



Laboratorios Leti, S.A.V.

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE ÁCIDO URISODESOXICÓLICO 300 mg CÁPSULAS

FECHA DE REPORTE: 09 Oct 2024

**ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS FORMULACIONES
DE ÁCIDO URISODESOXICÓLICO EN CÁPSULAS DE 300 mg DE
LIBERACIÓN INMEDIATA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL EN
VOLUNTARIOS SANOS.**

Investigador Principal: **Dr. Ankita Das**

Fecha de Inicio: 17 Jul 2024

Fecha de Reporte: 09 Oct 2024

Centro de Estudio: ICBio Clinical Research Private limited, #16&18 ICBio Tower, Yelahanka Main Road, Chikkabetahalli, Vidyaranyapura, Bangalore-560097 India.



Laboratorios Leti, S.A.V.

RESUMEN EJECUTIVO

El documento presenta un estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de ácido ursodesoxicólico en cápsulas de 300 mg de liberación inmediata, realizado por Laboratorios Leti, S.A.V. El estudio se llevó a cabo en voluntarios sanos y tuvo como objetivo principal evaluar la equivalencia farmacocinética entre las dos formulaciones.

1. Título del Estudio: *Estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de ácido ursodesoxicólico en cápsulas de 300 mg de liberación inmediata para administración oral en voluntarios sanos.*

2. Metodología:

- *Se incluyeron 24 sujetos en el estudio, de los cuales 22 completaron ambos períodos de evaluación. Dos sujetos abandonaron el estudio durante el segundo período.*

- *Todos los participantes fueron sometidos a un procedimiento de evaluación previo al ingreso y se mantuvieron en ayuno antes de la administración del medicamento.*

- *Se realizaron análisis farmacocinéticos de los parámetros C_{max} y AUC utilizando un diseño cruzado.*

3. Análisis Estadístico:

- *Se calcularon las diferencias de las medias de mínimos cuadrados (LSM) y se establecieron intervalos de confianza del 90% para evaluar la bioequivalencia.*

- *Se utilizó el software SAS para el análisis estadístico de los datos.*

4. Resultados:

- *Se reportaron las concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos, con un enfoque en la media geométrica y el coeficiente de variación.*

- *El estudio se diseñó para tener un poder del 95% y un nivel de significación del 5%, considerando un tamaño de muestra adecuado para mostrar la bioequivalencia.*

5. Consideraciones Éticas:

- *El estudio se llevó a cabo cumpliendo con las normativas éticas vigentes, incluyendo las directrices de buenas prácticas clínicas y el Código de Helsinki.*

6. Conclusiones:

- *El estudio busca establecer la equivalencia entre las formulaciones, lo que es crucial para la aprobación y comercialización de nuevos productos farmacéuticos.*

Este resumen ejecutivo proporciona una visión general del estudio, destacando su diseño, metodología y objetivos, así como la importancia de los resultados en el contexto de la bioequivalencia de medicamentos.



Laboratorios Leti, S.A.V.

1) TÍTULO: ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS FORMULACIONES DE ÁCIDO URSODESOXICÓLICO EN CÁPSULAS DE 300 mg DE LIBERACIÓN INMEDIATA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL EN VOLUNTARIOS SANOS.

2) CÓDIGO DEL ESTUDIO:

ICBio/021/0823

3) PRODUCTO DE PRUEBA Y REFERENCIA (Págs. 5-6/185)

- **Población objetivo para el estudio:** Adultos sanos.
- **Tratamiento:** Dos tratamientos (Referencia y Prueba).
- **Producto de Prueba:** Ácido Ursodesoxicólico 300 mg Cápsulas, fabricado por Laboratorios Leti, S.A.V. con número de lote EP-0416445-5 y fecha de caducidad 30 mayo 2025.
- **Producto de Referencia:** Ácido Ursodesoxicólico 300 mg Cápsulas (**Ursobilane®**), fabricado por Laboratorio ESTEDI S.L., con número de lote 0178T028 y fecha de caducidad Junio 2026.

4) FASE DEL ESTUDIO

Fase I (Estudio de bioequivalencia).

5) DISEÑO (Pág. 28/185)

Controlado, abierto, de dosis única de Ácido Ursodesoxicólico de 300 mg, cruzado 2x2 (dos periodos - dos secuencias), con asignación al azar de la secuencia, en voluntarios sanos, con 30 días de lavado entre ambos periodos, el cual se realizó en 24 voluntarios.

6) OBJETIVOS (Pág. 28/185)

Primario: Comparar la biodisponibilidad (tasa y grado de absorción) entre la cápsula de 300 mg de Ácido Ursodesoxicólico de Laboratorios Leti, S.A.V., con la cápsula de 300 mg de Ácido Ursodesoxicólico (Ursobilane®) de Laboratorio Estedi S.L., España, en voluntarios adultos sanos, bajo condiciones de alimentación.

Secundario: Monitorear la seguridad y tolerabilidad de los sujetos del estudio tras la administración de 300 mg de Ácido Ursodesoxicólico (dosis total de 600 mg) en voluntarios sanos, adultos, bajo condiciones de alimentación.

7) DISCUSIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO (Pág. 28/185)

Determinación del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra para este estudio se basó en el coeficiente de variación intrasujeto (CV%) observado para Ácido Ursodesoxicólico, obtenido de la literatura publicada utilizando los intervalos de



Laboratorios Leti, S.A.V.

confianza del 90% informados, el coeficiente de variación (%) (CV) intrasujeto se estimó (o se calculó) para los parámetros farmacocinéticos del Ácido Ursodesoxicólico, el % de CV intrasujeto máximo se observó para la C_{max} como ~24,08%. Por lo tanto, con los coeficientes de variación esperados para la C_{max} y el AUC no superiores al 26% y suponiendo que la verdadera relación caiga dentro del 98% al 102% (es decir, una verdadera diferencia de tratamiento del 5%), el estudio debe tener al menos 21 sujetos evaluables para mostrar la bioequivalencia, con un poder del 95% al nivel de significación del 5%. Además, esperando ciertos abandonos y / o retiros en el estudio, se planeó incluir 03 sujetos adicionales en el estudio.

