	47
7.3.17. Análisis químico de las muestras	47
7.3.17.1.Informe de análisis de las muestras biológicas	53
7.3.17.1.1.Descripción del análisis de muestras.....	53
7.3.17.1.2.Criterios de aceptación de las corridas analíticas	54
7.3.17.2.Desecho de las muestras biológicas	55
7.3.18. Gestión de calidad.....	55
7.3.19. Documentación	56
7.3.19.1.Precauciones	56
7.3.19.2.Documentación y reporte de los eventos adversos	56
8. RESULTADOS.....	58
8.1.1.1. Análisis estadístico.....	60
8.1.1.1.1.Estadística descriptiva	60
9. DISCUSIÓN.....	66
10. CONCLUSIONES.....	67
11. PERSPECTIVAS	68
12. REFERENCIAS	69
13. ANEXOS	72
ANEXO I. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS SEGÚN EL RIESGO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA (FDA).....	72
ANEXO II. HORARIO DE TOMA DE MUESTRAS	73

Índice de tablas

Tabla 1. Eventos adversos postcomercialización.....	16
Tabla 2. Registro de toma de signos vitales.....	37
Tabla 3. Cronograma de toma de muestras sanguíneas.....	40
Tabla 4. Cronograma de las etapas del estudio.....	41
Tabla 5. Programa para la administración de medicamento.....	42
Tabla 6. Horario de ingesta de los alimentos.....	45
Tabla 7. Distribución energética.....	46
Tabla 8. Criterios de aceptación y resultados de la validación del método bioanalítico.....	49
Tabla 9. Datos individuales de las variables demográficas.....	59
Tabla 10. Estadística descriptiva de las variables demográficas.....	61
Tabla 11. Concentraciones individuales correspondientes a Klaricid® H.P. (medicamento de referencia). N=48 voluntarios.....	61
Tabla 12. Concentraciones individuales correspondientes a Claritromicina (medicamento de prueba). N=48 voluntarios.....	62
Tabla 13. Datos individuales y estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de Claritromicina ($C_{m\acute{a}x}$ en ng/ml, ABC_{0-t} en h*ng/ml y $ABC_{0-\infty}$ en h*ng/ml).....	64
Tabla 14. Resultados de parámetros farmacocinéticos.....	65
Tabla 15. Tabla de ANADEVA para el análisis de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente (Ln) de Claritromicina.....	65
Tabla 16. Estadística para la determinación de bioequivalencia de claritromicina....	66

Índice de figuras

Figura 1. Claritromicina (Fuente: PubChem, 2016).....	14
Figura 2. Diseño Cruzado 2x2.....	25
Figura 3. Cromatogramas obtenidos de la muestra del Pool de plasma (Muestra Blanco) en la selectividad.....	54
Figura 4. Curva de calibración de claritromicina.....	56
Figura 5. Gráfico de concentración promedio vs tiempo en escala aritmética, tras la administración de medicamentos de prueba y referencia (barras de error estándar)...	62
Figura 6. Gráfico de concentración promedio vs tiempo en escala logarítmica, tras la administración de medicamentos de prueba y referencia (barras de error estándar)...	63

Glosario y abreviaturas

Glosario

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

Bioequivalencia a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.

Fármaco es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

Farmacología es la ciencia que estudia la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, la presentación, la farmacodinamia (los efectos bioquímicos y fisiológicos, y los mecanismos de acción), la farmacocinética (la absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción) así como el uso terapéutico de las sustancias químicas que interactúan con los organismos vivos. En un sentido más estricto, se considera la farmacología como el estudio de los fármacos, sea que éstos tengan efectos beneficiosos o bien tóxicos

Farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Dicho de otra manera: el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco.

Medicamento 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.

Medicamento genérico todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de intercambiabilidad.

Abreviaturas

A	Absorción.
ABC	Área bajo la curva de la concentración plasmática/sérica.
ABC_{0→t}	Área bajo la curva de la concentración plasmática/sérica desde el tiempo 0 y hasta el último tiempo de muestreo.
ABC_{0→∞}	Área bajo la curva de la concentración plasmática/sérica desde el tiempo 0 y extrapolado al infinito.
C_{máx}	Concentración plasmática máxima.
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
C_p	Concentración plasmática.
CYP	Citocromo P450.
CYP3A4	Citocromo P450 3A4.
dL	Decilitro.
E	Eliminación.
EAs	Evento Adverso Serio.
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FRC	Formato de Reporte de Caso.
g	Gravedad o gramos (ver contexto).
h	Hora.
K_e	Constante de eliminación.
kg	Kilogramo.
L	Litro.
m²	Metro cuadrado.
min	Minuto.
mg	Miligramo.
mL	Mililitro.
mmHg	Milímetros de mercurio.
ng	Nanogramo.
PAD	Presión arterial diastólica.
PAS	Presión arterial sistólica.

pH	Potencial de hidrógeno.
t	Tiempo.
T_{máx}	Tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima.
t_½	Tiempo medio de eliminación.

Resumen

Antecedentes:

Se trata de un ensayo in vivo para demostrar la bioequivalencia entre dos formulaciones administradas en las mismas condiciones, donde 48 voluntarios sanos, con edades entre 18 y 55 años, cumplieron los requisitos de inclusión estandarizados y consintieron por escrito su participación voluntaria. El estudio evaluó el comportamiento de los dos productos con las variables de concentración máxima alcanzada ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo para lograrla ($T_{m\acute{a}x}$) y area bajo la curva de concentración en el tiempo (ABC). Se administraron por vía oral, dosis únicas de 500 mg de claritromicina a cada uno de los 48 voluntarios sanos, en dos periodos de tratamiento y un intervalo de 7 días entre ellos.

Métodos:

Los productos en estudio fueron verificados para garantizar el cumplimiento de los parámetros fisicoquímicos de control de calidad y determinar bioequivalencia. En el ensayo de bioequivalencia se aplicó el diseño experimental para un estudio cruzado. Los sujetos recibieron aleatoriamente cada producto en dosis únicas de 500 mg, asignados al azar como A o B para secuencia, tratamiento y período, con un lapso de 7 días entre los tratamientos. Los productos les fueron administrados en ayunas con 250 mL de agua. Durante cada periodo se extrajeron 18 muestras de sangre de 10 mL, que se sometieron a procedimientos de separación del plasma y cuantificación de la concentración de claritromicina, por el método analítico de cromatografía líquida HPL-MS/MS en polaridad positiva para la detección, validado en la unidad analítica de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C. Con los resultados se calcularon y compararon los parámetros farmacocinéticos de area bajo la curva (ABC), concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$).

Resultados:

Del análisis de las muestras plasmáticas de los sujetos, se determinó los siguientes parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0-\infty}$ y ABC_{0-t} . Tomando el intervalo de

confianza al 90% para estos parámetros comparando formulación de prueba / formulación de referencia, se obtuvieron los siguientes intervalos de confianza: $C_{m\acute{a}x}$ 89.7-109.7%, $ABC_{0-\infty}$ 94.12-103.14%; dado que los parámetros evaluados se encuentran comprendidos dentro del intervalo de confianza establecido (80% - 125%), se demuestra estadísticamente que las diferencias entre las formulaciones de prueba y referencia no impactan en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido; con base a lo anterior se logró determinar que el tratamiento de prueba “Claritromicina” es bioequivalente con “Klaricid® H.P.”

Conclusiones:

Los análisis realizados son concordantes con los requerimientos que demuestran equivalencia farmacéutica entre los productos, biodisponibilidad y bioequivalencia promedio, de lo que puede deducirse la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad en la prescripción. Lo anterior se fundamenta en la ausencia de diferencias significativas entre los valores promedio de las variables farmacocinéticas ABC y $C_{m\acute{a}x}$, en el intervalo de confianza del 90%.

1. Introducción

Por las características farmacocinéticas, la biodisponibilidad variable de los fármacos, la influencia de las diferencias en las técnicas y procesos farmacéuticos, incluidas las posibles diferencias en la calidad y tipo de ingredientes en la formulación, es indispensable realizar estudios comparativos con nuevas formulaciones farmacéuticas provenientes de diversos laboratorios. Por ello, es muy importante evaluar que los productos en desarrollo dentro del concepto de genéricos aporten evidencia de una absorción y biodisponibilidad adecuada y equivalente a la del producto de referencia. De tal modo que se garantice que el intercambio de marca comercial no sea en detrimento del tratamiento que sigue el paciente, además de cumplir con los requisitos legales exigidos por la autoridad sanitaria.

1.1. Consideraciones Éticas del estudio

Este protocolo cumple con lo estipulado en los reglamentos actuales de investigación clínica incluyendo: las Guías de la *Buena Práctica Clínica* (GCP's), los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos de la *Declaración de Helsinki* emitidos por la 64^a Asamblea General de la *Asociación Médica Mundial*, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, la *Ley General de Salud* y el *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*.

De acuerdo a lo establecido en el *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*, en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción III y publicado en el *Diario Oficial* el 02 de abril de 2014, este estudio se considera como una investigación con riesgo mayor al mínimo.

2. Antecedentes

2.1. Farmacología de Claritromicina

2.1.1. Estructura química de Claritromicina

El nombre sistemático de Claritromicina es: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-6-[[[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimetilamino)-3-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi]-14-etil-12,13-dihidroxi-4-[[[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimetiloxan-2-il]oxi]-7-metoxi-3,5,7,9,11,13 hexametil-1-oxaciclotetradecano 2,10-diona (PubChem, 2014).

La fórmula empírica de Claritromicina es: C₃₈H₆₉NO₁₃. El peso molecular es de 747.95336 g/mol y su fórmula estructural es:

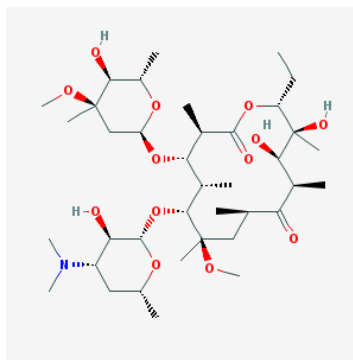


Figura 1.- Claritromicina (Fuente: PubChem, 2016).

2.1.2. Parámetros farmacocinéticos de Claritromicina

2.1.2.1. Absorción

La claritromicina es un antibiótico del tipo de los macrólidos, con una biodisponibilidad tras la administración por vía oral que va de 50 a 55 %. Alcanza sus concentraciones máximas a las 2.0 ± 0.9 horas y su absorción no se ve afectada por los alimentos (Lohitnavy, 2003; Goodman & Gilman 12^a ed.).

2.1.2.2. Distribución

Claritromicina tiene un volumen de distribución de 2.6 ± 0.5 L/Kg, hacia la mayoría de los tejidos, atraviesa barrera placentaria, leche materna y se une a proteínas plasmáticas entre 42 y 50 %. No existen datos disponibles acerca de que atraviese la

barrera hematoencefálica; junto con su metabolito 14-hidroxiclaritromicina se distribuyen rápidamente hacia los líquidos y tejidos corporales incluso en senos paranasales, con alta concentración intracelular y tisular varias veces mayores que las concentraciones plasmáticas (*Goodman & Gilman 12^a ed.*).

2.1.2.3. Metabolismo

El metabolismo de la claritromicina es fundamentalmente hepático por la vía metabólica del CYP3A4 del cual además de ser sustrato es inhibidor importante, su principal metabolito es activo, 14-hidroxiclaritromicina la cual sólo en dosis menores tiende a lograr mayor concentración que el fármaco padre <400 mg, la producción del metabolito parece saturable en las dosis mayores (*Goodman & Gilman 12^a ed.*).

2.1.2.4. Excreción

La claritromicina se excreta por la vía renal en forma independiente de la edad en un $36 \pm 7 \%$, la vía de excreción mayoritaria es la biliar, se puede encontrar en leche materna, bilis, heces; su vida media se observa a las 5.1 ± 4.5 horas (*Lohitnavy, 2003; Goodman & Gilman 12^a ed.*).

2.1.3. Farmacodinamia (mecanismos de acción)

El mecanismo de acción de la claritromicina es la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas a nivel ribosomal en la fracción 50S (*PDR, 2014; Goodman & Gilman 12^a ed.*).

2.1.4. Propiedades farmacológicas

La claritromicina es un fármaco activo contra cepas de *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* y *Estafilococo aureus*, resistentes a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. La claritromicina penetra al interior de las células y no es sensible a la acción de las β -lactamasas bacterianas y por ello es eficaz contra infecciones intracelulares originadas por *Chlamydia* y *Mycoplasma*, además de un gran número de bacterias aeróbicas y anaeróbicas, así como gram positivas y gram negativas (*Goodman & Gilman 12^a ed.*).

2.1.5. Reacciones adversas

Las reacciones consideradas al menos posiblemente relacionadas a Claritromicina se muestran por órgano o sistema y frecuencia, utilizando la siguiente clasificación: muy común (= 1/10), común (= 1/100 a < 1/10), poco común (= 1/1,000 a < 1/100) y desconocida (reacciones adversas postcomercialización; no se puede estimar con los datos disponibles).

Las reacciones adversas reportadas post-comercialización, se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 1. Eventos adversos postcomercialización.

REACCIONES ADVERSAS CON CLARITROMICINA		
Sistema orgánico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia, eosinofilia
	Frecuencia no conocida	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, angiodema
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco frecuentes	Anorexia, disminución del apetito
	Frecuentes	Insomnio
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad
	Frecuencia no conocida	Trastorno psicótico, confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños extraños
	Frecuentes	Cefalea, alteración del sabor, disgeusia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, temblor
	Frecuencia no conocida	Convulsiones, ageusia, parosmia, anosmia, parastesia
	Poco frecuentes	Vértigo, pérdida de audición, tinnitus
Trastornos del oído y laberinto	Frecuencia no conocida	Sordera
	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos cardiacos	Frecuencia no conocida	Fibrilación ventricular
	Frecuentes	Vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Gastritis, estomatitis, glositis, distensión abdominal, estreñimiento, boca seca, eructos, flatulencia
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
	Frecuentes	Cambios en las pruebas de la función hepática
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colestasis, hepatitis
	Frecuentes	Erupción, hiperhidrosis
Trastornos de piel y de tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Pruritus, urticaria
	Frecuencia no conocida	Erupción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné
	Frecuencia no conocida	Colitis pseudomembranosa, erisipela
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida	Fallo renal, nefritis intersticial
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la lactato deshidrogenasa sérica
	Frecuencia no conocida	Color anormal de la orina

(DEF, 2016)

La clasificación de la CIOMS (*Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas*, entidad en la esfera de la OMS, *Organización Mundial de la Salud*) de las reacciones adversas al medicamento en función de la frecuencia, es la siguiente:

- I. Muy frecuente o muy común: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso de cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa $\geq 1/10$.

- II. Frecuente o común: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso de cada 100 pacientes que entran en contacto con el medicamento, pero menor que 1/10. Se expresa $\geq 1/100$ y $< 1/10$.
- III. Infrecuente o poco común: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso de cada 1,000 pacientes que entran en contacto con el medicamento, pero menor de 1/100. Se expresa $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$.
- IV. Rara: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso de cada 10,000 pacientes que entran en contacto con el medicamento, pero menor que 1/1,000. Se expresa $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$.
- V. Muy rara: Se producen con una frecuencia menor de 1 caso de cada 10,000 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa $< 1/10,000$.

2.1.6. Restricciones de uso durante el embarazo y lactancia

Embarazo: No se ha establecido la seguridad del uso de claritromicina durante el embarazo y la lactancia; por lo anterior, el uso durante el embarazo no se aconseja sin evaluar los riesgos contra los beneficios. La claritromicina no debe utilizarse en mujeres embarazadas, en especial durante el primer trimestre, excepto en circunstancias clínicas en las que no haya alternativa (*DEF, 2016*).