Diseño y plan general del estudio (Pág. 28/185)

El estudio fue diseñado con 24 sujetos como un estudio clínico de dosis única y dos períodos (Período-I y Período-II).

Veinticuatro (24) sujetos fueron planificados según el protocolo y veintidos (22) sujetos completaron ambos períodos del estudio. El bioanálisis se realizó en 24 sujetos para el Período I y 22 sujetos para el Período II. El cálculo farmacocinético y el análisis estadístico se realizó en veintidós (22) sujetos. Todos los sujetos se sometieron a un procedimiento de selección dentro de los 28 días anteriores al primer día de su registro en el Período I. Al entrar en el estudio, los sujetos fueron alojados en las instalaciones de investigación clínica ICBio Pvt. Ltd., durante al menos 36 horas antes de la dosis hasta 24 horas después de la dosis en cada período.

Período de lavado

Se mantuvo un período de lavado de 30 días entre dos dosis consecutivas, es decir, entre la dosificación del Período I y el Período II.

8) SELECCIÓN DE LA POBLACION DE ESTUDIO (Pág. 28/185)

• NUMERO DE VOLUNTARIOS INCLUIDOS

Se reclutaron 24 voluntarios sanos, adultos, masculinos y con edad entre 22 y 45 años.

• NÚMERO DE VOLUNTARIOS EXCLUIDOS (Pág. 46/185)

Se eliminaron los voluntarios 17 y 23 (total 2) por abandono al no presentarse en el segundo periodo.

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN (Pág. 29/186)

- Sujetos con edades comprendidas entre 22 y 45 años.
- Sujetos que gocen de buena salud, con base en los resultados de una historia clínica completa y estudios de laboratorio, ECG de 12 derivaciones, transaminasas hepáticas, prueba de la hepatitis B y C, VIH. Estos estudios de laboratorio tendrán una vigencia no mayor de 6 meses previo al inicio del presente estudio. Además, debe contar una radiografía de tórax.



Laboratorios Leti, S.A.V.

- Sujetos con resultado negativo en las pruebas de drogas en orina.
- Sujetos femeninos con prueba de embarazo en orina negativa.
- Sujetos con un IMC con un rango de 19,37 – 29,73 kg/m².
- Sujetos con valores de laboratorio dentro del rango de normalidad ($\pm$ 10%). En caso de presentar anormalidad aislada, se considerará su relevancia clínica bajo criterio médico y se señalará la pertinencia o no, de la participación del voluntario.
- Sujetos con signos vitales dentro de los límites normales.
- No fumadores y sin consumo de productos de tabaco, incluyendo tabaco masticable o inhalado como el chimó y productos similares.
- Sujetos con consentimiento informado firmado, previa información de los posibles riesgos y beneficios de su participación, así como su disposición y disponibilidad para participar durante la totalidad del estudio, pudiendo abandonar el estudio en el momento que ellos así lo decidieran.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (Pág. 30/185)**
 - Cualquier condición médica o quirúrgica que pueda interferir significativamente con el funcionamiento del tracto gastrointestinal o de los órganos formadores de sangre.
 - Historia o presencia de úlcera gástrica o duodenal, hemorragia gastrointestinal o sangre en las heces en cualquier momento del pasado.
 - Historia de infección severa o cirugía mayor en los últimos 6 meses.
 - Historia de cirugía menor o fractura en los últimos 3 meses.
 - Historia significativa o evidencia actual de malignidad o enfermedades crónicas infecciosas, cardiovasculares, renales, hepáticas, oftálmicas, pulmonares, neurológicas, metabólicas (endocrinas), hematológicas, gastrointestinales, inmunológicas o psiquiátricas, o disfunción de órganos.
 - Cualquier enfermedad mayor o hospitalización dentro de los 90 días previos al ingreso del primer período.
 - Cualquier otra condición clínica, como diarrea o vómitos, en los tres días previos al ingreso de cualquier período.
 - Sujeto que haya seguido una dieta inusual con bajo consumo de sodio o una dieta anormal, por cualquier motivo, como el ayuno por razones religiosas durante las cuatro semanas antes del ingreso del primer período y durante toda la duración del estudio hasta que se recoja la muestra de seguridad posterior al estudio.



Laboratorios Leti, S.A.V.

- Uso de cualquier inyección de depósito o implante de algún medicamento en los tres meses previos al ingreso del primer período y durante toda la duración del estudio hasta que se recoja la muestra de seguridad posterior al estudio.
- Uso de cualquier medicamento recetado (incluidos los medicamentos herbales y suplementos vitamínicos) en los 30 días o dentro de cinco semividas del medicamento, lo que sea más largo, antes del ingreso del primer período y durante toda la duración del estudio hasta que se recoja la muestra de seguridad posterior al estudio.
- Uso de cualquier producto de venta libre durante al menos 14 días, lo que sea más largo, antes de la dosificación y durante todo el estudio.
- Uso de cualquier droga recreativa o historial de adicción a drogas.
- Participación en cualquier investigación clínica que requiera muestreo de sangre repetido, donación de sangre o que de otro modo lleve a una pérdida de sangre de ≥ 500 ml en los 90 días previos al primer ingreso.
- Participación en cualquier estudio clínico en los 90 días previos al ingreso.
- Consumo de alcohol o productos alcohólicos al menos 48 horas antes del ingreso en cada período del estudio y durante todos los puntos de muestreo.
- Resultado positivo en la prueba de aliento o de orina para detección de drogas durante el ingreso en cada período del estudio.
- Consumo de alimentos o bebidas que contengan xantina o sus derivados (por ejemplo, chocolates, té, café o refrescos de cola) al menos 48 horas antes del ingreso en cada período del estudio y durante todos los puntos de muestreo.
- Consumo de pomelo o su jugo al menos 72 horas antes del ingreso en cada período del estudio y durante todos los puntos de muestreo.
- Historia de alergia, hipersensibilidad o intolerancia al Ácido Ursodesoxicólico o a los excipientes de su formulación que, en opinión del investigador principal (PI), investigador clínico (CI) o médico, comprometerían la seguridad del sujeto o del estudio.

• CRITERIOS DE REMOSIÓN DE SUJETOS DEL ESTUDIO (Pág. 32/185)

- Sujeto que desea retirarse por su propia voluntad durante el estudio.
- El investigador principal podría retirar a un sujeto del estudio por cualquiera de las siguientes razones:
 - Experiencia de vómitos que ocurren durante el período de dos veces la mediana esperada de $T_{\max}$.



Laboratorios Leti, S.A.V.

- Diarrea ocurrida en cualquier momento durante la estancia en la institución.
- El sujeto requiere medicación concomitante que podría interferir con las propiedades farmacocinéticas del medicamento del estudio.
- Enfermedad intercurrente significativa o si se somete a alguna cirugía durante el transcurso del estudio.
- Evento adverso significativo.
- El investigador considera que, en el mejor interés de la salud del sujeto, no es seguro que continúe en el estudio.
- El sujeto es poco cooperativo, indisciplinado o viola alguna de las restricciones mencionadas en el protocolo.
- El sujeto no cumple con el protocolo del estudio.

Según el protocolo, 24 sujetos fueron incluidos en el estudio, de ellos 22 sujetos completaron tanto los períodos como el número de tomas: los sujetos 17 y 23 fueron informados como abandonos en el Período II del estudio.

9) MATERIALES Y MÉTODOS (Pág. 33/185)

Todos los sujetos se sometieron a un procedimiento de evaluación dentro de los 28 días anteriores al primer día de su ingreso al Período I. Al entrar en el estudio, los sujetos fueron alojados en las instalaciones clínicas de ICBio Clinical Investigación Pvt. Ltd., durante al menos 36 horas antes de la primera dosis, hasta 24 horas después de la dosis en cada período. En cada período, se sirvió a los sujetos un desayuno estandarizado, alto en grasas y calorías, el cual debían consumir completamente en un plazo de 30 minutos. Tras la ingesta del desayuno, según el calendario de aleatorización, se administró una única dosis oral de uno de los siguientes productos:

- Producto de Prueba (T): cápsula de Ácido Ursodesoxicólico de 300 mg (2 cápsulas, total 600 mg).
- Producto de Referencia (R): cápsula de Ácido Ursodesoxicólico (Ursobilane®) de 300 mg (2 cápsulas, total 600 mg).

La administración se realizó en posición sentada, con 240 ± 5 ml de agua a temperatura ambiente, bajo la supervisión del Investigador Principal/Investigador Clínico, en presencia del personal de Control de Calidad (QC) y Aseguramiento de Calidad (QA). Después de la dosis, los sujetos mantuvieron la posición sentada durante 2 horas, y tras este período, reanudaron sus actividades normales, evitando esfuerzos excesivos. El



Laboratorios Leti, S.A.V.

estudio se realizó en 24 sujetos para el Período-I y 22 sujetos para el Período II. Todos los sujetos fueron sometidos a un ayuno de 10 horas (durante la noche) y luego se les sirvió un desayuno alto en calorías y grasas exactamente 30 minutos antes de la administración del medicamento y 4 horas después de la dosis. El consumo de agua se restringió una hora antes y una hora después de la administración, y en todos los demás momentos, el agua se proporcionó *ad libitum*. A los sujetos a los que se les administró el producto de prueba en el Período I se les administró el producto de Referencia en el período II y viceversa.

Los detalles del procedimiento de dosificación se capturaron en los formularios respectivos. El cumplimiento de la dosificación oral se evaluó mediante un control bucal exhaustivo con luz y espátula inmediatamente después de la dosificación. El cumplimiento secundario se confirmó mediante la estimación de la concentración plasmática de la medicación.

Periodo de lavado

Se mantuvo un período de lavado de 30 días entre dos dosis consecutivas, es decir, entre la dosificación del Período I y Período II.

Aleatorización

La administración del producto de prueba o del producto de referencia fue determinada por un esquema de aleatorización generado por el software SAS® versión 9.1.3. La aleatorización fue equilibrada. La copia preliminar del esquema de aleatorización fue revisada por el personal de Aseguramiento de Calidad (QA) designado. Tras la revisión, el esquema de aleatorización se finalizó con la firma del bioestadístico, el investigador principal y el personal de QA. La copia firmada se mantuvo bajo acceso controlado con el estadístico interno y el investigador principal. Las hojas de dispensación se conservaron en la farmacia bajo acceso controlado. El personal del estudio que participó en la dispensación y el Investigador principal, fueron responsables de garantizar el cumplimiento del cronograma de aleatorización.

Dosis de droga

Según los requisitos reglamentarios, se utilizó una dosis única de 300 mg de Ácido Ursodesoxicólico (dosis total 600 mg) en cada periodo por paciente, para llevar a cabo el estudio de Bioequivalencia.

Identidad de los productos de investigación

Los detalles de los productos de investigación administrados a los sujetos durante el estudio.



Laboratorios Leti, S.A.V.

Tabla N° 1: Productos de Investigación	
Producto de Referencia	Ursobilane® 300 mg Cápsulas
API	Ácido Ursodesoxicólico
Manufacturado por	Laboratorio Estedi S.L.
Número de lote	0178T028
Fecha de manufactura	NA
Fecha de expiración	06/2026
Dosis	300 mg
Vía de Administración	Oral
Producto de Prueba	Ácido Ursodesoxicólico 300mg Cápsulas
API	Ácido Ursodesoxicólico
Manufacturado por	Laboratorios LETI S.A.V.
Lote No	EP-0416445-5
Fecha de manufactura	30/05/2023
Fecha de Expiración	30/05/2025
Dosis	300 mg
Vía de Administración	Oral

Método de asignación de sujetos a grupos de tratamiento (Pág. 34/185)

El orden de recepción del Producto de Prueba o del Producto de Referencia para cada sujeto durante cada período del estudio fue determinado utilizando el software estadístico SAS® 9.1.3. Se garantizó una asignación equitativa de tratamientos o aleatorización equilibrada. El personal del estudio involucrado en la dispensación y el investigador principal eran responsables de asegurar el cumplimiento del calendario de aleatorización.

Selección de la dosis en el estudio. (Pág. 34/185)

Se utilizó una única dosis de cápsula de ácido ursodesoxicólico de 300 mg (2 cápsulas de 300 mg, total 600 mg) para llevar a cabo el estudio de bioequivalencia.