Lactancia: La seguridad del uso de claritromicina durante la lactancia a niños no se ha establecido. La claritromicina se excreta en la leche materna (*AEMPS, 2016*).

Claritromicina se encuentra en la categoría C de riesgo obstétrico. (Anexo I).

2.1.7. Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Fertilidad

Los siguientes ensayos in vitro de mutagenicidad se han realizado con Claritromicina (*AEMPS, 2016*):

- Salmonella / microsomas de mamíferos de prueba
- Bacteriana inducida por el ensayo de frecuencia de mutación
- Ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro
- Ensayo de síntesis de ADN en hepatocitos de rata
- Prueba de linfoma de ratón
- Estudio de ratón dominante letal

- Prueba de micronúcleos en ratón

Todas las pruebas tuvieron resultados negativos, excepto las cromosómicas in vitro, en el ensayo de aberraciones que fue débilmente positivo en una prueba y negativo en otro. Además, un ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames) se ha realizado en los metabolitos de claritromicina con resultados negativos.

Los estudios de fertilidad y reproducción han demostrado que las dosis diarias de hasta 160 mg/kg/día (1,3 veces la dosis humana máxima recomendada en base a mg/m²) a ratas macho y hembra no causó efectos adversos sobre el ciclo estral, la fertilidad, el parto o el número y la viabilidad de la descendencia. Los niveles plasmáticos en ratas después de 150 mg / kg / día fueron 2 veces los niveles de suero humano (AEMPS, 2016).

En los estudios en monos de 150 mg/kg/día, las concentraciones plasmáticas fueron 3 veces los niveles en suero humano. Cuando se administra por vía oral a 150 mg / kg / día (2.4 veces la dosis humana máxima recomendada en base a mg/m²), claritromicina ha demostrado producir la pérdida embrionaria en monos. Este efecto se ha atribuido a la toxicidad del fármaco para la madre a la dosis alta (AEMPS, 2016). En conejos, se produjo pérdida fetal en útero a una dosis intravenosa de 33 mg/m², que es 17 veces menor a la dosis oral humana máxima propuesta por día de 618 mg/m² (AEMPS, 2016).

Los estudios a largo plazo en animales no se han realizado para evaluar el potencial carcinogénico de Claritromicina (AEMPS, 2016).

Cuatro estudios de teratogenicidad en ratas (con tres dosis orales y otro con dosis intravenosas de hasta 160 mg /kg/día administrado durante el período de organogénesis principal) y dos en conejos a dosis orales de hasta 125 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m²) o dosis intravenosas de 30 mg/kg/día administrados durante los días de gestación de 6 a 18, no demostraron ninguna teratogenicidad de Claritromicina. Dos estudios orales adicionales en una cepa de rata diferente, a dosis similares y condiciones similares demostraron una baja incidencia de anomalías cardiovasculares a dosis de 150 mg/kg/día administrados durante los días de gestación 6-15. Cuatro estudios en ratones revelaron una incidencia variable del paladar hendido después de dosis orales

de 1000 mg/kg/día (2 y 4 veces la dosis humana máxima recomendada en base a mg/m², respectivamente) durante los días de gestación 6-15. El paladar hendido fue visto también en dosis de 500 mg/Kg/día. La exposición 1000 mg/kg/día dio lugar a niveles plasmáticos 17 veces mayores a los niveles en suero humano. En los monos, una dosis oral de 70 mg/kg/día produce retraso del crecimiento fetal a niveles de plasma que eran 2 veces los niveles en suero humano (AEMPS, 2016).

2.2. Estudios de Bioequivalencia previos

En el artículo de *Koytchev y Cols. 2004*, se describen dos estudios para comparar la biodisponibilidad de claritromicina en tabletas de 250 mg y en tabletas de 500 mg. Ambos estudios se realizaron en 24 sujetos sanos de sexo masculino, mediante un diseño de dosis única, abierto, cruzado, aleatorizado, con dos periodos de estudio, dos secuencias y un periodo de lavado de 7 a 14 días. El medicamento se administró con 200 mL de agua, en estado de ayuno, se realizaron tomas de sangre durante 24 horas posteriores a la toma del medicamento, para cuantificar claritromicina y su metabolito 14-hidroxiclaritromicina y determinar $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0-\infty}$ y ABC_{0-t} . Tomando el intervalo de confianza al 90% se obtuvo en el primer estudio de 250 mg de claritromicina para $C_{m\acute{a}x}$ 0.90-1.18 y ABC_{0-t} 0.93-1.05 mientras que en el segundo estudio de claritromicina de 500 mg se obtuvo IC 90% en $C_{m\acute{a}x}$ 0.85-1.22 y ABC_{0-t} 0.90-1.08. En base a lo anterior en ambos estudios, se logró determinar la bioequivalencia entre el medicamento de prueba y referencia ya que los valores se mantuvieron dentro del rango establecido de 80-125%. Sin embargo; en ninguno de los dos estudios se reportan los valores obtenidos para $ABC_{0-\infty}$.

En un artículo publicado por *Lohitnavy M. y Cols., en 2003* se describe un estudio cuyo objetivo fue determinar la bioequivalencia entre dos formulaciones de claritromicina en tabletas de 500 mg, en 24 sujetos sanos de sexo masculino, mediante un diseño de estudio aleatorizado, de dosis única, cruzado, de dos periodos, dos secuencias, en condiciones de ayuno, con un periodo de lavado de 7 días entre sesiones y un tiempo de muestreo de 24 horas, con lo cual se obtuvieron los siguientes resultados: los niveles de concentración máxima se observaron alrededor de las 2.0 ± 0.9 horas en el medicamento de referencia y 1.8 ± 1.1 horas en el de prueba. El promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y

$ABC_{0-\infty}$ del medicamento de prueba y referencia fue 3018 ± 841 vs. 3017 ± 752 ng/mL y 23142 ± 7348 vs. 22810 ± 6027 ng/h/mL respectivamente. El promedio de la vida media fue de 4.4 ± 1.4 horas para el de prueba y 5.1 ± 4.5 horas para el de referencia. La biodisponibilidad relativa entre la formulación de prueba y referencia fue 1.03. El IC al 90% obtenido para $C_{\text{máx}}$ fue de 90.6 – 109.4% y para $ABC_{0-\infty}$ 89.6 – 110.1%, con lo cual se pudo concluir que ambos medicamentos fueron bioequivalentes.

3. Planteamiento del problema

En la actualidad uno de los detonantes primordiales del incremento de las tasas de morbimortalidad en la mayor parte del mundo, es la dificultad con la que se enfrentan los grupos poblacionales afectados por una enfermedad y que sin lugar a dudas el principal causante es el factor económico; dicho lo anterior, como uno de los principales motores en la participación activa de los gobiernos de muchos países, para generar propuestas con la finalidad de abatir este problema de accesibilidad, para todas las personas como un derecho a la salud y que se ha visto mermado por situaciones de esta naturaleza. De tal forma, que ahora se cuenta con diferentes herramientas en el área de desarrollo y registro farmacéutico en donde una de ellas viene a formar parte de una nueva era de competencia, desarrollo y cobertura farmacéutica, con vistas a cada vez posibilitar el mejoramiento en el acceso a los diversos tratamientos, nos estamos refiriendo a los estudios de bioequivalencia como una herramienta de intercambiabilidad terapéutica y que en este estudio se aborda para una formulación que contiene claritromicina. Por ello, los estudios de biodisponibilidad se deben sujetar a un protocolo de investigación clínica en cuyo diseño experimental se controlen al máximo las variables confusoras que afectan las dos características básicas en el estudio de formulaciones de administración oral: la velocidad y la magnitud de la absorción. Estas características del proceso de absorción se miden a través de los parámetros farmacocinéticos de $T_{\text{máx}}$ y de $C_{\text{máx}}$ para la velocidad y de ABC_{0-t} y de $ABC_{0-\infty}$ para la magnitud.

4. Justificación

Esta investigación brindará con sus resultados, la posibilidad de introducir en el mercado un medicamento de alta calidad e intercambiable con el innovador, asegurando su seguridad y eficacia, reduciendo en forma importante los costos de desarrollo, permitiendo el acceso a su uso por la población que así lo decida, sobre todo por su bajo costo en el mercado. De la misma manera se incluye dentro del cuadro de genéricos intercambiables que actualmente tiene tanto impacto en la salud y economía del consumidor a nivel mundial. Bajo el concepto de que el efecto biológico de un fármaco depende de la concentración alcanzada en el órgano efector y por su equilibrio con la concentración sanguínea, se acepta que la equivalencia farmacocinética de un medicamento genérico con el producto de referencia es evidencia de que se alcanzará la misma eficacia y seguridad clínica del de referencia y por tanto puede ser el genérico un producto intercambiable.

Dado que la intención es demostrar la no existencia de diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos en donde cada sujeto es su propio control, el diseño experimental elegido es el recomendado por la NOM-177-SSA1-2013, de tipo cruzado, abierto, de dos secuencias y dos periodos de tratamiento (esquema A-B, B-A), donde (A) es el medicamento de referencia y (B) es el medicamento de prueba, en dosis única, con un tiempo de muestreo de 48 horas que permite caracterizar al menos el 80% del ABC, con un total de 18 muestras y un periodo de lavado de 7 días.

Con este diseño, los sujetos en el estudio reciben las dos formulaciones que se estudian, pero en diferente orden. Lo que se asigna aleatoriamente no es el fármaco, sino el orden en el que lo recibirán, es decir la secuencia de tratamiento (secuencia (A-B) o secuencia (B-A)). Cada día del estudio se denomina periodo, y en él, se administra una dosis única de cada una de las formulaciones en ayunas. Entre cada administración de fármaco existe un periodo de lavado de una duración de siete días, suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el medicamento y sus metabolitos antes de administrar la segunda dosis. Habitualmente, con estos diseños, es suficiente esperar un mínimo de siete vidas medias para asegurar la completa eliminación y evitar efectos residuales de las formulaciones. En la mayoría de los fármacos, la variabilidad intrasujeto es menor que la intersujeto, por lo que el

diseño cruzado permite un tamaño de muestra menor, ya que cada sujeto actúa como control de sí mismo, eliminando la variabilidad interindividual.

Todas las condiciones ambientales que rodean la realización del estudio y a sus participantes se estandarizan al máximo posible para reducir fuentes de variabilidad no controlada. Así, la ingesta de líquidos y la dieta son iguales todos los días del estudio, el ejercicio físico se reduce a los mínimos imprescindibles, se prohíbe la ingesta de alimentos o bebidas que pudieran modificar el comportamiento farmacocinético, como bebidas alcohólicas o productos que contengan xantinas y el consumo de drogas de abuso, porque pueden modificar e interferir con los procesos metabólicos de los fármacos y por tanto modificar su biodisponibilidad y por último, la administración de los fármacos en estudio se realiza de forma estandarizada e idéntica a todos los participantes.

Por lo anterior, las variables confusoras a controlar son: el estado de ayuno (al menos 10 horas antes de la ingesta del medicamento); el horario matutino de la administración del tratamiento; volumen y tipo de líquido para la ingesta del medicamento; el horario, tipo y cantidad de alimentos; la ingesta de líquidos hasta antes del desayuno; actividad física restringida a un mínimo que no modifique la frecuencia cardíaca; posición en ortostatismo o sentados hasta alcanzar el tiempo indicado por la $T_{máx}$; exclusión de productos con cafeína y/o teofilinas; acceso controlado a servicios sanitarios hasta alcanzar el tiempo indicado por la $T_{máx}$. Además, no se permite el consumo concomitante de medicamentos, salvo prescripción médica por la presencia de eventos adversos. El presente estudio se llevó a cabo en sujetos sanos de sexo masculino y femenino.

5. Hipótesis

El medicamento de prueba y el medicamento de referencia que contienen 500 mg de claritromicina son bioequivalentes.

H_0 : El medicamento A y el medicamento B no son bioequivalentes.

H_1 : El medicamento A y el medicamento B son bioequivalentes.

6. Objetivo

Determinar la biodisponibilidad para establecer la bioequivalencia de dos especialidades farmacéuticas de claritromicina, una de *referencia*: (Medicamento A) y otra de *prueba*: (Medicamento B).

6.1. Objetivos particulares

- Determinar los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$ y ABC del producto de referencia y del producto de prueba.
- Comparar estadísticamente los parámetros de la biodisponibilidad ($C_{máx}$, ABC) del producto de referencia y del producto de prueba.

7. Metodología

7.1. Diseño experimental

7.1.1. Tipo de estudio

Se utilizó un diseño de dosis única, con 48 sujetos, 2 periodos, 2 secuencias, abierto, cruzado con bloques esquema A–B y B–A, aleatorio, comparativo y prospectivo, con un periodo de lavado de 7 días entre las 2 sesiones del estudio figura 2.

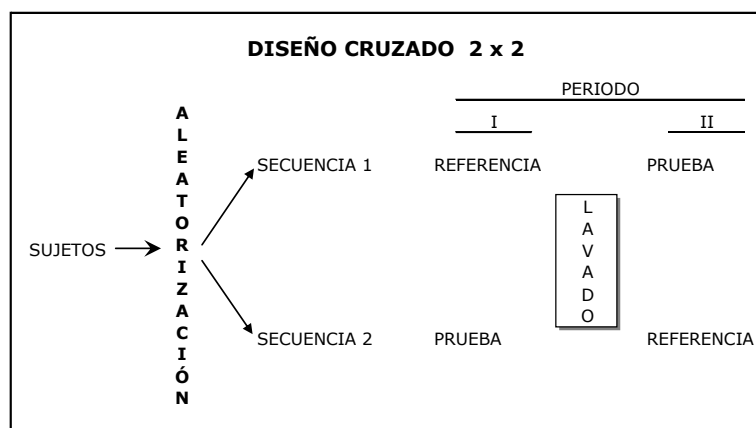


Figura 2. Diseño Cruzado 2x2, que describe la forma de asignar los sujetos de investigación a la combinación grupo (secuencia de administración) -periodo-fármaco en un diseño cruzado 2 x 2. (Fuente: NOM-177-SSA1-2013, Apéndice Normativo C.6.1).

Los grupos de tratamientos fueron balanceados, teniendo igual número de sujetos que se asignaron en forma aleatoria a las secuencias de administración de medicamentos en estudio. Todos los casos fueron analizados e incluidos en la estadística.

7.1.2. Población de estudio

Se realizó enrolamiento de sujetos por invitación a través de convocatoria abierta con la inclusión de 48 sujetos hombres y mujeres.

7.1.3. Criterios de inclusión

- Se incluyeron sujetos con edades entre 18 y 55 años.
- Clínicamente sanos.
- Con índice de masa corporal entre 18 y 27 Kg/m².