Selección y cronograma de la dosis para cada sujeto. (Pág. 34/185)

Todos los sujetos fueron sometidos a un ayuno de 10 horas y recibieron un desayuno alto en calorías y grasas 30 minutos antes de la administración del medicamento. Se restringió el consumo de agua una hora antes y después de la dosis, permitiendo su ingesta *ad libitum* en otros momentos. Los sujetos recibieron el Producto en Investigación en un orden secuencial.

Período I: 24 sujetos fueron dosificados en dos estaciones, de 09:00 a 09:22.

Período II: 22 sujetos fueron dosificados de la siguiente manera:



Laboratorios Leti, S.A.V.

Estación I: Sujetos nº 01 a 12, de 09:00 a 09:22.

Estación II: Sujetos nº 13 a 16, de 09:00 a 09:06

Sujetos nº 18 a 22, de 09:10 a 09:18

Sujeto nº 24, a las 09:22 (Sujetos nº 17 y 23 no fueron dosificados).

Consideraciones éticas

El presente estudio se llevó a cabo en estricto cumplimiento de los códigos de ética vigentes: ICH 'Guidance on Good Clinical Practices (ICH (International Council on Harmonization) E6 (R2) 'Guideline for Good Clinical Practice) & Good Laboratory Practices (GLP) y el Código de Helsinki (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, y regulaciones del Ministerio de Salud de India.

Distribución aleatoria (Pág. 50/185)

Tabla N° 2. Asignación del medicamento			
Sujeto	Secuencia	Periodo I	Periodo II
01	TR	T	R
02	RT	R	T
03	RT	R	T
04	TR	T	R
05	TR	T	R
06	RT	R	T
07	TR	T	R
08	RT	R	T
09	TR	T	R
10	RT	R	T
11	TR	T	R
12	RT	R	T
13	TR	T	R
14	RT	R	T
15	TR	T	R



Laboratorios Leti, S.A.V.

16	RT	R	T
17	TR	T	*
18	RT	R	T
19	RT	R	T
20	TR	T	R
21	RT	R	T
22	TR	T	R
23	TR	T	*
24	RT	R	T

(*) Retiro

Tabla N° 3. Fecha y hora de administración de los tratamientos. Periodo I & II		
Fecha y hora de administración de los tratamientos		
Sujetos	Periodo I	Periodo II
	19 Julio de 2024	18 Agosto de 2024
01	09:00	09:00
02	09:02	09:02
03	09:04	09:04
04	09:06	09:06
05	09:08	09:08
06	09:10	09:10
07	09:12	09:12
08	09:14	09:14
09	09:16	09:16
10	09:18	09:18
11	09:20	09:20
12	09:22	09:22
13	09:00	09:00
14	09:02	09:02
15	09:04	09:04
16	09:06	09:06
17	09:08	*
18	09:10	09:10
19	09:12	09:12
20	09:14	09:14
21	09:16	09:16
22	09:18	09:18
23	09:20	*



Laboratorios Leti, S.A.V.

24	09:22	09:22
----	-------	-------

(*) Retiro

Después de la dosis, los sujetos mantuvieron la posición sentada durante 2 horas. Tras este período, reanudaron sus actividades normales, evitando esfuerzos excesivos.

Tiempos de muestreo (Pág. 7/185)

Se recolectaron un total de 22 muestras de sangre (cinco pre-dosis y 17 post-dosis) de cada sujeto en cada período. Las muestras de sangre venosa se extrajeron en los siguientes momentos pre-dosis: -24.000, -18.000, -12.000, -06.000 y 00.000 horas, para medir el nivel basal de ácido ursodesoxicólico. Las muestras post-dosis se tomaron a las 00.334, 00.667, 01.000, 01.334, 01.667, 02.000, 02.334, 02.667, 03.000, 03.500, 04.000, 06.000, 08.000, 12.000, 24.000, 48.000 y 72.000 horas después de la administración del medicamento en cada período.

Las muestras de sangre pre-dosis (-24.000, -18.000, -12.000, -06.000) se recolectaron dentro de ± 2 minutos mediante punción de vena fresca, y la muestra de sangre a las 00.000 horas se obtuvo dentro de 5 minutos antes de la dosificación. Las muestras de sangre post-dosis dentro de la institución se recolectaron a través de un catéter permanente colocado en una vena del antebrazo (hasta 12.000 horas), y las muestras a las 24.000 horas, incluidas las muestras ambulatorias, se tomaron mediante punción de vena fresca. Las muestras de sangre post-dosis dentro de la institución (hasta 24.000 horas) se recolectaron dentro de ± 2 minutos del tiempo programado para todas las muestras. Las muestras de sangre ambulatorias (es decir, a las 48.000 y 72.000 horas post-dosis) se recolectaron dentro de ± 60 minutos del tiempo programado para todas las muestras. Se recolectaron muestras de sangre adicionales para bioanálisis antes de las muestras pre-dosis de cada período mediante punción directa de vena.

Manejo y procesamiento de muestras (Pág. 47/185)

Tras la recolección de muestras de sangre de todos los sujetos, estas se centrifugaron a 4000 RPM durante 10 minutos a una temperatura de 0°C-8°C. El plasma separado se dividió en dos alícuotas: una parte se transfirió a la Alícuota I y el resto a la Alícuota II para cada sujeto.

Almacenamiento de muestras (Pág. 47/185)

Las muestras de plasma se almacenaron en tubos de polipropileno pre-etiquetados y se conservaron a -70°C $\pm 15^\circ\text{C}$ en un contenedor adecuado. Una vez completada la fase clínica, las muestras se entregaron al departamento de bioanálisis y se mantuvieron en posición vertical durante el almacenamiento.

10) ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (Pág. 48/185)

- **PAQUETE ESTADÍSTICO EMPLEADO**



Laboratorios Leti, S.A.V.

El análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos se realizó utilizando el software estadístico SAS® versión 9.1.3, de SAS Institute Inc., Cary, EE. UU.

Estadística descriptiva

Se tabularon las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos para cada sujeto y combinación de producto, incluyendo estadísticas descriptivas como media, desviación estándar, coeficiente de variación, media geométrica, mediana y rango, para los parámetros primarios y secundarios del ácido ursodiólico no conjugado y total (conjugado y no conjugado).

Análisis de Varianza

Los parámetros farmacocinéticos In-transformed C_{max} y AUC_{0-72} del ácido ursodiólico no conjugado y total se analizaron estadísticamente con SAS® versión 9.1.3 utilizando un modelo lineal general (Proc GLM) que consideraba el período y el tratamiento como efectos fijos, y el sujeto anidado como efecto aleatorio. Se aplicó un modelo ANOVA para analizar cada parámetro, evaluando la significancia al 0.05 en comparación con el error residual del modelo.

Se utilizó la prueba t de Schuirmann al 5% de significancia para comparar los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos tras la administración de los productos de prueba y referencia. Se calcularon intervalos de confianza del 90% para la diferencia entre tratamientos y las medias de mínimos cuadrados para los parámetros In-transformados C_{max} y AUC_{0-72} del ácido ursodiólico no conjugado y total.

Análisis de razón de medias (T/R) e intervalos de confianza del 90%

Se calcularon las diferencias de las medias de mínimos cuadrados (LSM) para los parámetros farmacocinéticos In-transformados C_{max} y AUC_{0-72} del ácido ursodiólico no conjugado y total. La diferencia se expresó como "Test-Referencia", y la razón de medias (T/R) se presentó en porcentaje mediante el antilogaritmo de la diferencia de LSM. Los valores de media geométrica se reportaron como el antilogaritmo de los LSM. Siguiendo el procedimiento de Schuirmann para bioequivalencia, se calcularon intervalos de confianza del 90% para la diferencia entre las LSM. Estos intervalos se transformaron a la escala normal mediante el antilogaritmo de los valores en la escala logarítmica.

11) RESULTADOS

EVALUACIONES FARMACOCINÉTICAS (Pág. 51/185)

Datos analizados



Laboratorios Leti, S.A.V.

Se planificaron veinticuatro (24) sujetos en el estudio, de los cuales veintidós (22) completaron los dos períodos. Se consideraron muestras de 24 sujetos en el Período I y de 22 en el Período II para el bioanálisis, y se analizaron las muestras de 22 sujetos para los análisis farmacocinéticos y estadísticos. Los valores de concentración por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se establecieron en "cero" para los cálculos farmacocinéticos.

Características demográficas

Se planificó e inscribió a un total de veinticuatro (24) sujetos en el estudio, con una edad media de 36,63 años, una altura de 1,71 m, un peso de 70,79 kg y un Índice de Masa Corporal (IMC) de 24,08 kg/m². Todos los sujetos se consideraron normales según su IMC.

Análisis farmacocinético

Se aplicó un análisis no compartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos C_{max} , AUC_{0-72} , T_{max} , λ_z y $t_{1/2}$ del ácido ursodiólico no conjugado y total (conjugado y no conjugado) en los datos de concentración plasmática a lo largo del tiempo, utilizando el software SAS[®] versión 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, EE. UU.). Los parámetros farmacocinéticos medios no transformados son C_{max} , AUC_{0-72} , T_{max} , λ_z y $t_{1/2}$, tanto para el ácido ursodiólico no conjugado como para el total, corregidos y no corregidos para la línea base, de los productos de prueba y referencia. Estos datos se presentan en las siguientes tablas.

Tabla N° 4. ANALITO: Ácido ursodiólico no conjugado (No corregidos para la línea de base) (n=22)		
Parámetros	Media $\pm$ SD	
	Prueba o Test (T)	Referencia (R)
C_{max} (ng/mL)	4,8625 $\pm$ 1,91080	4,5580 $\pm$ 1,57260
AUC_{0-72} (μ g* hr/mL)	53,5942 $\pm$ 13,67267	49,7380 $\pm$ 9,24830
T_{max} (hrs)#	5,000 (2,667-6,000)	4,000 (2,667-8,000)
K_{el} (hrs ⁻¹)	0,0291 $\pm$ 0,01145	0,0279 $\pm$ 0,01177
$T_{1/2}$ (hrs)	29,0748 $\pm$ 15,84611	35,5613 $\pm$ 36,53253

Tabla N° 5. ANALITO: Ácido ursodiólico no conjugado (Corregidos para la línea de base) (n=22)		
Parámetros	Media $\pm$ SD	
	Prueba o Test (T)	Referencia (R)
C_{max} (ng/mL)	4,7583 $\pm$ 1,92016	4,4615 $\pm$ 1,57468
AUC_{0-72} (μ g* hr/mL)	43,7033 $\pm$ 11,85910	40,4702 $\pm$ 8,16092



Laboratorios Leti, S.A.V.

T_{max} (hrs)#	5,000 (2,667-6,000)	4,000 (2,667-8,000)
K_{el} (hrs ⁻¹)	0,0399 ± 0,02056	0,0381 ± 0,01905
$T_{1/2}$ (hrs)	21,8093 ± 11,18790	25,0336 ± 23,30526

Tabla N° 6. ANALITO: Total de Ácido Ursodiólico (conjugado y no conjugado, sin corrección por línea base) (n=22)

Parámetros	Media ± SD	
	Prueba o Test (T)	Referencia (R)
C_{max} (ng/mL)	9,0799 ± 2,41045	8,9579 ± 2,87649
AUC_{0-72} (µg* hr/mL)	246,3273 ± 67,62177	250,8202 ± 8,57067
T_{max} (hrs)#	6,000 (2,667-8,000)	6,000 (3,000-8,000)
K_{el} (hrs ⁻¹)	0,0180 ± 0,00719	0,0188 ± 0,01233
$T_{1/2}$ (hrs)	43,3730 ± 14,45183	48,6673 ± 23,88279

Tabla N° 7. ANALITO: Total de Ácido Ursodiólico (conjugado y no conjugado, corregido por línea base) (n=22)

Parámetros	Media ± SD	
	Prueba o Test (T)	Referencia (R)
C_{max} (ng/mL)	7,4934 ± 2,43117	7,4828 ± 2,73515
AUC_{0-72} (µg* hr/mL)	108,5003 ± 54,04088	115,7066 ± 75,67754
T_{max} (hrs)#	6,000 (2,667-8,000)	6,000 (3,000-8,000)
K_{el} (hrs ⁻¹)	0,0330 ± 0,01966	0,0394 ± 0,03793
$T_{1/2}$ (hrs)	38,0077 ± 52,98602	31,3874 ± 23,68034



Laboratorios Leti, S.A.V.