- Sin hallazgos anormales en la historia clínica.
- Signos vitales normales en los siguientes rangos:
 - ✓ Frecuencia cardiaca entre 50 y 100 latidos por minuto
 - ✓ Frecuencia respiratoria entre 12 y 20 por minuto
 - ✓ Presión sistólica entre 80 y 129 mmHg
 - ✓ Presión diastólica entre 50 y 89 mmHg
 - ✓ Temperatura entre 36.0 y 37.0°C
- Los resultados del electrocardiograma [ECG] fueron normales, algunos con variaciones sin relevancia clínica.
- Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio clínico:
 - ✓ Biometría Hemática Completa: hematocrito y hemoglobina a partir del límite inferior, con aceptación en el límite superior con variación de hasta un 15%. La fórmula blanca se aceptó con una variación de un $\pm 15\%$ en sujetos asintomáticos.
 - ✓ Química Sanguínea que incluyó glucosa, urea, creatinina y ácido úrico. En sujetos asintomáticos sin antecedentes familiares de diabetes o insuficiencia renal se incluyeron con un $\pm 15\%$ de variación en los valores.
 - ✓ Las pruebas de función hepática incluyeron: bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, transaminasa glutámico pirúvica, transaminasa glutámico oxalacética, proteínas totales, albúmina, globulina y relación albúmina/ globulina. Se consideró la bilirrubina total no mayor a 1.6 mg/dL, bilirrubina directa no mayor a 0.4 mg/dL y bilirrubina indirecta no mayor a 1.2 mg/dL. Las transaminasas y proteínas séricas se aceptaron con variaciones de hasta un 15% en el límite superior, y el límite inferior sin restricciones para su inclusión.
 - ✓ El perfil de lípidos incluyó colesterol total y triglicéridos. En algunos sujetos asintomáticos sin antecedentes familiares de dislipidemia, se aceptaron con un 15% de variación en el límite superior. El límite inferior no tuvo restricciones para la inclusión de sujetos.

- ✓ El examen general de orina se consideró aceptable con variaciones dentro del $\pm 1\%$ en la densidad urinaria y el pH de 5 a 7 en sujetos asintomáticos sin patología renal.
- ✓ Se incluyeron sujetos con datos aislados reportados como fuera de rango y no relacionados entre sí, al documentar que no tienen relación con signos y síntomas presentes al momento de su selección y sin antecedentes personales de alguna enfermedad relacionada.
- Se realizaron las siguientes pruebas de bioseguridad que fueron negativas: detección de la presencia de virus de inmunodeficiencia humana [VIH], de Hepatitis B [VHB], de Hepatitis C [VHC] y prueba serológica para detección de Sífilis [VDRL].
- Los sujetos se reportaron con resultado negativo en las pruebas de detección de drogas de abuso como: anfetaminas, benzodíacepinas, cocaína, metanfetaminas, morfina y tetrahidro-cannabinoides.
- En las mujeres las pruebas (cualitativa y cuantitativa) de embarazo fueron negativas en ambos internamientos.

7.1.4. Criterios de exclusión

Se excluyeron los sujetos con:

- Historia de hipersensibilidad al medicamento de estudio.
- Antecedentes de padecimientos cardiovasculares, renales, hepáticos, metabólicos, gastrointestinales, neurológicos, endocrinos, hematopoyéticos (cualquier tipo de anemia), enfermedad mental u otras anormalidades orgánicas que pudieran afectar el estudio farmacocinético del producto en estudio.
- Los sujetos no requirieron medicamento concomitante durante el curso del estudio.
- Los sujetos no tienen el antecedente de que hayan sido hospitalizados por cualquier razón dentro de los sesenta días previos al inicio del estudio o que hayan estado gravemente enfermos dentro de los treinta días previos al inicio del estudio.

- Los sujetos no recibieron medicamento en investigación dentro de los noventa días previos al inicio del estudio.
- Los sujetos no donaron ni perdieron 450 mL o más de sangre dentro de los sesenta días previos al inicio del estudio.
- Los sujetos no tienen antecedentes de que hayan fumado tabaco, ingerido alcohol, consumido bebidas o alimentos que contengan xantinas (café, té, cocoa, chocolate, mate, refrescos de cola) toronja, uva u otros frutos cítricos o consumido alimentos asados al carbón dentro de las veinticuatro horas previas a la administración de la dosis de medicamento.

7.1.5. Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se determinó empleando el artículo: “Studies on the bioequivalence of different strengths of tablets containing clarithromycin”. Que reporta un coeficiente de variación intrasujeto para el parámetro de $C_{m\acute{a}x}$ de 26.97%. Empleando la ecuación de Chow & Wang (2001), utilizando el valor de CV_{intra} mencionado previamente, se determinó que para obtener una potencia superior al 90% se requieren 44 sujetos.

$$n \geq [t_{(\alpha, 2n-2)} + t_{(\beta, 2n-2)}]^2 \cdot \left(\frac{CV_{intra}}{\ln 0.8 - \ln \theta} \right)^2$$

Dónde:

t (alfa, 2n-2): 1.681952357

(α) alfa: error de tipo I que se presenta cuando se rechaza la H_0 cuando es verdadera

t (beta, 2n-2): 1.302035487

(β) beta: error de tipo II que se comete cuando no se rechaza una H_0 que es falsa

CV_{intra} : 26.97

Tetha: 0.95

El cálculo realizado proporciona un tamaño de muestra de 44 sujetos, los cuales serán suficientes para satisfacer las condiciones de error y diferencia por detectar para la variabilidad intra-sujeto de los parámetros de interés $C_{m\acute{a}x}$ y ABC. Sin embargo con la finalidad de preservar el tamaño de muestra después de posibles abandonos

asociados a eventos adversos y motivos personales de los sujetos del estudio, se consideraran 4 sujetos más, por lo que el tamaño de muestra debe ser de 48 sujetos.

7.1.6. Análisis farmacocinético y estadístico

El análisis farmacocinético y estadístico de las concentraciones plasmáticas de claritromicina, se realizó en la unidad analítica de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C.

7.1.6.1. Análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético de las concentraciones plasmáticas se realizó con el programa WinNonlin®, para lo cual se consideró un modelo no compartimental.

Los valores de $T_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ se obtuvieron directamente de las medidas tomadas. El area bajo la curva de las concentraciones plasmáticas desde T_0 (administración) hasta el T_n (ABC_{0-t}) se estimó con el método trapezoidal con interpolación lineal. Para extrapolar el area bajo la curva a infinito ($ABC_{0-\infty}$), se obtuvo la constante de eliminación a través de regresión lineal, usando los puntos de muestreo que daban el mejor ajuste. La constante de eliminación obtenida fue utilizada para estimar el área bajo la curva desde el tiempo T_0 a infinito.

El análisis estadístico fue realizado con WinNonlin® utilizando mínimos cuadrados con el procedimiento GLM (Modelo Lineal Generalizado), y se estimaron los intervalos de confianza del 90%.

El análisis de residuales estudentizados intrasujeto de los parámetros farmacocinéticos fue realizados con Bear Versión 2.6.3, R Project for Statistical Computer, Versión 3.1.1

Para el análisis se utilizó el siguiente modelo:

$$Y_{ijkl} = \mu + S_k + V(S)_{i(k)} + P_j + F_l + e_{ijkl} \dots\dots (Chow \& Liu, 2009)$$

Dónde:

Y_{ijkl} : Es la respuesta (parámetro farmacocinético) en el i-ésimo voluntario, en el j-ésimo período, en la k-ésima secuencia con el l-ésimo tratamiento.

μ : Es la media general.

S_k : Es el efecto de la k-ésima secuencia de administración.

$V(S)_{i(k)}$: Es el efecto del i-ésimo voluntario en la k-ésima secuencia y es considerado un efecto aleatorio.

P_j : Es el efecto del j-ésimo periodo (o fase de administración).

F_l : Es el efecto del l-ésimo tratamiento o formulación.

e_{ijkl} : Es el error experimental, variabilidad intra-voluntario y es un efecto aleatorio asumido con distribución normal, media cero, varianza constante e independiente del efecto de voluntario anidado en secuencia.

Con base en la determinación de cuadrado medio del error y la determinación de las medias geométricas, se realizó la estimación de los intervalos de confianza clásicos al 90% para la relación prueba/referencia en datos previamente transformados logarítmicamente.

Se realizó análisis de varianza (ANADEVA) considerando todos los datos obtenidos en el análisis farmacocinético de Claritromicina, bajo las mismas consideraciones estadísticas y el mismo modelo lineal general descrito previamente, para estimar el valor del estadístico F, con base en los resultados de la varianza de los factores o efectos fijos y aleatorios en cada uno de los parámetros farmacocinéticos solicitados para establecer bioequivalencia.

7.1.7. Aspectos éticos y legales

7.1.7.1. Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación

Antes del inicio del estudio se obtuvo la aprobación por escrito del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación, quienes proporcionaron una lista de los miembros que los conforman, a solicitud del patrocinador del estudio o del investigador principal. No fue necesario solicitar nuevas aprobaciones por los comités, ya que no se realizaron modificaciones al Protocolo Clínico, Formato de Reporte de Caso o Formato de Consentimiento Informado.

7.1.7.2. Conducción ética del estudio

Este protocolo cumple con lo estipulado en los reglamentos actuales de investigación clínica incluyendo: las Guías de la Buena Práctica Clínica (GCP's), los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki emitidos por la 64^a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Fortaleza,

Brasil, octubre 2013, la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

De acuerdo a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción III y publicado en el Diario Oficial el 2 de abril de 2014, este estudio se considera como una investigación con riesgo mayor al mínimo.

7.1.7.3. Aprobación por autoridades regulatorias

Este estudio se llevó a cabo bajo las disposiciones que determina la regulación establecida en la 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.

7.1.7.4. Consentimiento Informado y Carta Compromiso de No Embarazo

El Investigador Principal o la persona designada, informó al sujeto de todos los aspectos pertinentes a la participación de éste en el estudio. El proceso para la obtención del consentimiento informado del sujeto fué de acuerdo con todos los requerimientos regulatorios aplicables. La persona que obtuvo el consentimiento, los testigos y el sujeto firmaron y consignaron la fecha en el Formato de Consentimiento Informado antes de que cualquier procedimiento del estudio. La decisión respecto a la participación del sujeto en el estudio, fue totalmente voluntaria. El investigador principal o la persona que obtuvo el consentimiento enfatizó al sujeto que su consentimiento en relación a la participación en el estudio, puede ser retirado en cualquier momento sin ninguna penalización o pérdida de los beneficios que de cualquier otra forma el sujeto posee.

Las mujeres en edad fértil firmaron y fecharon una Carta de Compromiso de No Embarazo en la cual manifiestan que no están embarazadas y no tienen retraso menstrual, que evitarán el embarazo mediante procedimientos anticonceptivos de barrera o no hormonales durante el estudio.

No se realizaron enmiendas al Formato de Consentimiento Informado ni la Carta de Compromiso de No Embarazo del estudio.

7.1.7.5. *Confidencialidad, responsabilidad, compensación e indemnización*

Los sujetos firmaron dando su consentimiento que especifica que recibirán una compensación económica por su participación en el estudio. El patrocinador estuvo de acuerdo en pagar el tratamiento (o indemnización si aplica) que resulte de lesiones o enfermedades causadas por su participación en el estudio hasta su resolución de acuerdo al criterio médico.

La Secretaría de Salud, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación son los únicos organismos autorizados para revisar la documentación del estudio, (que incluye los datos de identidad de los sujetos participantes) y los documentos considerados confidenciales por la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C.

Los datos personales de los sujetos que participaron en el estudio, son confidenciales y están protegidos por la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares, lo cual se encuentra señalado en nuestro AVISO DE PRIVACIDAD y se puede consultar en www.cecype.com.

7.2. Materiales

Para el desarrollo del estudio, se consideró como el medicamento de referencia, el indicado en el listado de medicamentos de referencia publicado por la COFEPRIS, así como la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. De igual forma se tomaron en cuenta las recomendaciones de la FDA; las Guías de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano, la ley General de Salud, los Principios Éticos para investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki emitidos por la 64^a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Se realizó una amplia búsqueda bibliográfica sobre información farmacocinética y de bioequivalencia, fundamentalmente toda aquella relacionada con la claritromicina. La información de interés recopilada para esta investigación, se encuentra referida en la bibliografía de esta tesis.

7.2.1. Medicamentos a administrar

Los medicamentos que se administraron a los sujetos en cada una de las sesiones del estudio son los siguientes:

Denominación común internacional: Claritromicina.

- Medicamento de referencia
 - Forma Farmacéutica: Tabletas.
 - Fórmula Cualitativa-Cuantitativa: Cada tableta contiene claritromicina 500 mg.
- Medicamento de prueba: Claritromicina.
 - Forma Farmacéutica: Tabletas.
 - Fórmula Cualitativa-Cuantitativa: Cada tableta contiene claritromicina 500 mg.

Dosis a administrar: 500 mg de claritromicina (una tableta).

7.2.2. Identidad del producto de investigación

7.2.2.1. *Empaque y etiquetado*

Tanto el medicamento de referencia como el de prueba fueron suministrados por el patrocinador en presentación comercial (en su envase primario y secundario originales).

Se administraron por vía oral a una dosis de 500 mg (una tableta) de claritromicina con 250 mL de agua a temperatura ambiente. Dosis única.

Ambos medicamentos se resguardaron en un paquete cerrado identificado con una etiqueta externa que contiene el código del estudio, y una etiqueta interna con el código del estudio, lote y caducidad. Se almacenaron de acuerdo con los requerimientos del fabricante.

7.2.2.2. *Almacenamiento*

Los medicamentos se guardaron de forma segura en un almacén de medicamentos a temperatura no mayor a 25°C o de acuerdo a lo indicado en el marbete y no más de 65% de humedad relativa.

7.2.2.3. **Suministro**

Los medicamentos de prueba y referencia se recibieron en la Unidad Clínica de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C. por el coordinador de procesamiento de muestras y farmacia. Una vez identificados los medicamentos, quedaron bajo resguardo en la unidad clínica hasta su administración a los sujetos.

7.2.2.3.1. Criterios de aceptación de medicamentos de prueba y referencia

- Documentación completa:
 - ✓ Certificado de análisis avalado por el responsable sanitario del patrocinador y que incluya las siguientes pruebas de control de calidad:
 - Uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido
 - Valoración de contenido
 - Disolución (si aplica)
 - ✓ Carta bajo protesta de decir verdad avalada por el responsable sanitario del patrocinador donde avale que el lote de prueba sometido a la prueba de intercambiabilidad corresponde a la fórmula cuali-cuantitativa de la que se solicitará el registro.
 - ✓ Carta emitida por el patrocinador en donde se especifica que el lote del medicamento de prueba cumple con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, buenas prácticas de fabricación de medicamentos vigente, avalada por el responsable sanitario.
 - ✓ Copia de la factura del medicamento de referencia.
- Medicamento de prueba con una etiqueta que cumpla con lo mínimo requerido en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios.
- Medicamento de prueba y de referencia en cantidades suficientes.
- Fecha de caducidad vigente al momento de ser utilizados en el estudio clínico.
- Medicamento de prueba y referencia en buenas condiciones físicas.

7.2.2.3.2. Criterios de rechazo de medicamentos de prueba y referencia

- Diferencia entre valoraciones de ambos productos mayor al 5%.
- En el caso de blísteres que hayan sido alterados.
- Cuando el medicamento sea recibido fuera de las condiciones de almacenamiento o transporte indicadas.
- En caso de que el envase primario se encuentre maltratado.
Para este caso, no se rechazó ningún medicamento.

7.2.2.4. Contabilidad

El patrocinador envió a la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C. el producto de prueba y de referencia en cantidades suficientes para poder realizar el estudio y conservar otro tanto como “muestras de retención”. El coordinador de procesamiento de muestras y farmacia de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C., entregó el día del estudio el número de dosis requeridas para éste y llevó el inventario de las dosis utilizadas y almacenadas como muestras de retención.

7.2.2.5. Muestras de retención

El medicamento no utilizado se resguardo en el almacén de muestras de retención, en su empaque primario y secundario bajo llave, estas muestras serán almacenadas por un periodo de un año a partir de la conclusión del estudio o hasta la fecha de vencimiento de su caducidad (en caso de que ésta ocurra antes).

7.2.2.6. Disposición final

Después de un año de concluido el estudio o una vez vencida la fecha de caducidad de los medicamentos, estos podrán ser devueltos al Patrocinador o se pondrán a disposición para su destrucción por una empresa autorizada.