Ácido Ursodiólico No Conjugado en plasma sin corrección por línea base Estudio en estado de alimentación Evaluación Estadística en 22 voluntarios adultos sanos		
PARÁMETROS FC	C_{max} (µg/mL)	AUC₀₋₇₂ (µg*hr/mL)
Test o Prueba (T)		
Media Geométrica	4,5421	51,8864
CV%	38,56	27,12
n	22	22
Referencia (R)		
Media geométrica	4,3333	48,9137
CV%	32,69	18,95
n	22	22
Test LSM	4,5138	51,5853
Referencia LSM	4,3573	49,1377
Razón (T/R) (%)	103,59	104,98
90% Inferior CI	90,65	95,78
90% Superior CI	118,38	115,07
valor p		
Periodo	0,1098	0,0441
Tratamiento	0,6532	0,3717
Secuencia	0,9494	0,8686
Intra CV (%)	25,98	17,70
Poder	78,30	97,61
Bio-equivalencia	CUMPLE	CUMPLE



Laboratorios Leti, S.A.V.

Ácido Ursodiólico No Conjugado en plasma con corrección por línea base Estudio en estado de alimentación Evaluación Estadística en 22 voluntarios adultos sanos		
PARÁMETROS FC	C_{max} (µg/mL)	AUC₀₋₇₂ (µg*hr/mL)
Test o Prueba (T)		
Media Geométrica	4,4289	42,0586
CV%	39,62	30,05
n	22	22
Referencia (R)		
Media geométrica	4,2325	39,7135
CV%	33,38	19,99
n	22	22
Test LSM	4,4002	41,7999
Referencia LSM	4,2546	39,7764
Razón (T/R) (%)	103,42	105,09
90% Inferior CI	90,34	94,95
90% Superior CI	118,40	116,30
valor p		
Periodo	0,1162	0,1626
Tratamiento	0,6725	0,4087
Secuencia	0,9144	0,5823
Intra CV (%)	26,35	19,61
Poder	77,16	94,85
Bio-equivalencia	CUMPLE	CUMPLE



Laboratorios Leti, S.A.V.

Total en plasma (ursodiol conjugado y no conjugado) sin corrección basal Estudio en estado de alimentación Evaluación Estadística en 22 voluntarios adultos sanos		
PARÁMETROS FC	C_{max} (µg/mL)	AUC₀₋₇₂ (µg*hr/mL)
Test o Prueba (T)		
Media Geométrica	8,7544	237,0465
CV%	29,11	29,51
n	22	22
Referencia (R)		
Media geométrica	8,5378	239,2785
CV%	32,56	31,68
n	22	22
Test LSM	8,7527	234,3942
Referencia LSM	8,5812	239,2685
Razón (T/R) (%)	101,99	98,19
90% Inferior CI	92,35	88,11
90% Superior CI	112,66	109,42
valor p		
Periodo	0,3264	0,1341
Tratamiento	0,7349	0,7739
Secuencia	0,6546	0,3837
Intra CV (%)	19,21	20,96
Poder	95,54	92,13
Bio-equivalencia	CUMPLE	CUMPLE



Laboratorios Leti, S.A.V.

Total en plasma (ursodiol conjugado y no conjugado) con corrección basal Estudio en estado de alimentación Evaluación Estadística en 22 voluntarios adultos sanos		
PARÁMETROS FC	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
Test o Prueba (T)		
Media Geométrica	7,0919	96,8423
CV%	36,39	52,15
n	22	22
Referencia (R)		
Media geométrica	7,0335	99,1574
CV%	37,27	57,59
n	22	22
Test LSM	7,0944	95,8722
Referencia LSM	7,0753	98,8722
Razón (T/R) (%)	100,27	96,96
90% Inferior CI	89,50	80,49
90% Superior CI	112,33	116,80
valor p		
Periodo	0,3641	0,4688
Tratamiento	0,9676	0,7778
Secuencia	0,6280	0,4741
Intra CV (%)	22,01	36,81
Poder	89,62	49,27
Bio-equivalencia	CUMPLE	CUMPLE



Laboratorios Leti, S.A.V.