7.3. Procedimientos del estudio

7.3.1. Selección de los sujetos

Una vez firmado el *Formato de Consentimiento Informado*, se revisó la elegibilidad de los sujetos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó la conformación del expediente clínico o su actualización, en la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C. Los sujetos que ya contaban con un expediente clínico, se realizó únicamente una actualización de la historia clínica.

A los sujetos se les realizaron los siguientes estudios:

- Estudios de laboratorio dentro de los noventa días previos al inicio del estudio.
- Electrocardiograma dentro de los noventa días previos al inicio del estudio.

7.3.2. Periodos del estudio

En el ingreso a cada período se efectuó una valoración clínica que consistió en interrogatorio por aparatos y sistemas con exploración física, con objeto de verificar que el sujeto sigue siendo un candidato apto para el estudio. Se tomaron muestras de orina en hombres y mujeres para prueba cualitativa de detección de drogas de abuso como: anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína, metanfetaminas, morfina y tetrahidrocanabinoides durante el ingreso a cada periodo del estudio. Adicionalmente se tomó muestra de sangre en las mujeres, para detección de embarazo mediante pruebas cualitativa y cuantitativa en suero. Además, se realizó una prueba de alcohol en aliento a todos los sujetos.

Al término de cada período se realizó una evaluación clínica que consistió en interrogatorio, exploración física, toma de signos vitales y seguimiento de eventos adversos.

Dentro de las horas previas a la administración de la dosis, a cada sujeto se le tomó (sentado) la presión arterial, el pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura. Estos valores se reportaron dentro del intervalo de normalidad (PAS entre 80 y 129 mmHg y PAD entre 50 y 89 mmHg). Las mismas mediciones se obtuvieron durante cada uno de los turnos después de administrada la dosis en cada una de las fases. Los signos vitales fueron tomados como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 2. Registro de toma de signos vitales.

Primera sesión	Segunda sesión
Ingreso	Ingreso
Predosis	Predosis
Turno matutino	Turno matutino
Turno vespertino	Turno vespertino
Turno nocturno	Turno nocturno
Egreso	Egreso

7.3.2.1. Primer periodo de tratamiento

- Se internaron el día previo a la sesión para asegurar ayuno de 10 horas.
- El día de internamiento se toma muestra sanguínea en las mujeres para prueba cuantitativa de embarazo, se inserta catéter con la finalidad de evitar una segunda punción al siguiente día para la toma de muestras post-dosis.
- Cena al menos diez horas antes de la administración de la dosis.

Primer día:

- A las 06:00 horas, aseo personal e ingesta de 250 mL de agua.
- Entre las 06:30 y las 07:30 horas, instalación del catéter (toma de muestra control ó "0").
- A las 08:00 horas, administración oral del medicamento de prueba o de referencia, con 250 mL de agua a temperatura ambiente.
- De las 08:30 a las 20:00 horas, toma de muestras de acuerdo al cronograma de toma de muestras.
- A partir de las 12:00 horas, desayuno.
- A partir de las 16:00 horas, comida.
- A partir de las 21:00 horas, cena.

Segundo día:

- A las 08:00 horas, toma de muestra de las 24 horas post-dosis.
- Aproximadamente a las 10:00 horas, alta de la unidad clínica con cita para toma de muestras externas.
- A las 20:00 horas, toma de muestra de las 36 horas post-dosis.

Tercer día:

- A las 08:00 horas, toma de muestra de las 48 horas post-dosis.
- Alta temporal con cita abierta.

7.3.2.2. Periodo de lavado

El periodo de lavado tuvo una duración de 7 días a partir de la administración del tratamiento en el periodo previo, con la finalidad de eliminar la dosis anterior antes de administrar la siguiente y cumplió con una duración de por lo menos igual a siete vidas medias del medicamento en estudio.

7.3.2.3. Segundo periodo de tratamiento

- Internamiento el día previo a la sesión para asegurar ayuno de 10 horas.
- Toma de muestra sanguínea en las mujeres para prueba cuantitativa de embarazo, se sugiere inserción del catéter, con la finalidad de evitar una segunda punción al siguiente día para la toma de muestras post-dosis.
- Cena al menos diez horas antes de la administración de la dosis.

Primer día:

- A las 06:00 horas, aseo personal e ingesta de 250 mL de agua.
- Entre las 06:30 y las 07:30 horas, se instala el catéter (toma de muestra control ó "0").
- A las 08:00 horas, administración oral del medicamento de prueba o de referencia, con 250 mL de agua a temperatura ambiente.
- De las 08:30 a las 20:00 horas, toma de muestras de acuerdo al cronograma de toma de muestras.
- A partir de las 12:00 horas, desayuno.
- A partir de las 16:00 horas, comida.
- A partir de las 21:00 horas, cena.

Segundo día:

- A las 08:00 horas, toma de muestra de las 24 horas post-dosis.
- Aproximadamente a las 10:00 horas, alta de la unidad clínica con cita para toma de muestras externas.

- A las 20:00 horas, toma de muestra de las 36 horas post-dosis.

Tercer día:

- A las 08:00 horas, toma de muestra de las 48 horas post-dosis.
- Alta definitiva con cita abierta.

7.3.2.4. Seguimiento clínico

El seguimiento se realizó a todos los sujetos incluidos en el estudio de manera externa, a partir de la última administración del medicamento, con cita abierta o contacto telefónico a durante un periodo igual al establecido en el periodo de lavado. (Anexo II).

Las actividades para la toma de muestras se realizaron de acuerdo a lo establecido en el diseño e indicado en la siguiente tabla:

Tabla 3. Cronograma de toma de muestras sanguíneas

Fase Clínica

Número de Sujetos:	48
Matriz Biológica:	Plasma
Presentación:	Claritromicina 500 mg
Tiempo de Lavado:	7 días
Volumen de Sangre Extraído por Muestra:	10 mL

Sexo:	Masculino y femenino
Forma Farmacéutica:	Tabletas
Dosis y Nº de Unidades:	500 mg (una tableta)
Anticoagulante:	Heparina Sódica
Total de Muestras por Sujeto en cada Periodo:	18

Intervalo de tiempos de muestreo

Fase	Muestra	Tiempo	Unidad
---	0	0.0	h
A	1	0.50	h
A	2	1.00	h
A	3	1.33	h
~ C _{máx}	4	1.67	h
~ C _{máx}	5	2.00	h
~ C _{máx}	6	2.50	h
~ C _{máx}	7	3.00	h
~ C _{máx}	8	3.50	h
E	9	4.00	h
E	10	5.00	h
E	11	6.00	h
E	12	9.00	h
E	13	12.00	h
E	14	16.00	h
E	15	24.00	h
E	16	36.00	h
E	17	48.00	h

Número Total de Muestras			
Nº Casos	Muestras	Periodos	Total
48	18	2	1728

Dieta
Estandarizada por la unidad clínica

Cada sujeto tuvo una participación de 64 horas aproximadamente (cuarenta y dos horas internado con seguimiento externo para la toma de muestra de las 36 y 48 horas post-dosis) en cada uno de los periodos, con un intervalo de lavado de 7 días, contado a partir de la hora de toma de medicamento en el 1^{er} periodo de acuerdo al siguiente cronograma tabla 4:

Tabla 4. Cronograma de las etapas del estudio

Etapa Pre-Clínica	Etapa Clínica			Etapa Post-Clínica
Actividad del Día -120 al 0	Día	Hora	Actividad	Actividad desde el día 10
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elaboración de protocolo. ▪ Resumen, cronograma, formato de consentimiento informado y FRC. ▪ Sometimiento de protocolo a Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación. ▪ Autorización de protocolo por parte de Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación. ▪ Sometimiento a COFEPRIS. ▪ Aprobación de COFEPRIS. ▪ Recepción de medicamento. ▪ Programación. ▪ Selección. 	0	A partir de las 16:00 horas	Internamiento.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seguimiento clínico de los sujetos hasta el día 15 ▪ Cierre de FRC's ▪ Entrega de muestras a la unidad analítica ▪ Elaboración del informe clínico ▪ Fase analítica ▪ Integración de informe final ▪ Cierre del estudio ▪ Solicitud de autorización para destrucción de muestras biológicas.
	SESIÓN 1			
	1	06:00 horas	Toma de 250 mL de agua.	
		06:30 horas	Aplicación de catéter y muestra 0.	
		08:00 horas	Toma del medicamento.	
		08:30 horas	Inicio de toma de muestras.	
	2	08:00 horas	Muestra de las 24 horas post-dosis.	
		Aproximadamente a las 10:00 horas	Alta de la unidad clínica con cita para toma de muestras externas.	
	3	20:00 horas	Muestra de las 36 horas post-dosis.	
		08:00 horas	Muestra de las 48 horas post-dosis y alta temporal con cita abierta.	
	Período de Lavado – 7 días			
	7	A partir de las 16:00 horas	Internamiento.	
	SESIÓN 2			
	8	06:00 horas	Toma de 250 mL de agua.	
		06:30 horas	Aplicación de catéter y muestra 0.	
		08:00 horas	Toma del medicamento.	
		08:30 horas	Inicio de toma de muestras.	
	9	08:00 horas	Muestra de las 24 horas post-dosis.	
		Aproximadamente a las 10:00 horas	Alta de la unidad clínica con cita para toma de muestras externas.	
		20:00 horas	Muestra de las 36 horas post-dosis.	
10	08:00 horas	Muestra de las 48 horas post-dosis y alta definitiva con cita abierta.		

7.3.3. Método de asignación de sujetos a la secuencia de tratamiento

Conforme ingresaron al estudio, los sujetos recibieron un número consecutivo en orden ascendente comenzando desde el número 1 y hasta el último caso (48). A cada uno de estos números correspondió una de las secuencias A-B o B-A de una lista de aleatorización generada previamente en el programa www.randomization.com.

7.3.4. Selección de dosis en el estudio

La dosis recomendada por los laboratorios productores es de hasta 1000 mg al día. La dosis que se utilizó en el estudio fue de 500 mg en dosis única del producto A o B que correspondió por periodo.

7.3.5. Selección y horario de administración de dosis para cada sujeto

Después de un ayuno de 10 horas, el medicamento se administró a todos los sujetos desde las 08:00 hasta las 08:18 horas, en nueve grupos de cinco sujetos y un grupo de tres sujetos, con diferencia de dos minutos entre cada grupo, para la administración de la dosis, la toma de muestras y el consumo de alimentos. La distribución de grupos, sujetos y horarios de dosis se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Programa para la administración del medicamento.

Grupo	Nº de Sujetos	Horario de Administración
A	1, 2, 3, 4 y 5	08:00 horas
B	6, 7, 8, 9 y 10	08:02 horas
C	11, 12, 13, 14 y 15	08:04 horas
D	16, 17, 18, 19 y 20	08:06 horas
E	21, 22, 23, 24 y 25	08:08 horas
F	26, 27, 28, 29 y 30	08:10 horas
G	31, 32, 33, 34 y 35	08:12 horas
H	36, 37, 38, 39 y 40	08:14 horas
I	41, 42, 43, 44 y 45	08:16 horas
J	46, 47 y 48	08:18 horas

7.3.6. Cegado

Los códigos de asignación aleatoria a la secuencia de administración estuvieron bajo el resguardo del investigador principal. En la unidad analítica, el encargado del procesamiento de las muestras biológicas permaneció cegado durante el análisis de las muestras.

7.3.7. Terapia previa y concomitante

No se permitió el consumo concomitante de medicamentos.

7.3.8. Apego con el tratamiento

Se verificó durante el periodo de administración de la dosis, la toma completa de ésta y se registró la hora de dicha toma en los formatos establecidos para el caso.

Todos los sujetos cumplieron con el tratamiento por finalizar los dos periodos del estudio.

7.3.9. Variables del estudio

Las variables del estudio son divididas en los siguientes grupos:

- las de tipo demográfico
- las de seguridad
- las de bioseguridad
- las de farmacocinética
- las del control de alimentos e ingesta de líquidos
- y las del control pre-analítico de muestras biológicas.

7.3.10. Variables demográficas

- Edad
- sexo
- peso
- estatura
- e índice de masa corporal

7.3.11. Variables de seguridad

Las variables de seguridad que se tomaron a los sujetos incluyen:

- Historia clínica completa incluyendo uso de medicamentos y hábitos de tabaquismo y alcohol.
- Perfil de estudios de laboratorio clínico.
- Signos vitales.

- Eventos adversos.
- Pruebas de detección de drogas de abuso (al ingreso de cada sesión).
- Prueba de embarazo (al ingreso de cada sesión).

7.3.12. Variables de bioseguridad

Seguridad para el personal que maneja las muestras biológicas tanto de la unidad clínica como de la unidad analítica.

- Detección de la presencia de virus de inmunodeficiencia humana [VIH], de Hepatitis B [VHB], de Hepatitis C [VHC] y prueba serológica para detección de Sífilis [VDRL].

7.3.13. Variables farmacocinéticas

Para la determinación del perfil C_p vs T y de las variables farmacocinéticas: $ABC_{0 \rightarrow t}$, $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ y $C_{máx}$, se obtuvieron 18 muestras por periodo de aproximadamente 10 mL de sangre venosa por catéter: 0.00 (Pre-tratamiento, control) y 0.50, 1.00, 1.33, 1.67, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 5.00, 6.00, 9.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas (post-dosis) y así determinar la concentración de claritromicina.

La secuencia de dosificaciones y muestras de sangre entre los sujetos se mantuvo de manera que los tiempos para estas actividades fueron los mismos entre los sujetos. La hora exacta en que se tomó la muestra se registró en los formatos correspondientes. Una vez que la muestra del último grupo se tomó, ésta fue llevada al área de procesamiento de muestras para obtención de plasma por centrifugación. Las muestras plasmáticas se congelaron y mantuvieron a una temperatura no superior a 40°C bajo cero, hasta su embarque para envío a la unidad analítica.

7.3.14. Períodos para evaluación de variables

Para la conducción del estudio se programaron los siguientes períodos:

- **Selección:** Dentro de los treinta días previos a la administración de la dosis.
- **Primer período del estudio:** Desde dieciséis horas previas a la administración de la primera dosis y al menos veinticuatro horas post-dosis.
- **Período de lavado:** siete días entre cada una de las dosis.

- **Segundo período del estudio:** Desde dieciséis horas previas a la administración de la segunda dosis y al menos veinticuatro horas post-dosis.
- **Salida de estudio:** Posterior a la toma de la muestra de veinticuatro horas en el segundo período.
- **Seguimiento para eventos adversos:** Se reportaron los eventos adversos que se presentaron desde la firma del Formato de Consentimiento Informado y hasta un periodo equivalente a siete vidas medias, posteriores a la última toma del medicamento en estudio.

Para el período de lavado del fármaco, tiempo en el que los sujetos estuvieron fuera de la unidad, a cada uno de los sujetos se les leyó una hoja de indicaciones generales, que incluye indicaciones específicas de alimentación, el no uso de medicamentos e indicaciones de cuidados generales.

7.3.15. Control de alimentos e ingesta de líquidos

Durante la conducción del estudio los sujetos cumplieron con un ayuno de al menos diez horas antes de la administración de la dosis y por lo menos cuatro horas después de administrada la dosis. El agua se permitió *ad libitum* salvo el periodo comprendido entre una hora antes de la administración de la dosis y el primer alimento. Durante el período de confinamiento, los alimentos se sirvieron como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Horario de ingesta de los alimentos.

Alimentos	Día 0 y 7	Día 1 y 8
Desayuno	-----	A partir de las 12:00 horas
Comida	-----	A partir de las 16:00 horas
Cena	21:00 horas	A partir de las 21:00 horas

Se permitieron cuarenta y cinco minutos como máximo para consumir los alimentos, el agua no estuvo sujeta a este plazo. Los grupos se desfasaron por dos minutos entre cada uno de ellos (después de la dosis) para la entrega de los alimentos correspondiente al orden e intervalo de administración del medicamento.

La dieta que se administró a los sujetos después de la dosis en cada uno de los periodos fue igual en cantidad y contenido a la administrada en el periodo previo tabla 7.

Tabla 7. Distribución energética

Distribución Energética			
Grupo	%	gr.	Kcal.
Hidratos de Carbono	55	275	1100
Proteínas	15	75	300
Lípidos	30	67	600
Total Kcal			2000

7.3.16. Control pre analítico de muestras biológicas

Para realizar la medición de las concentraciones del fármaco en plasma, se tomaron 18 muestras por periodo de aproximadamente 10 mL de sangre venosa por catéter o venopunción a las 0.00 (Pre-tratamiento, control) y 0.50, 1.00, 1.33, 1.67, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 5.00, 6.00, 9.00, 12.00, 16.00, 24.00, 36.00 y 48.00 horas (post-dosis).

7.3.16.1. Fluidos biológicos para el estudio

7.3.16.1.1. Muestras de sangre

- Se obtuvieron 18 muestras de sangre por periodo en los tiempos establecidos en el cronograma en tubos de ensayo específicamente diseñados para venopunción con heparina sódica, debidamente identificados con etiquetas conteniendo los siguientes datos: el Código de estudio (##), Nº de caso (C##), Nº de muestra (M##) y Nº de sesión (S#) de acuerdo al procedimiento normalizado de operación.
- Se obtuvieron 10 mL en cada una de las 18 muestras de sangre de un periodo (180 mL), a lo que se añadió una purga de 0.5 mL previa a cada toma de muestra (9mL) para eliminar el suero heparinizado de la vía, por lo que el volumen total extraído en cada periodo fue de 189 mL.
- Se aceptó tolerancia de \pm un minuto para la toma de la muestra durante la fase de absorción y distribución y de hasta \pm tres minutos durante la fase de eliminación; para las muestras externas que se tomaron durante la fase de eliminación, se toleró hasta \pm 30 minutos.
- Cada muestra se centrifugó a una fuerza de centrifugación relativa de 2500 xg durante cinco minutos a 4°C (\pm 2°C).

- El volumen de plasma resultante, se depositó en tres criotubos de 2 mL cada uno.
- Los criotubos, fueron perfectamente identificados con etiquetas diseñadas en computadora e impresas en una impresora térmica. El tipo de etiqueta e impresión aseguró que la impresión y la adhesividad resistan varios ciclos de congelación y descongelación. Las etiquetas tienen los siguientes datos: el Código de estudio (##), Nº de caso (C##), Nº de muestra (M##) y Nº de sesión (S#). Se congelaron a 40°C bajo cero o menos hasta su entrega a la unidad analítica.

7.3.16.1.2. Envío y entrega de muestras a la unidad analítica

Para garantizar que las condiciones de traslado de las muestras biológicas desde la unidad clínica, hasta la unidad analítica no afecten su estabilidad, fue indispensable cumplir con los siguientes lineamientos:

- El investigador principal del estudio, definió la fecha y hora del traslado, así como el transporte a emplear y el tiempo aproximado para el recorrido.
- El mecanismo de control y seguridad para el traslado de muestras se definió por el responsable del traslado en coordinación con el investigador principal.
- El coordinador de procesamiento de muestras y farmacia firmó una relación del material que se envió, con una descripción detallada del número de tubos y la información contenida en las etiquetas para cada sujeto.
- Se dispuso de un sistema de lectura de la temperatura interna en el congelador y al menos cada quince minutos se realizó una lectura con su registro correspondiente.
- Se registró, además, la lectura en el momento de la salida del material del área de procesamiento de muestras, así como la lectura del momento de recepción en la unidad analítica.
- El traslado de las muestras fue responsabilidad de la unidad clínica.
- La entrega se realizó personalmente por un miembro de la unidad clínica.
- Las muestras llegaron congeladas a 62°C bajo cero en el momento de la revisión de las bolsas contenedoras.

7.3.16.1.3. Recepción, inspección y almacenamiento de las muestras por la unidad analítica.

- El Responsable del estudio o el personal asignado del área analítica recibió las muestras (junto con su documentación) y realizó una revisión al 100% con el apoyo de los analistas y de aseguramiento de calidad, registrando las observaciones en el formato correspondiente. Una vez concluida la inspección, el personal del estudio almacenó las muestras en el ultra congelador a -70°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$) y lo documentó en la bitácora del equipo.
- Aseguramiento de la calidad se cercioró de la veracidad y confiabilidad de las operaciones.
- Todas las muestras cumplieron con los criterios de aceptación.

7.3.17. Análisis químico de las muestras

Se empleó un método de extracción por precipitación de proteínas (PP): Para el análisis de las muestras plasmáticas se empleó una alícuota de las muestras caso, que se transfirió a un microtubo de procesamiento, se adicionó estándar interno (roxitromicina), seguido de la adición del agente precipitante, se agitó vigorosamente, se centrifugó la muestra, finalmente se tomó una alícuota del sobrenadante y se transfirió a una placa que se colocó en el auto-muestreador y la muestra se inyectó al sistema cromatográfico/masas-masas.

Condiciones analíticas: Se utilizó el sistema de detección HPLC-MS/MS en polaridad positiva para la cuantificación de Claritromicina.

El área analítica validó un método analítico para cuantificar claritromicina en plasma humano, demostrando que es selectivo, que la adición de fármacos concomitantes como naproxeno, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol y cafeína, el uso de anticoagulantes como EDTA y heparina de sodio, así como de plasma lipémico o hemolizado, no presentan efecto en las determinaciones para la cuantificación de claritromicina. El método no presenta acarreo entre inyecciones. El método es lineal con una ponderación $1/x^2$, el método es repetible, reproducible, preciso y exacto en un rango de 19.992-5997.600 ng/mL. Asimismo, se demostró que las muestras plasmáticas son estables a temperatura ambiente ($22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y

humedad relativa $\leq 65.0\%$) por al menos 19 horas, estables al menos a 3 ciclos de congelación-descongelación, las muestras procesadas son estables en condiciones de automuestreador (4°C) al menos por 25 horas y en refrigeración ($2-8^{\circ}\text{C}$) al menos por 22 horas, y las muestras son estables en congelación ($-70^{\circ}\text{C} \pm 15^{\circ}\text{C}$) por al menos 5 días. Las soluciones stock son estables durante 21 días para claritromicina y 7 días para el estándar interno (roxitromicina) en refrigeración ($2-8^{\circ}\text{C}$), mientras que las soluciones de trabajo son estables por 18 días para claritromicina y 7 días para roxitromicina en refrigeración ($2-8^{\circ}\text{C}$).

Tabla 8. Criterios de aceptación y resultados de la validación del método bioanalítico

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
Selectividad	Las muestras blanco no deben presentar interferencias mayores del 20.0% para Claritromicina y no más del 5.0% para el estándar interno Roxitromicina, en los tiempos de retención, respectivos. Comparando con la muestra LIC.	No hay interferencias en los tiempos de retención de Claritromicina ni del estándar interno (Roxitromicina). Además, se evaluó selectividad del método cuando el plasma contiene fármacos concomitantes, en este caso se determinó la posible interferencia de ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, naproxeno, paracetamol, diclofenaco y cafeína, adicionados a una concentración de $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$. También se analizó la posible interferencia de los anticoagulantes EDTA y Heparina de Sodio, así como los estados del plasma Lipémico y Hemolizado.	Cumple
Efecto Matriz	El %CV de los FMN debe ser $\leq 15.0\%$	FMN C.V. % (MCB) = 3.404 FMN C.V.% (MCA) = 3.453	Cumple
Efecto de acarreo	Las muestras blanco no deben presentar interferencias mayores del 20.0% para Claritromicina y no más del 5.0% para el estándar interno a los y tiempos de retención, respectivamente. Comparando con la muestra LIC.	No hay interferencias en los tiempos de retención de Claritromicina ni del estándar interno (Roxitromicina)	Cumple
Bondad de ajuste	Evaluar homocedasticidad o heterocedasticidad. La ponderación que produce la suma de menor desviación y el mayor coeficiente de correlación será elegida como el modelo matemático más apropiado. Coeficiente de correlación $r \geq 0.99$ Coeficiente de determinación $r^2 \geq 0.98$	Heterocedástico Lineal $1/x^2$ Suma = 1.323 $r = 0.997094$ $r^2 = 0.994197$	EL modelo matemático que más se ajusta es usando una ponderación lineal $1/x^2$

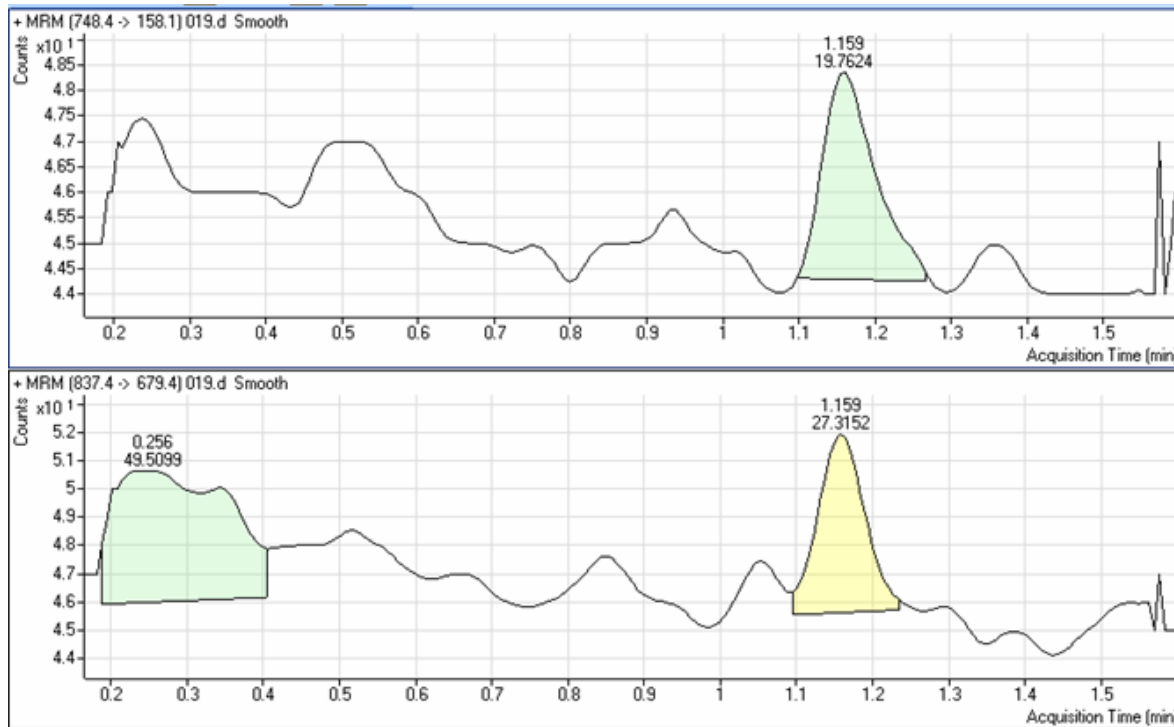
Prueba	Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
Linealidad e intervalo del método	<p>Al menos 75.0% de las concentraciones de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos deben estar dentro del 15.0% de la concentración nominal en cada nivel de concentración, excepto para el límite inferior de cuantificación, ya que puede ser menor o igual que el 20.0%. Del total de las curvas evaluadas 50.0% de cada nivel de concentración debe estar dentro del 15.0% de la concentración nominal en cada nivel de concentración, excepto para el límite inferior de cuantificación, ya que puede ser menor o igual que el 20.0%.</p> <p>Las muestras blanco no deben presentar interferencias mayores del 20.0% para Claritromicina y no más del 5.0% para el estándar interno a los tiempos de retención, respectivamente. Comparando con la muestra LIC.</p>	<p>No hay interferencias en los tiempos de retención de Claritromicina ni del estándar interno (Roxitromicina) en las muestras blanco.</p> <p>100.0% del total de los estándares de la curva de calibración cumplen el criterio $r = 0.997094$ $r^2 = 0.994197$</p>	Cumple El método es lineal de 19.992-5997.600 ng/mL
Precisión intra corrida (Repetibilidad)	<p>El %CV no debe ser mayor del 15.0% para cada nivel, excepto para el LIC que debe ser menor o igual al 20.0%. Integridad de la dilución MCD: El %CV y el %Desv. del valor promedio de todas las MC Alto diluidas no debe ser mayor que el 15.0%</p>	<p>LIC: C.V% = 3.0, %Desv = 4.6 MCB: C.V% = 3.2, %Desv = -0.2 MCM1: C.V% = 1.9, %Desv = 5.3 MCM2: C.V% = 1.8, %Desv = 14.1 MCA: C.V% = 1.5, %Desv = 8.2 MCD: C.V% = 1.4, %Desv = 8.4 Factor de dilución 1:5</p>	Cumple
Límite de cuantificación (LIC)	<p>El %Desv. no debe ser más \pm 15.0% del valor nominal para todos los controles excepto para el LIC que es de \pm 20.0%.</p>	<p>LIC: C.V (%) = 3.0 %Desv = 4.6</p>	Cumple
Reproducibilidad	<p>El %CV no debe ser mayor del 15.0% para cada nivel, excepto para el LIC que no debe ser mayor del 20.0%.</p> <p>Evaluar la exactitud intra e inter corrida.</p> <p>El %Desv. No debe ser más \pm 15.0% del valor nominal para todos los controles excepto para el LIC que es de \pm 20.0%.</p>	<p>Determinación 1 Analista 1: LIC: C.V% = 6.1, %Desv = -2.8 MCB: C.V% = 3.2, %Desv = 1.5 MCM1: C.V% = 4.6, %Desv = -4.3 MCM2: C.V% = 6.3, %Desv = 1.0 MCA: C.V% = 5.6, %Desv = 1.9 Determinación 2 Analista 1: LIC: C.V% = 2.9, %Desv = 6.3 MCB: C.V% = 0.9, %Desv = -1.7 MCM1: C.V% = 1.9, %Desv = -0.3 MCM2: C.V% = 1.5, %Desv = 11.4 MCA: C.V% = 1.3, %Desv = 6.1 Determinación 3 Analista 1: LIC: C.V% = 2.3, %Desv = 1.7</p>	Cumple

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
		<p>MCB: C.V% = 2.6, %Desv = 0.6 MCM1: C.V% = 0.8, %Desv = 5.6 MCM2: C.V% = 1.2, %Desv = 2.0 MCA: C.V% = 1.3, %Desv = 10.0</p> <p>Determinación 1 Analista 2: LIC: C.V% = 10.1, %Desv = 11.0 MCB: C.V% = 4.6, %Desv = 6.9 MCM1: C.V% = 8.0, %Desv = -9.4 MCM2: C.V% = 3.6, %Desv = 2.8 MCA: C.V% = 3.8, %Desv = 3.9</p> <p>Determinación 2 Analista 2: LIC: C.V% = 6.2, %Desv = -1.4 MCB: C.V% = 0.8, %Desv = 0.9 MCM1: C.V% = 4.1, %Desv = 7.7 MCM2: C.V% = 1.6, %Desv = 0.4 MCA: C.V% = 1.0, %Desv = 12.5</p> <p>Determinación 3 Analista 2: LIC: C.V% = 4.3, %Desv = -4.9 MCB: C.V% = 2.4, %Desv = 0.1 MCM1: C.V% = 4.6, %Desv = 9.5 MCM2: C.V% = 1.6, %Desv = 5.8 MCA: C.V% = 1.1, %Desv = 3.4</p>	
Exactitud	El %Desv. no debe ser más \pm 15.0% del valor nominal para todos los controles excepto para el LIC que es de \pm 20.0%.	<p>Analista 1: LIC: %Desv = 1.7 MCB: %Desv = 0.1 MCM1: %Desv = 0.4 MCM2: %Desv = 4.8 MCA: %Desv = 6.0</p> <p>Analista 2: LIC: %Desv = 1.6 MCB: %Desv = 2.6 MCM1: %Desv = 2.6 MCM2: %Desv = 3.0 MCA: %Desv = 6.6</p>	Cumple