Gráficos de bioequivalencia en escala aritmética

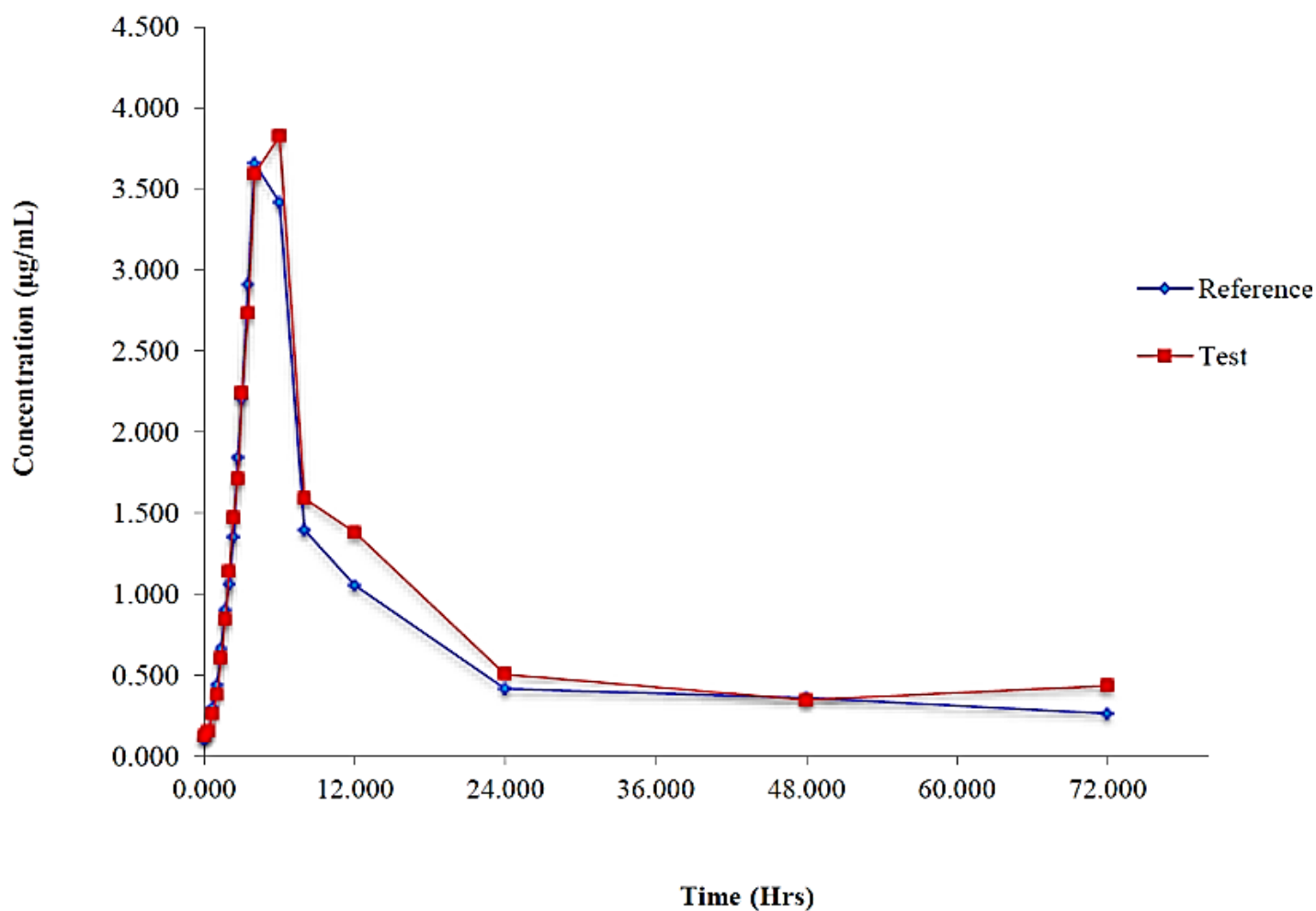


Figura 1. Estudio de BA/BE de cápsulas de ácido ursodesoxicólico de 300 mg Concentración media en plasma ($\mu\text{g/mL}$) vs. tiempo (horas) de ursodiol no conjugado (sin corrección de línea base) en sujetos (escala aritmética).



Laboratorios Leti, S.A.V.

Discusión de ANOVA de Ursodiol No Conjugado (Sin Corrección de Línea Base)

El análisis de varianza (ANOVA) para los datos de ursodiol no conjugado, sin corrección de línea base, proporciona información sobre la variabilidad en las concentraciones observadas bajo diferentes condiciones.

1. C_{max} :

No se encontraron variaciones estadísticamente significativas en los valores de C_{max} entre los tratamientos, secuencias y períodos. Esto sugiere que los niveles máximos de concentración del ursodiol no conjugado son consistentes entre el Producto de Prueba y el Producto de Referencia, lo que implica una equivalencia en la absorción y biodisponibilidad en las condiciones del estudio.

2. AUC_{0-72} :

Se observaron variaciones estadísticamente significativas en los valores de AUC_{0-72} en relación con los períodos, lo que indica que la exposición total al ursodiol no conjugado puede variar según el momento de la administración. Esto podría ser el resultado de factores como la farmacocinética en diferentes momentos del estudio o la variabilidad en el metabolismo.

A pesar de las diferencias en AUC_{0-72} , no se encontraron variaciones significativas en la secuencia y tratamiento, lo que refuerza la idea de que el perfil de liberación del ursodiol no conjugado es estable y predecible en un contexto controlado.

Conclusiones

Los resultados del ANOVA sugieren que, aunque la exposición total (AUC) puede ser influenciada por el período de administración, la C_{max} se mantiene constante, lo que puede indicar una adecuada equivalencia entre los productos evaluados. Estos hallazgos son relevantes para la validación de la seguridad y eficacia de los tratamientos basados en ursodiol.

Discusión de ANOVA de Ursodiol No Conjugado (Con Corrección de Línea Base)

El análisis de varianza (ANOVA) de los datos de ursodiol no conjugado, corregidos por línea base, ofrece una visión detallada de la equivalencia entre el Producto de Prueba y el Producto de Referencia bajo diferentes condiciones.

1. C_{max} :

Los resultados del ANOVA para los datos transformados en logaritmo de C_{max} indican que no hay variaciones estadísticamente significativas en los valores de Tratamiento, Secuencia y Período. Esto sugiere que los niveles máximos de concentración del ursodiol no conjugado son consistentes y estables entre ambos productos. La falta de diferencias significativas refuerza la conclusión de que ambos productos tienen un perfil de absorción similar, lo cual es crucial para validar la equivalencia farmacéutica.

2. AUC_{0-72} :

Similarmente, los resultados del ANOVA para AUC_{0-72} , también corregidos por línea base, muestran que no hay variaciones estadísticamente significativas en los valores de Tratamiento, Secuencia y Período. Esto



Laboratorios Leti, S.A.V.

indica que la exposición total al ursodiol no conjugado es consistente a lo largo del estudio, lo que sugiere que tanto el Producto de Prueba como el de Referencia presentan un comportamiento farmacocinético equivalente.

Conclusiones

Los hallazgos del ANOVA sugieren que, al corregir por línea base, tanto la C_{max} como el AUC_{0-72} son comparables entre los productos evaluados. Esta equivalencia en los parámetros farmacocinéticos respalda la seguridad y eficacia de los tratamientos basados en ursodiol, facilitando la confianza en su uso clínico. En general, los resultados son positivos y sugieren que no hay razones para dudar de la intercambiabilidad de los productos analizados.

Discusión de ANOVA de Ursodiol Total (Conjugado y No Conjugado) (Sin Corrección de Línea Base)

El análisis de varianza (ANOVA) para los datos de ursodiol total, tanto conjugado como no conjugado, sin corrección de línea base, proporciona información clave sobre la equivalencia entre el Producto de Prueba y el Producto de Referencia.

1. C_{max} :

Los resultados del ANOVA para los datos transformados en logaritmo de C_{max} indican que no hay variaciones estadísticamente significativas en los valores de Tratamiento, Secuencia y Período. Esto sugiere que los niveles máximos de concentración del ursodiol total son consistentes entre ambos productos. La ausencia de diferencias significativas respalda la idea de que ambos productos tienen un perfil de absorción similar, lo que es fundamental para asegurar su intercambiabilidad en un contexto clínico.