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
Reproducibilidad Extendida	Las muestras blanco no deben presentar interferencias mayores del 20.0% para Claritromicina y no más del 5.0% para el estándar interno a los y tiempos de retención, respectivamente. Comparando con la muestra LIC.	Corrida 1 (4 voluntarios) No hay interferencias en los tiempos de retención de Claritromicina y ni del estándar interno (Roxitromicina) 75.0% del total de los estándares de la curva de calibración cumplen el criterio $r = 0.997599$ $r^2 = 0.99520301$ 100.0% del total de las muestras control cumplen con los criterios de aceptación	Cumple para 2 corridas analíticas de 4 Voluntarios cada una
	Al menos 75.0% de cada curva debe cumplir con $\pm 15.0\%$ de Desv. Con excepción del LIC que es $\pm 20.0\%$ de Desv., cada curva debe presentar una $r > 0.99$ y una $r^2 > 0.98$, al menos la mitad de controles de cada nivel debe cumplir con un %Desv. $\leq 15.0\%$ y al menos dos terceras partes del total debe cumplir con %Desv. $\leq 15.0\%$.	Corrida 2 (4 voluntarios) No hay interferencias en los tiempos de retención de Claritromicina y ni del estándar interno (Roxitromicina) 100.0% del total de los estándares de la curva de calibración cumplen el criterio $r = 0.999565$ $r^2 = 0.99913007$ 93.8 % del total de las muestras control cumplen con los criterios de aceptación.	
	Al menos el 50.0% de cada nivel de concentración y dos terceras partes del total de las muestras control deberán cumplir con los criterios de exactitud (%Desv. $\pm 15.0\%$).		
Estabilidades de las muestras a diferentes condiciones	El %CV de todas las muestras MC evaluadas no deberá ser mayor de 15.0 %. Al menos dos terceras partes del total de las muestras control debe cumplir con los criterios de %Desv. $\pm 15.0\%$.	Estabilidad tiempo cero (16-dic-2015). MCB: C.V% = 2.0 y %Desv = 6.6 MCA: C.V% = 1.5 y %Desv = 8.9 100.0% del total de las muestras controles cumplen con los criterios de aceptación	Cumple
		Estabilidad a Largo Plazo (-70 \pm 15°C) MCB: C.V% = 2.3 y %Desv = 8.7 MCA: C.V% = 1.3 y %Desv = 13.9 83.3 % del total de las muestras controles cumplen con los criterios de aceptación	Cumple Las muestras son estables en congelación ((-70 \pm 15°C) al menos 5 días
		Estabilidad a temperatura ambiente (Temperatura; 23 \pm 3°C, Humedad relativa $\leq 65.0\%$) MCB: C.V% = 6.4 y %Desv = 1.7 MCA: C.V% = 6.1 y %Desv = 5.4 100.0% del total de las muestras controles cumplen con los criterios de aceptación	Cumple Las muestras son estables a temperatura ambiente al menos 19h
		Estabilidad ciclos de congelación-Descongelación	Cumple

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado	Dictamen
		MCB: C.V% = 1.3 y %Desv = 7.8 MCA: C.V% = 1.5 y %Desv = 13.5 83.3% del total de las muestras controles cumplen con los criterios de aceptación	Las muestras plasmáticas son estables en al menos 3 ciclos de congelación descongelación
		Estabilidad muestra procesada en el automuestreador (4 °C) MCB: C.V% = 3.7 y %Desv= 2.1 MCA: C.V% = 13.3 y %Desv=-5.8 100.0% del total de las muestras controles cumplen con los criterios de aceptación	Cumple Las muestras son estables en el automuestreador al menos 25 h
		Estabilidad muestra procesada en refrigeración (2-8 °C) MCB: C.V% = 7.4 y %Desv = 2.3 MCA: C.V% = 5.6 y %Desv = -4.1 100.0% del total de las muestras controles cumplen con los criterios de aceptación	Cumple Las muestras son estables en refrigeración al menos 22h
Estabilidad de las soluciones	El % Desviación obtenido de la comparación del promedio de las áreas entre la solución de referencia y la solución de prueba, debe estar dentro del intervalo de $\pm 10.0\%$, el CV% de las réplicas debe ser menor al 15.0%.	Estabilidad de las Soluciones Stock (refrigeración; 2-8 °C) Claritromicina: C.V% (Referencia)= 5.4, C.V% (Prueba)= 9.2, %Desv = 8.6 Roxitromicina: C.V% (Referencia)= 5.0, C.V% (Prueba)= 7.4, %Desv = 4.7	Cumple Las soluciones Stock son estables por 21 días para Claritromicina y 7 días para Roxitromicina
Estabilidad de las soluciones	El % Desviación obtenida de la comparación del promedio de las áreas entre la solución de referencia y la solución de prueba, debe estar dentro del intervalo de $\pm 10.0\%$, el CV% de las réplicas debe ser menor al 15.0%.	Estabilidad de la Solucione de trabajo (refrigeración; 2-8 °C) Claritromicina: C.V% (Referencia)= 0.3, C.V% (Prueba)= 1.7, %Desv = 2.2 Estabilidad de la Solucione de trabajo (refrigeración; 2-8 °C) Roxitromicina: C.V% (Referencia)= 0.6, C.V% (Prueba)= 2.5, %Desv = 1.3	Cumple Las soluciones de trabajo son estables por 18 días para Claritromicina y 7 días Roxitromicina

Figura 3. Cromatogramas obtenidos de la muestra del Pool de plasma (Muestra Blanco) en la selectividad.



7.3.17.1. Informe de análisis de las muestras biológicas

7.3.17.1.1. Descripción del análisis de muestras

De acuerdo a la validación para la cuantificación de claritromicina en plasma, se determinó que pueden analizarse corridas analíticas de máximo 4 voluntarios y que por día de análisis se pueden realizar dos corridas analíticas, en el presente informe se presentan corridas analíticas compuestas de 3 voluntarios, 4 voluntarios y, además 1 corridas de re-análisis individuales. Cada corrida contiene al menos dos series de puntos control; es decir al menos 8 muestras control intercaladas a lo largo de la corrida analítica, cada voluntario es acomodado en el orden de los tiempos de muestreo e intercalando las sesiones. Cada corrida analítica está compuesta por una muestra blanco, una muestra cero (muestra blanco adicionada con estándar interno), curva de calibración (compuesta por 8 estándares de calibración a distintas concentraciones) en el rango de 19.992-5997.600 ng/mL, posteriormente 10 muestras caso, la muestra control bajo (MCB), 10 muestras caso siguiendo el consecutivo, la muestra control Medio-1 (MCM1), 10 muestras caso, la muestra control Medio-2 (MCM2), las 8

muestras caso y la muestra control alto (MCA), se sigue este orden por cada voluntario evaluado. Previo a cada día de análisis se inyecta una muestra de adecuabilidad del sistema para demostrar que el sistema opera adecuadamente, en el caso de corridas de re-análisis se siguió el orden de tal manera que las muestras quedaran entre las muestras control de manera equidistante.

Los voluntarios fueron analizados en base a la secuencia generada por el programa RANDOM.ORG –Sequence Generator.

7.3.17.1.2. Criterios de aceptación de las corridas analíticas

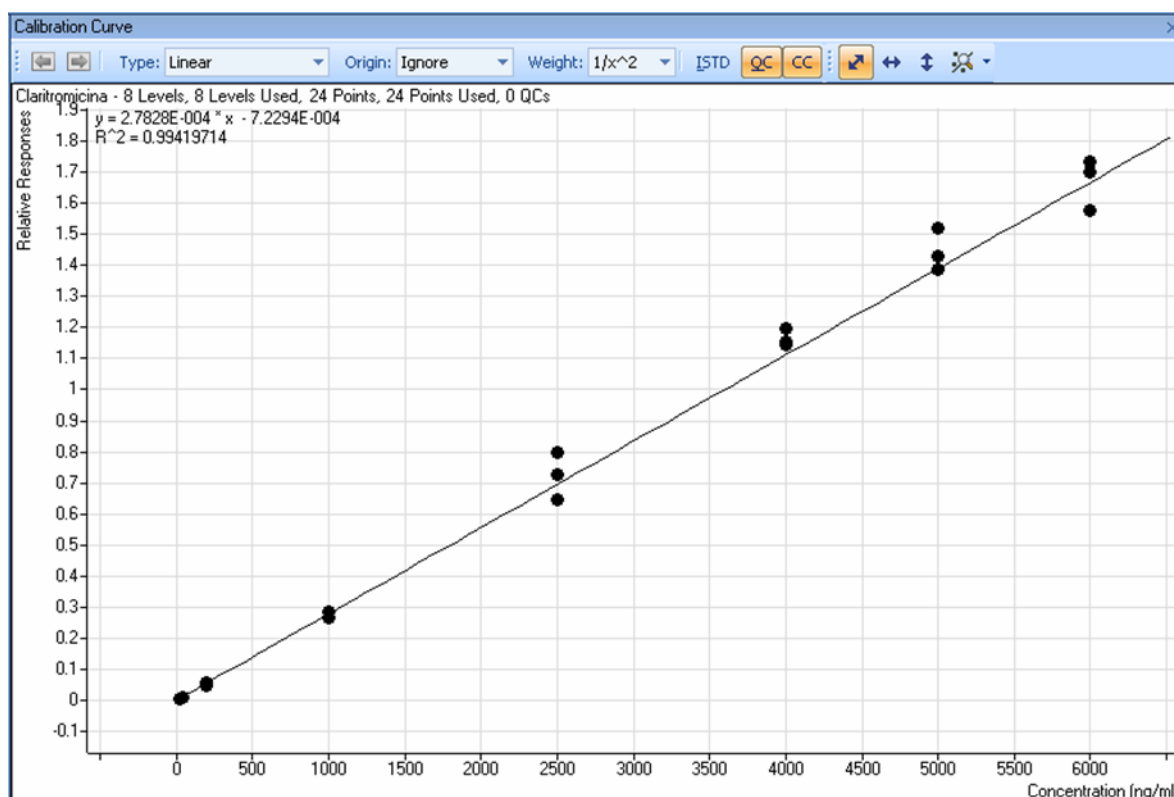
Adecuabilidad: el factor de respuesta (área analito/área estándar interno) de 6 inyecciones consecutivas no deben de ser mayor al 6.0% de C.V.

Selectividad: la muestra blanco no debe presentar interferencia mayor al 20% para el analito y no más del 5% para el estándar interno comparado con la muestra STD1, para la muestra cero no debe presentar interferencia mayor al 20% para el analito comparado con la muestra STD 1.

Curva de calibración: la curva debe presentar un coeficiente de correlación “r” ≥ 0.99 , un coeficiente de determinación “r²” ≥ 0.98 , al menos 75% de las concentraciones de la curva de calibración con un mínimo de 6 puntos deben estar dentro del $\pm 15\%$ de desviación con respecto de la concentración nominal en cada nivel de concentración, excepto para el límite inferior de cuantificación ya que pueden ser de $\pm 20\%$.

Muestras control: al menos el 50% de cada nivel de concentración evaluado (MCB, MCM1, MCM2, MCA y MCD cuando aplique) debe estar dentro de $\pm 15\%$ de desviación con respecto al valor nominal y al menos dos terceras partes del total de controles deben estar dentro de $\pm 15\%$ de desviación con respecto al valor nominal.

Figura 4. Curva de calibración de claritromicina.



7.3.17.2. Desecho de las muestras biológicas

A los 30 días naturales posteriores a la entrega del informe final, las muestras fueron retiradas del ultracongelador y almacenadas en el almacén temporal de residuos peligrosos biológicos infecciosos (RPBI), de donde son recolectadas por la empresa contratada para su destrucción.

7.3.18. Gestión de calidad

El área de gestión de calidad realizó un seguimiento al proceso de ejecución del estudio mediante el monitoreo de control de calidad para la verificación del apego al protocolo clínico, a los procedimientos normalizados de operación internos y a la normatividad aplicable y a las buenas prácticas clínicas (BPC) [ICH E6 (R1)].

Toda la información obtenida fue analizada para la elaboración y emisión del informe de aseguramiento de calidad.

7.3.19. Documentación

Los formatos de reporte de caso se llenaron por el personal médico autorizado con letra legible y sin tachaduras, los errores o cancelaciones se corrigieron. Como parte de las responsabilidades del patrocinador, el estudio fue monitoreado tanto en la parte analítica como en la clínica para asegurar la precisión y claridad de los datos, teniendo acceso a los documentos fuente para la verificación de los *Formatos de Reporte de Caso*.

Los eventos adversos fueron atendidos de manera inmediata por el personal médico, de acuerdo al tipo de evento presentado.

7.3.19.1. Precauciones

Previo a la administración del medicamento de estudio, el investigador principal y los médicos involucrados en el estudio, tomaron en cuenta la información señalada en la IPP provista (información para prescribir, autorizada por la *Secretaría de Salud*), relacionada con los efectos secundarios del fármaco.

Los sujetos que presentaron eventos adversos, fueron monitoreados cuidadosamente de acuerdo a las características de cada evento.

El reporte de eventos adversos se realizó a partir de la firma del Formato de Consentimiento Informado y hasta un periodo equivalente a siete vidas medias posteriores a la última toma del medicamento en estudio.

7.3.19.2. Documentación y reporte de los eventos adversos

Cada evento adverso, fue registrado en el expediente clínico y el formato de reporte de caso, incluyendo la identidad del sujeto (nombre, edad, sexo), tipo de evento adverso, medicamento sospechoso, datos del notificador, fecha de inicio y término del evento, así como la fecha de administración del tratamiento, denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.

El reporte de los eventos adversos se realizó de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la farmacovigilancia, a través de la notificación al CNFV por el responsable de farmacovigilancia de la Clínica de

Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales, S.C., con el reporte de etapa clínica al CNFV.

De acuerdo a la ley y regulación local, los eventos adversos deben ser notificados al correspondiente *Comité de Ética en Investigación, Comité de Investigación* y a las autoridades regulatorias.

8. Resultados

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación, posteriormente por la COFEPRIS; el sistema de gestión de calidad, verificó los procesos como parte del control y aseguramiento de calidad, permitiendo garantizar que el desarrollo y conducción del estudio fue realizado en apego a los lineamientos de la NOM-177 SSA1-2013, a las buenas prácticas clínicas, a los procedimientos normalizados de operación internos, a las buenas prácticas de documentación y a las buenas prácticas de laboratorio, lo cual permite avalar la veracidad de los datos obtenidos durante la etapa clínica.

El estudio se realizó en dos sesiones clínicas que consistieron cada una de ellas en un día para el ingreso de los voluntarios, al día siguiente la toma de muestras sanguíneas en el horario establecido, así como la toma de muestras ambulatorias de 36 y 48 horas post-dosis; los voluntarios fueron egresados de cada sesión, el día siguiente después de la toma de muestra de 24 horas post-dosis. Durante la conducción del estudio, se presentaron 6 eventos adversos no serios, ya que no requirieron hospitalización ni mucho menos ponen en peligro la vida del sujeto; ninguno estuvo relacionado con el medicamento del estudio y todos se recuperaron sin secuelas.

Tabla 9. Datos individuales de las variables demográficas.

Caso	Sexo	Edad	Escolaridad (en años)	Peso (kg)	Talla (mt)	IMC	Secuencia
1	H	20	12	66.0	1.64	24.5	A-B
2	H	24	6	62.5	1.70	21.6	A-B
3	H	22	12	63.2	1.68	22.4	B-A
4	H	31	9	78.0	1.72	26.4	A-B
5	H	22	16	77.0	1.73	25.7	B-A
6	H	49	9	66.0	1.57	26.8	B-A
7	H	19	13	71.0	1.63	26.7	A-B
8	H	25	17	57.0	1.66	20.7	B-A
9	M	24	17	68.0	1.61	26.2	A-B
10	M	22	14	55.9	1.54	23.6	A-B
11	M	18	12	67.0	1.59	26.5	A-B
12	M	25	17	49.2	1.46	23.1	B-A

13	M	22	14	46.0	1.49	20.7	B-A
14	M	28	12	65.9	1.61	25.4	A-B
15	H	19	13	72.6	1.67	26.0	B-A
16	H	21	14	80.0	1.73	26.7	B-A
17	H	21	14	77.9	1.72	26.3	A-B
18	H	20	15	57.0	1.65	20.9	B-A
19	M	21	14	50.5	1.48	23.1	B-A
20	M	29	13	59.0	1.56	24.2	B-A
21	M	23	12	51.7	1.60	20.2	A-B
22	M	31	15	67.8	1.66	24.6	B-A
23	M	19	9	55.0	1.55	22.9	A-B
24	H	23	15	65.4	1.70	22.6	A-B
25	H	19	13	59.0	1.62	22.5	B-A
26	H	20	12	50.8	1.67	18.2	A-B
27	H	19	13	58.4	1.74	19.3	B-A
28	H	18	13	59.0	1.68	20.9	A-B
29	M	19	12	62.4	1.61	24.1	B-A
30	H	19	13	62.5	1.69	21.9	B-A
31	H	21	14	74.0	1.70	25.6	B-A
32	H	25	15	63.0	1.69	22.1	A-B
33	M	26	12	73.5	1.70	25.4	A-B
34	M	20	13	57.0	1.48	26.0	A-B
35	H	53	14	76.9	1.72	26.0	A-B
36	M	33	17	63.0	1.61	24.3	A-B
37	M	24	15	70.0	1.66	25.4	A-B
38	H	22	15	69.9	1.69	24.5	B-A
39	H	35	9	68.5	1.67	24.6	B-A
40	H	24	15	75.0	1.68	26.6	A-B
41	H	35	9	79.0	1.72	26.7	A-B
42	H	23	14	67.0	1.59	26.5	A-B
43	M	19	13	56.0	1.50	24.9	B-A
44	M	19	13	52.0	1.51	22.8	B-A
45	M	42	14	59.0	1.49	26.6	A-B
46	H	20	12	64.8	1.65	23.8	B-A
47	H	28	17	73.3	1.74	24.2	B-A
48	H	29	15	79.0	1.72	26.7	B-A

8.1.1.1. Análisis estadístico

8.1.1.1.1. Estadística descriptiva

Tabla 10. Estadística descriptiva de las variables demográficas.

	Edad	Escolaridad (en años)	Peso (kg)	Talla (mt)	IMC
Valor Medio	25	13	64.64	1.64	24.1
Desviación Estándar	7.59	2.37	8.97	0.08	2.26
% CV	30.61	17.92	13.87	4.91	9.38

Las corridas analíticas cumplen con los criterios de aceptación establecidos, durante todo el estudio se realizó el monitoreo de los parámetros de la regresión lineal (pendiente, ordenada al origen, coeficiente de correlación y coeficiente de determinación), los cuales en cada corrida cumplen con los criterios de aceptación establecidos. En el seguimiento de los puntos control se observa que cumplen con las especificaciones; las muestras de re-análisis individuales son un porcentaje muy bajo, lo que implica que el método de análisis y el número de voluntarios por análisis es adecuado.

Se tabularon las concentraciones por tratamiento y por tiempo de todos los sujetos. Se presentó la estadística descriptiva, (media aritmética, desviación estándar, error estándar, mínimo, máximo y coeficiente de variación) de las concentraciones plasmáticas por tratamiento de manera global. Se determinaron la estadística descriptiva (media aritmética, desviación estándar y coeficiente de variación) de los parámetros farmacocinéticos individuales por tratamiento.

Tabla 11. Concentraciones individuales correspondientes a Klaricid® H.P. (medicamento de referencia). N=48 voluntarios.

Forma A	Tiempo (h)																	
	0.000	0.500	1.000	1.333	1.667	2.000	2.500	3.000	3.500	4.000	5.000	6.000	9.000	12.000	16.000	24.000	36.000	48.000
Media aritmética	0.000	747.88	1813.48	2171.05	2313.72	2379.91	2354.26	2198.90	2068.48	1933.55	1728.48	1464.00	907.49	591.97	303.58	109.47	15.20	0.63
Desviación estándar	0.000	622.63	967.73	1025.76	994.68	966.29	965.32	888.54	839.27	795.74	713.66	565.25	340.83	265.53	148.35	52.16	16.99	4.37
CV%	NA	83.25	53.36	47.25	42.99	40.60	41.00	40.41	40.57	41.16	41.29	38.61	37.56	44.86	48.87	47.65	111.81	692.82

Tabla 12. Concentraciones individuales correspondientes a Claritromicina (medicamento de prueba). N=48 voluntarios.

Forma B	Tiempo (h)																	
	0.000	0.500	1.000	1.333	1.667	2.000	2.500	3.000	3.500	4.000	5.000	6.000	9.000	12.000	16.000	24.000	36.000	48.000
Media aritmética	0.00	647.60	1794.26	2211.80	2339.89	2363.46	2320.24	2140.08	1990.80	1868.06	1684.74	1396.41	867.06	580.78	312.29	126.17	18.05	1.07
Desviación estándar	0.00	484.04	807.81	898.43	844.87	846.80	832.70	736.18	703.42	653.28	608.03	500.30	341.53	257.82	161.46	70.02	21.73	7.43
CV%	NA	74.74	45.02	40.62	36.11	35.83	35.89	34.40	35.33	34.97	36.09	35.83	39.39	44.39	51.70	55.49	120.43	692.82

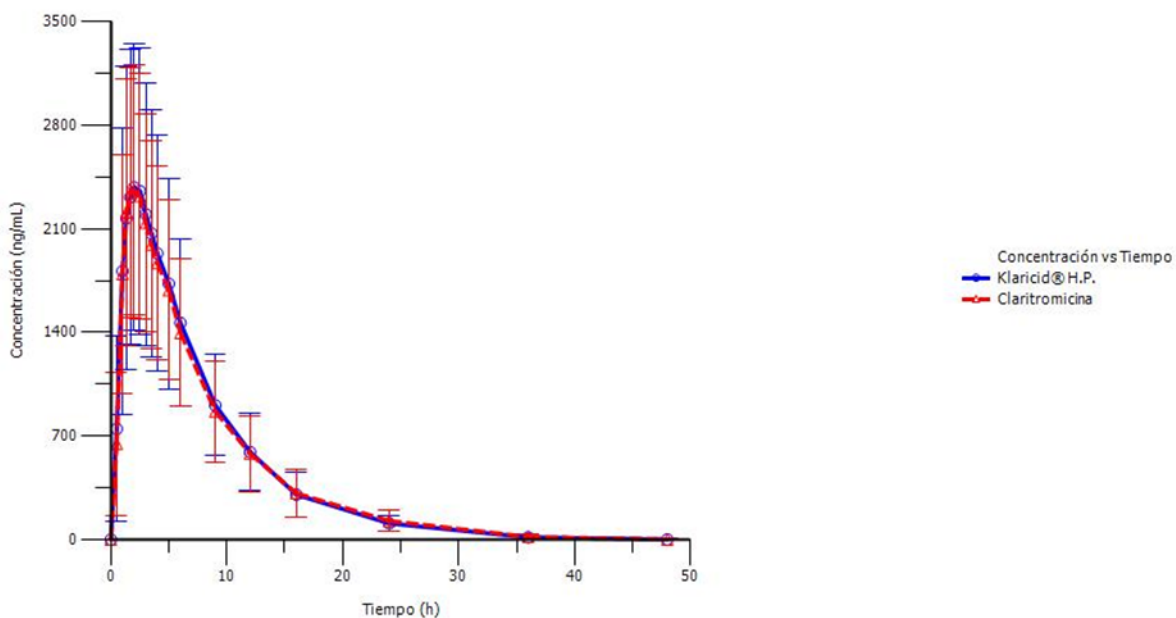


Figura 5. Gráfico de concentración promedio vs tiempo en escala aritmética, tras la administración de medicamentos de prueba y referencia (N total= 48, N por grupo 24 sujetos, barras de error estándar).

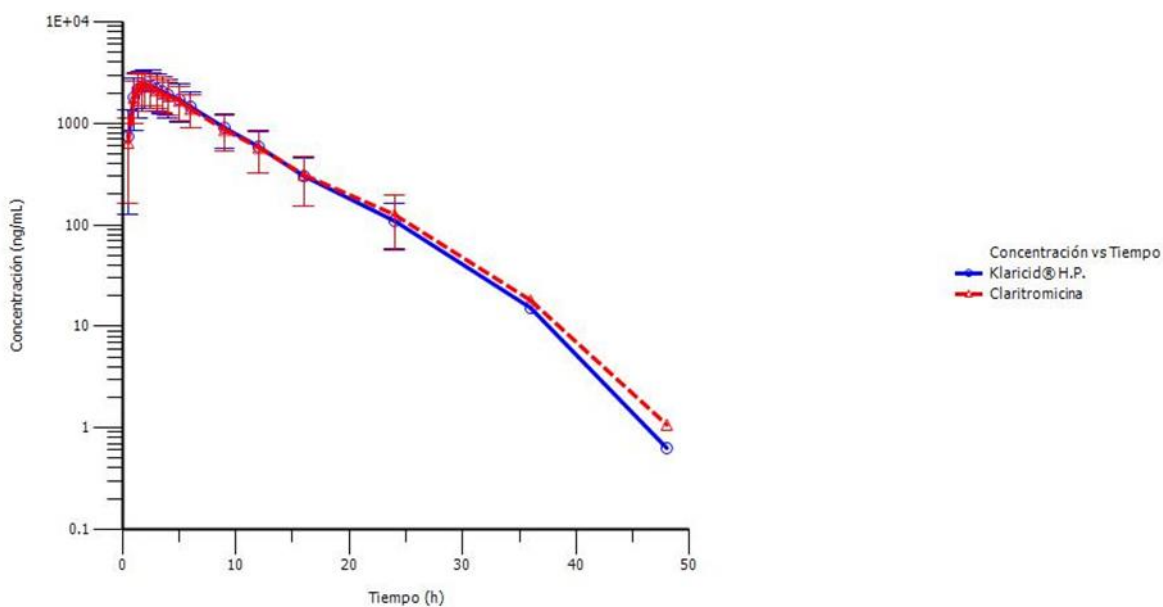


Figura 6. Gráfico de concentración promedio vs tiempo en escala logarítmica, tras la administración de medicamentos de prueba y referencia (N total= 48, N por grupo 24 sujetos, barras de error estándar).

Tabla 13. Datos individuales y estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de Claritromicina (C_{máx} en ng/ml, ABC_{0-t} en h*ng/ml y ABC_{0-∞} en h*ng/ml).