2. AUC_{0-72} :

Igualmente, los resultados del ANOVA para AUC_{0-72} muestran que no hay variaciones estadísticamente significativas en los valores de Tratamiento, Secuencia y Período. Esto implica que la exposición total al ursodiol (conjugado y no conjugado) es comparable entre el Producto de Prueba y el Producto de Referencia. La consistencia en estos parámetros sugiere que ambos productos exhiben un comportamiento farmacocinético similar, lo que es esencial para la validación de su equivalencia terapéutica.

Conclusiones

Los hallazgos del ANOVA indican que tanto C_{max} como AUC_{0-72} no presentan diferencias significativas, lo que sugiere que la administración de ambos productos resultará en una exposición y absorción comparables del ursodiol total. Estos resultados refuerzan la seguridad y eficacia de los tratamientos basados en ursodiol y apoyan su uso intercambiable en la práctica clínica. En general, el análisis proporciona una base sólida para la equivalencia farmacéutica de los productos evaluados.

Discusión de ANOVA de Ursodiol Total (Conjugado y No Conjugado) (Con Corrección de Línea Base)

El análisis de varianza (ANOVA) para los datos de ursodiol total, tanto conjugado como no conjugado, con corrección de línea base proporciona información importante sobre la equivalencia entre el Producto de Prueba y el Producto de Referencia.

1. C_{max} :



Laboratorios Leti, S.A.V.

Los resultados del ANOVA para los datos transformados en logaritmo de $C_{\max}$ indican que no hay variaciones estadísticamente significativas en los valores de Tratamiento, Secuencia y Período. Esto sugiere que los niveles máximos de concentración del ursodiol total son consistentes entre ambos productos. La ausencia de diferencias significativas indica que la absorción de ambos productos es similar, lo que es crucial para validar su intercambiabilidad en situaciones clínicas.

2. AUC_{0-72} :

De manera similar, los resultados del ANOVA para AUC_{0-72} muestran que no hay variaciones estadísticamente significativas en los valores de Tratamiento, Secuencia y Período. Esto implica que la exposición total al ursodiol, tanto conjugado como no conjugado, es comparable entre el Producto de Prueba y el Producto de Referencia. La consistencia en estos resultados respalda la idea de que ambos productos tienen un comportamiento farmacocinético equivalente.

Conclusiones

Los hallazgos del ANOVA sugieren que tanto $C_{\max}$ como AUC_{0-72} no presentan diferencias significativas, lo que refuerza la conclusión de que la administración de ambos productos resulta en una exposición y absorción comparables del ursodiol total. Estos resultados son positivos y proporcionan una base sólida para la equivalencia terapéutica de los productos analizados. La consistencia en los resultados respalda la seguridad y eficacia de los tratamientos basados en ursodiol, lo que facilita su uso intercambiable en la práctica clínica.

EVALUACION DE SEGURIDAD (Pág. 62/185)

Extensión de la Exposición al Fármaco

Este estudio se realizó con un total de 24 sujetos.

- **Período I:** Doce (12) sujetos recibieron una dosis única del producto de prueba (T): cápsulas de ácido ursodesoxicólico de 300 mg (300 mg x 2 cápsulas, total 600 mg). Los otros doce (12) sujetos recibieron el producto de referencia (R): cápsulas de Ursobilane® de 300 mg (ácido ursodesoxicólico) (300 mg x 2 cápsulas, total 600 mg), ambos administrados con alimento. Se estableció un período de lavado de 30 días entre el Período I y el Período II.
- **Período II:** Diez (10) sujetos recibieron una dosis única del producto de prueba (T): cápsulas de ácido ursodesoxicólico de 300 mg (300 mg x 2 cápsulas, total 600 mg), mientras que doce (12) sujetos recibieron el producto de referencia (R): cápsulas de Ursobilane® de 300 mg (ácido ursodesoxicólico) (300 mg x 2 cápsulas, total 600 mg), también con alimento.



Laboratorios Leti, S.A.V.

Los sujetos fueron monitoreados para evaluar su bienestar y se registraron los signos vitales antes del ingreso (-36.000) y en los siguientes momentos: Pre-dosis [-24.000, -18.000, -12.000 (dentro de ± 1 hora del horario programado) y 00.000 (dentro de 2 horas antes de la dosificación)], a las 03.000, 07.000 y 11.000 horas después de la dosificación (dentro de ± 60 minutos del horario programado), en el momento del alta de cada período y en cada visita ambulatoria.

El investigador realizó un examen clínico de los sujetos durante la selección y en el momento del alta de cada período. Después de la dosificación, se llevó a cabo un monitoreo de eventos adversos a lo largo de todo el estudio. Los sujetos fueron monitoreados para evaluar su bienestar mediante el registro de signos vitales durante, antes y al final del estudio, de acuerdo con el protocolo. Las muestras de seguridad postestudio se recolectaron únicamente para aquellos sujetos que asistieron al Período II del estudio. Se recolectaron muestras de seguridad postestudio de un total de 22 sujetos (excepto los sujetos No. 17 y 23), y tras la evaluación, todos los parámetros de seguridad de los sujetos se encontraron dentro de los límites normales. La duración total del estudio fue de 36 días y no se observaron eventos adversos graves ni significativos.

12) CONCLUSIONES

Los intervalos de confianza del 90% de $C_{\max}$ y AUC_{0-72} tanto para el ursodiol no conjugado corregido como no corregido, así como para el ursodiol total (conjugado y no conjugado), se encuentran dentro de los límites de aceptación de bioequivalencia del 80%-125%. Por lo tanto, el Producto de Prueba es bioequivalente al Producto de Referencia.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, se observa que no existen diferencias significativas en cuanto a la cantidad absorbida y en la velocidad de absorción de los productos de prueba y referencia, por lo tanto, se concluye que el medicamento de prueba cumple con los criterios de bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia bajo los criterios establecidos.



José Gregorio Chacón Álvarez, MD.
Médico Internista – Médico Reumatólogo
Profesor de Epidemiología Clínica – UCV
Asesor Médico - Laboratorios Leti, S.A.V.