Voluntario	Periodo		Secuencia	C _{máx}				ABC _{0-t}				ABC _{0-∞}			
	Forma			Forma	B/A	Ln(B/A)	Forma		B/A	Ln(B/A)	Forma		B/A	Ln(B/A)	
	A	B					A	B			A	B			
1	1	2	AB	1987.376	1676.599	0.844	-0.170	12739.461	13786.010	1.082	0.079	13050.503	14145.382	1.084	0.081
2	1	2	AB	2146.519	2072.450	0.965	-0.035	13273.359	11561.004	0.871	-0.138	13635.738	11800.311	0.865	-0.145
3	2	1	BA	2722.259	2247.058	0.825	-0.192	19242.792	22263.418	1.157	0.146	19549.203	23485.815	1.201	0.183
4	1	2	AB	3259.378	2669.748	0.819	-0.200	22540.827	22094.659	0.980	-0.020	22908.517	22430.148	0.979	-0.021
5	2	1	BA	2276.708	1316.434	0.578	-0.548	15727.635	8793.929	0.559	-0.581	15981.272	8906.874	0.557	-0.585
6	2	1	BA	2094.904	660.166	0.315	-1.155	13366.986	11116.173	0.832	-0.184	13864.086	11407.095	0.823	-0.195
7	1	2	AB	1850.120	1044.983	0.565	-0.571	15388.251	12367.348	0.804	-0.219	15971.632	12601.792	0.789	-0.237
8	2	1	BA	3606.717	4267.928	1.183	0.168	28232.314	31467.667	1.115	0.108	28427.068	31794.283	1.118	0.112
9	1	2	AB	3659.505	4475.951	1.223	0.201	28022.496	32465.360	1.159	0.147	28214.988	32719.673	1.160	0.148
10	1	2	AB	4045.410	4053.535	1.002	0.002	32092.814	35696.541	1.112	0.106	32286.241	35958.808	1.114	0.108
11	1	2	AB	3318.517	3197.372	0.963	-0.037	20759.400	19403.896	0.935	-0.068	21267.649	19919.475	0.937	-0.065
12	2	1	BA	2003.671	3342.374	1.668	0.512	23644.704	20187.060	0.854	-0.158	23791.867	20573.103	0.865	-0.145
13	2	1	BA	3467.277	2688.511	0.775	-0.254	24370.751	17590.184	0.722	-0.326	24665.582	17887.219	0.725	-0.321
14	1	2	AB	2743.414	2585.327	0.942	-0.059	20027.199	18103.487	0.904	-0.101	20599.316	18557.841	0.901	-0.104
15	2	1	BA	1506.608	2573.685	1.708	0.535	15184.677	19775.870	1.302	0.264	15775.704	19943.162	1.264	0.234
16	2	1	BA	1870.886	1849.839	0.989	-0.011	13675.580	14004.138	1.024	0.024	14140.680	14508.359	1.026	0.026
17	1	2	AB	2250.789	1938.956	0.861	-0.149	19166.928	18246.439	0.952	-0.049	20132.714	19640.873	0.976	-0.025
18	2	1	BA	1463.521	2986.920	2.041	0.713	17488.778	24037.167	1.374	0.318	17661.181	24745.472	1.401	0.337
19	2	1	BA	4714.757	3929.868	0.834	-0.182	41295.549	29585.654	0.716	-0.333	41556.808	29817.094	0.718	-0.332
20	2	1	BA	4145.258	3482.453	0.840	-0.174	31929.450	35058.139	1.098	0.093	32145.462	35330.740	1.099	0.094
21	1	2	AB	1110.177	1867.604	1.682	0.520	16531.046	17076.874	1.033	0.032	16757.709	17251.144	1.029	0.029
22	2	1	BA	3923.830	1658.121	0.423	-0.861	26303.328	22308.337	0.848	-0.165	26639.953	22451.494	0.843	-0.171
23	1	2	AB	3573.187	3775.356	1.057	0.055	24931.686	26965.912	1.082	0.078	25377.338	27152.247	1.070	0.068
24	1	2	AB	2278.789	2363.751	1.037	0.037	18178.973	18202.129	1.001	0.001	18630.322	18366.708	0.986	-0.014
25	2	1	BA	2394.614	2668.726	1.114	0.108	16226.896	18968.563	1.169	0.156	16512.437	19476.654	1.180	0.165
26	1	2	AB	2191.959	2187.027	0.998	-0.002	17910.400	14772.960	0.825	-0.193	18076.392	15336.535	0.848	-0.164
27	2	1	BA	588.154	2049.101	3.484	1.248	8609.192	12442.531	1.445	0.368	9159.764	12708.197	1.387	0.327
28	1	2	AB	2767.688	2246.009	0.812	-0.209	17777.189	13773.006	0.775	-0.255	18133.414	13932.110	0.768	-0.264
29	2	1	BA	1879.298	1439.372	0.766	-0.267	21889.777	19028.470	0.869	-0.140	22057.740	19283.107	0.874	-0.134
30	2	1	BA	1453.786	1559.322	1.073	0.070	8437.203	9084.423	1.077	0.074	8611.178	9253.686	1.075	0.072
31	2	1	BA	3794.285	2945.012	0.776	-0.253	26458.731	20416.937	0.772	-0.259	26602.131	21083.311	0.793	-0.233
32	1	2	AB	3102.477	2535.896	0.817	-0.202	23007.416	23676.422	1.029	0.029	23205.775	24116.964	1.039	0.039
33	1	2	AB	2787.909	3295.780	1.182	0.167	20820.560	19380.002	0.931	-0.072	21403.358	19698.143	0.920	-0.083
34	1	2	AB	3951.891	3728.306	0.943	-0.058	30656.633	30904.775	1.008	0.008	30807.636	31211.776	1.013	0.013
35	1	2	AB	1783.984	1879.328	1.053	0.052	18531.770	17796.350	0.960	-0.040	18748.200	18026.029	0.961	-0.039
36	1	2	AB	2074.665	1899.015	0.915	-0.088	20409.969	20497.664	1.004	0.004	20727.398	21186.146	1.022	0.022
37	1	2	AB	3297.338	2455.327	0.745	-0.295	27956.240	20154.390	0.721	-0.327	28187.705	20605.240	0.731	-0.313
38	2	1	BA	1418.568	1478.543	1.042	0.041	10895.993	12740.036	1.169	0.156	11472.662	14248.094	1.242	0.217
39	2	1	BA	2319.071	2012.354	0.868	-0.142	17959.996	17671.267	0.984	-0.016	18160.267	17853.965	0.983	-0.017
40	1	2	AB	1802.609	1455.585	0.807	-0.214	14070.469	12451.776	0.885	-0.122	14425.191	12951.392	0.898	-0.108
41	1	2	AB	1015.719	3217.753	3.168	1.153	16288.286	18802.798	1.154	0.144	16490.121	19665.763	1.193	0.176
42	1	2	AB	2928.578	2957.270	1.010	0.010	25117.583	21387.468	0.851	-0.161	25294.758	21873.479	0.865	-0.145
43	2	1	BA	3665.581	3044.985	0.831	-0.185	28859.277	33410.938	1.158	0.146	29104.199	33797.500	1.161	0.150
44	2	1	BA	3520.334	3204.474	0.910	-0.094	23527.624	21845.256	0.928	-0.074	23844.867	22428.063	0.941	-0.061
45	1	2	AB	2795.168	2750.710	0.984	-0.016	25984.397	29672.478	1.142	0.133	26124.010	30294.322	1.160	0.148
46	2	1	BA	1569.501	2095.481	1.335	0.289	13233.621	14676.823	1.109	0.104	13669.681	15172.151	1.110	0.104
47	2	1	BA	2478.704	3156.398	1.273	0.242	17957.529	23993.623	1.336	0.290	18397.171	24163.571	1.313	0.273
48	2	1	BA	2999.574	3432.071	1.144	0.135	22964.242	25083.382	1.092	0.088	23234.287	25322.169	1.090	0.086
Media geométrica				2405.658	2387.420	0.992	NA	19554.958	19190.155	0.981	NA	19923.434	19630.429	0.985	NA
Media aritmética				2595.855	2550.392	1.087	-0.008	20618.041	20308.119	0.998	-0.019	20947.539	20730.906	1.002	-0.015
Mediana				2436.659	2554.791	0.964	-0.036	19634.995	19391.949	1.003	0.003	20366.015	19808.809	0.999	-0.001
Valor mínimo				588.154	660.166	0.315	-1.155	8437.203	8793.929	0.559	-0.581	8611.178	8906.874	0.557	-0.585
Valor máximo				4714.757	4475.951	3.484	1.248	41295.549	35696.541	1.445	0.368	41556.808	35958.808	1.401	0.337
Desviación estándar				944.383	876.037	0.566	0.410	6677.610	6854.313	0.183	0.189	6613.339	6840.766	0.182	0.188
Error estándar				136.310	126.445	0.082	0.059	963.830	989.335	0.026	0.027	954.553	987.380	0.026	0.027
CV%				36.380	34.349	52.093	-5382.785	32.387	33.752	18.300	-1001.311	31.571	32.998	18.147	-1270.449

Tabla 14. Resultados de parámetros farmacocinéticos.

Variable	Forma							
	Klaricid® H.P.				Claritromicina			
	N	Media aritmética	Desviación estándar	CV%	N	Media aritmética	Desviación estándar	CV%
C _{máx} (ng/mL)	48	2595.855	944.383	36.380	48	2550.392	876.037	34.349
ABC _{0-t} (ng*h/mL)	48	20618.041	6677.610	32.387	48	20308.119	6854.313	33.752
ABC _{0-inf} (ng*h/mL)	48	20947.539	6613.339	31.571	48	20730.906	6840.766	32.998
t 1/2 (h)	48	4.821	0.888	18.425	48	5.110	1.114	21.801
T _{máx} (h)	48	2.226	1.570	70.547	48	2.066	1.159	56.108
Cl/F (mL)	48	26490.828	9382.760	35.419	48	26980.468	9673.860	35.855
Vd/F (mL)	48	186801.367	93566.020	50.089	48	196161.456	75719.742	38.601
TMR (h)	48	7.802	1.823	23.369	48	8.015	1.860	23.200

Se tomaron los datos obtenidos en el análisis farmacocinético de claritromicina para el análisis de varianza y establecer bioequivalencia como se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 15. Tabla de ANADEVA para el análisis de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente (Ln) de Claritromicina.

Variable evaluada	Fuente de variación	Grados libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados Medios	Valor de F	Valor de P	Criterio (Valor P>0.05)
Ln(C _{máx})	Secuencia	1	0.076353615	0.076353615	0.31293206	0.578600221	Cumple
Ln(C _{máx})	Secuencia*Voluntario	46	11.22373424	0.243994223			No aplica
Ln(C _{máx})	Forma	1	0.001389932	0.001389932	0.016214921	0.899228056	Cumple
Ln(C _{máx})	Periodo	1	0.000229708	0.000229708	0.002679767	0.958938924	Cumple
Ln(C _{máx})	Error	46	3.943089056	0.085719327			No aplica
Ln(ABC _{0-t})	Secuencia	1	0.058571947	0.058571947	0.269965975	0.605845927	Cumple
Ln(ABC _{0-t})	Secuencia*Voluntario	46	9.980182046	0.216960479			No aplica
Ln(ABC _{0-t})	Forma	1	0.008511024	0.008511024	0.475749443	0.493819133	Cumple
Ln(ABC _{0-t})	Periodo	1	0.012630857	0.012630857	0.706039941	0.405107949	Cumple
Ln(ABC _{0-t})	Error	46	0.822927106	0.01788972			No aplica
Ln(ABC _{0-inf})	Secuencia	1	0.05585101	0.05585101	0.270174377	0.605707261	Cumple
Ln(ABC _{0-inf})	Secuencia*Voluntario	46	9.509215882	0.206722084			No aplica
Ln(ABC _{0-inf})	Forma	1	0.005268191	0.005268191	0.295403385	0.589402998	Cumple
Ln(ABC _{0-inf})	Periodo	1	0.012234394	0.012234394	0.686019475	0.411798451	Cumple
Ln(ABC _{0-inf})	Error	46	0.820358836	0.017833888			No aplica

Estadística de bioequivalencia.

En la siguiente tabla se presentan los resultados de la estadística de bioequivalencia para los datos farmacocinéticos transformados logarítmicamente para claritromicina.

Tabla 16. Estadística para la determinación de bioequivalencia de claritromicina.

Parámetro	Intervalo de confianza al 90%		t doble unilateral de Schuirmann		Potencia	Criterio de aceptación	Cumple con el criterio
			P < 80%	P > 125%			
LnC _{máx}	89.7688	109.7146	0.0004	0.0002	0.977197	80-125	Si
ABC _{0-t}	93.7384	102.7367	0.0000	0.0000	1.000000	80-125	Si
LnABC _{0-∞}	94.1223	103.1427	0.0000	0.0000	1.000000	80-125	Si

9. Discusión

Como se establece en la NOM-177-SSA1-2013 los parámetros a evaluar para establecer la conclusión acerca de la posible bioequivalencia de los productos, son $C_{máx}$ como indicativo de velocidad de absorción y ABC como indicativo de la cantidad absorbida, en el presente estudio, dado que los parámetros evaluados se encuentran comprendidos dentro del intervalo de confianza establecido (80%-125%), se demuestra estadísticamente que las diferencias entre las formulaciones de prueba y referencia no impactan en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido.

La potencia estadística estimada fue mayor a 80% en todos los casos, por lo que se tiene una alta certeza estadística de no incurrir en el error tipo II o β .

Como se observa, la prueba de la t doble unilateral de Schuirmann los valores de probabilidad son menores a 0.05, por tal razón, se rechaza la hipótesis nula, por lo que se confirma el resultado anteriormente descrito, tras la determinación de los intervalos de confianza clásicos.

10. Conclusiones

Los límites de los intervalos de confianza al 90% para $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ se encuentran comprendidos dentro de lo establecido por el criterio de bioequivalencia (rango 80-125%) cuando se transforman los datos logarítmicamente.

La probabilidad de exceder los límites de aceptación (menor a 80% y mayor a 125%) en la prueba de la t doble unilateral de Schuirmann para $C_{\text{máx}}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ fue menor que el valor crítico aceptado de 0.05 para claritromicina.

Con base en los resultados y la evidencia estadística se concluye que el tratamiento de prueba “Claritromicina” es bioequivalente con “Klaricid® H.P.”.

11. Perspectivas

Una vez demostrada la bioequivalencia del producto de prueba con el producto de referencia, el cual ya demostró su eficacia y seguridad; se dispondrá en el mercado farmacéutico mexicano, de un producto que brinde las mismas opciones terapéuticas que el de referencia, pero a un costo económico más bajo y con la posibilidad de mayor cobertura poblacional, sobretodo aquella en la que el poder adquisitivo se encuentra limitado.

12. Referencias

- Bear Version 2.6.3, R Project for Statistical Computer Version 3.1.1, Hsin-Ya Lee & Yung-Jin Lee. Kaohsiung Medical University (HY) / PharmaTek Pharmaceutical Consulting Ltd.
- Chow S.S, Liu JP. (2009). Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 3rd edition. US: CRC Press.
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Claritromicina (DEF, 2016).
- Fuhr U, (1998). Tobacco smoking, alcohol, and special diet in drug trials: exclusion criteria or target of specific investigations? *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 36(11): 604–606.
- Goodman & Gilman's. (2011). The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS, Twelfth Edition, McGraw–Hill; Section VII, Chapter 55, pages 1529–1534 and Table A-II-1 Pharmacokinetic Data, page 1915.
- Guías de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano {*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH Harmonised Tripartite Guideline - Guideline for Good Clinical Practice E6(R1)*} 10 de junio de 1996.
- Hsin-ya L., Yung-jin L. (2014). Package 'bear', Version 2.6.1, Average bioequivalence and bioavailability data analysis tool.
- Julious SA. (2004). Tutorial in biostatistics: Sample sizes for clinical trials with normal data. *Statistics in Medicine*. 23, 1921-1986.
- Koytchev Rossen, Ozalp Yildiz, Erenmemisoglu Aydin, Van der Meer Mike John y Sedar Alpan Recep. (2004). Studies on the Bioequivalence of different Strengths of Tablets Containing Clarithromycin. *Arzneim. - Forsc/Drug Res*. 54(9a): 588-593.
- Ley General de Salud.

- Lohitnavy M, Lohitnavy O, Sareekan K. y Chaiyaput W. (2003). Average Bioequivalence study of clarithromycin tablets in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 28, 187-190.
- 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.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- Phoenix WinNonlin® Versión 6.3, Copyright © 1998-2012, Certara L.P. All rights reserved.
- Principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos de la *Declaración de Helsinki* emitidos por la 64^a Asamblea General de la *Asociación Médica Mundial*, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
- PubChem Compound, Clarithromycin. Consultado el día 31 de enero de 2015. Disponible en la web:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=84029#itabs-2d>.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

- Schuirmann DJ. (1987). A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm.* 15(6): 657-680.

13. Anexos

Anexo I. Clasificación de los medicamentos según el riesgo en el embarazo y lactancia (FDA).

A	Sin riesgos aparentes	Los estudios controlados en mujeres no evidencian riesgo para el feto durante el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal aparece remota. Pueden emplearse.
B	Sin riesgos aparentes	Los estudios en animales no indican riesgo para el feto, y no existen estudios controlados en humanos, o los estudios en animales sí indican un efecto adverso para el feto, pero en estudios bien controlados con mujeres gestantes no se ha demostrado riesgo fetal. Probablemente seguro.
C	Riesgo no detectable	Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o embriocidas, pero no existen estudios controlados con mujeres, o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres. Evitarlos si existe otra alternativa.
D	Riesgo demostrado	Existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, pero, en ciertos casos (por ejemplo en situaciones amenazantes o enfermedades graves en las cuales no se pueden utilizar medicamentos más seguros o los que se pueden utilizar resultan ineficaces), los beneficios pueden hacer el medicamento aceptable a pesar de sus riesgos. Evitarlos si existe otra alternativa.
X	Contraindicados	Los estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia con seres humanos, o son aplicables las dos situaciones, y el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio. Contraindicados.

Anexo II. Horario de toma de muestras

Primera y Segunda Sesión Clínica	DÍA	ACTIVIDAD	HORA PROGRAMADA	TIEMPO PROGRAMADO	
	DÍA 0 y 7	INGRESO		16:00	-16.000
		CENA		21:00	-11.000
		INICIO DEL AYUNO / REPOSO		22:00	-10.000
	DÍA 1 Y 8	ASEO PERSONAL / INGESTA DE 250 mL DE AGUA		06:00	-2.000
		MUESTRA DE SANGRE 0		06:30	-1.500
		ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO		08:00	0.000
		MUESTRA DE SANGRE 01		08:30	0.500
		MUESTRA DE SANGRE 02		09:00	1.000
		MUESTRA DE SANGRE 03		09:20	1.330
		MUESTRA DE SANGRE 04		09:40	1.670
		MUESTRA DE SANGRE 05		10:00	2.000
		MUESTRA DE SANGRE 06		10:30	2.500
		MUESTRA DE SANGRE 07		11:00	3.000
		MUESTRA DE SANGRE 08		11:30	3.500
		MUESTRA DE SANGRE 09		12:00	4.000
		DESAYUNO		12:00	4.000
		MUESTRA DE SANGRE 10		13:00	5.000
		MUESTRA DE SANGRE 11		14:00	6.000
		COMIDA		16:00	8.000
MUESTRA DE SANGRE 12			17:00	9.000	
MUESTRA DE SANGRE 13		20:00	12.000		
CENA		21:00	13.000		
DÍA 2 y 9	MUESTRA DE SANGRE 14		00:00	16.000	
	MUESTRA DE SANGRE 15		08:00	24.000	
	MUESTRA DE SANGRE 16		20:00	36.000	
DÍA 3 y 10	MUESTRA DE SANGRE 17		08:00	48.000	