



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

## **PROTOCOLO CLÍNICO DE CÁPSULAS DE TAMSULOSINA**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**VALERIA NAVARRO RODRÍGUEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>INÉS FUENTES NORIEGA</b>
<b>VOCAL</b>	<b>HELGI HELENE JUNG COOK</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ</b>
<b>1er. SUPLENTE</b>	<b>KENNETH RUBIO CARRASCO</b>
<b>2° SUPLENTE</b>	<b>JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE</b>

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA**

**ASESOR DEL TEMA**

**DRA. INÉS FUENTES NORIEGA** \_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE**

**VALERIA NAVARRO RODRÍGUEZ** \_\_\_\_\_

“A través de los siglos la humanidad ha descubierto que la instrucción proporciona llaves que abren las puertas de nuevos mundos. Por medio del estudio adquirimos vastos almacenes de información y conocimientos sobre actividades sociales, cívicas y económicas, así como las artes y ciencias.

La instrucción nos enriquece e ilustra y por medio de ella aprendemos lo que otros han hecho en el pasado. Al estudiar lo ya logrado y aprender cómo y por qué se llevó a cabo, obtenemos mayor entendimiento de cada acontecimiento.

Los conocimientos son la conexión que conduce de los descubrimientos e inventos del pasado a los del porvenir. El estudio nos faculta para aceptar el reto del mañana, donde existen mejores oportunidades de las que jamás hayamos conocido.

Con la inspiración de los éxitos pasados y la certeza de que éstos no son sino un comienzo en todos los campos del esfuerzo humano, el hombre continuará buscando llaves que abran nuevas puertas a la felicidad y el progreso humanos.”

Thomas J. Watson

**ÍNDICE**

---

INTRODUCCIÓN .....	1
Tamsulosina.....	1
Objetivo.....	2
MARCO TEÓRICO.....	3
Anatomía y función de la próstata .....	3
Hiperplasia Prostática Benigna .....	4
Síntomas del tracto urinario inferior .....	4
Estudio de Bioequivalencia para cápsulas de Tamsulosina .....	5
PROTOCOLO .....	8
1. Resumen .....	8
2. Introducción.....	9
2.1. Farmacocinética .....	9
2.1.1. Absorción.....	9
2.1.2. Distribución .....	9
2.1.3. Metabolismo .....	10
2.1.4. Eliminación .....	10
2.2. Farmacodinamia.....	10
2.3. Indicaciones Terapéuticas.....	11
2.4. Posología .....	11
2.5. Contraindicaciones.....	11

2.6. Interacciones medicamentosas .....	12
2.7. Reacciones Adversas .....	13
3. Instalaciones e investigadores .....	14
3.1. Patrocinador.....	14
3.2. Sitio de investigación clínica .....	15
3.3. Sitio de análisis de las muestras .....	15
4. Planteamiento del problema e hipótesis.....	16
4.1. Hipótesis .....	16
5. Objetivos .....	16
5.1. General.....	16
5.2. Específicos.....	17
5.3. Secundario.....	17
6. Clasificación de riesgo .....	17
7. Diseño del estudio.....	17
8. Medicamentos .....	18
8.1. Medicamento de referencia.....	18
8.2 Medicamento de prueba.....	19
9. Descripción de las variables.....	19
10. Selección de los voluntarios .....	19
10.1. Criterios de inclusión para los voluntarios .....	19
10.2. Criterios de exclusion para los voluntarios.....	20
10.3. Retiro de voluntarios del estudio .....	21
11. Evolución del estudio.....	21
12. Directorio para la notificación de eventos adversos .....	24

13. Formas de reporte de caso (CRF).....	24
14. Manejo de muestras.....	26
15. Consideraciones éticas .....	26
16. Análisis estadístico.....	28
16.1. Material y Método.....	28
16.2. Procedimientos.....	28
16.2.1. Tamaño de muestra.....	28
16.2.2. Aleatorización .....	31
16.2.3. Modelo estadístico .....	35
17. Método analítico .....	35
18. Recursos humanos y materiales .....	35
18.1. Recursos Humanos .....	35
18.2. Recursos Materiales .....	36
19. Logística.....	36
20. Manejo de eventos concurrentes .....	37
21. Confidencialidad, compensación y responsabilidad .....	37
22.1. Confidencialidad del voluntario:.....	37
22.2. Compensación: .....	38
22.3. Responsabilidad.....	38
22. Indicaciones generales a los voluntarios.....	39
23. Consentimiento informado.....	39
24. Cronograma .....	40
24.1. Cronograma de actividades por periodo.....	40
24.1.1. Primer periodo .....	40

24.1.2. Segundo periodo.....	42
24.2. Cronograma de toma de muestras de sangre .....	44
Anexo I .....	45
Formato de Reporte de Caso .....	45
Anexo II .....	49
Carta de consentimiento informado.....	49
Formato de consentimiento informado.....	56
CONCLUSIONES.....	59
REFERENCIAS.....	60

## INTRODUCCIÓN

---

### Tamsulosina

La Tamsulosina es un antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , con mayor afinidad por los receptores  $\alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1D}$  en comparación con los  $\alpha_{1B}$ .<sup>1</sup> Esta afinidad favorece al bloqueo de los receptores  $\alpha_{1A}$  de la próstata, los cuales participan en la contracción del músculo liso prostático, siendo esta la razón para que la Tamsulosina sea un tratamiento eficaz para la hiperplasia prostática benigna (HPB).<sup>2</sup>

La patente de la Tamsulosina ya venció, por lo que se puede comercializar en forma de medicamento genérico. Su seguridad y eficacia ya fue probada, entonces no es necesario invertir en estudios de innovación, pero se tiene que demostrar su intercambiabilidad con el medicamento de referencia.<sup>3,4</sup>

La COFEPRIS establece el tipo de prueba de intercambiabilidad que se requiere realizar para considerar un medicamento como genérico con base en diferentes criterios, los cuales incluyen: forma farmacéutica, margen terapéutico estrecho, grupo terapéutico, propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas del principio activo.<sup>5</sup>

En el *acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y señala el medicamento de referencia*, la COFEPRIS establece que los productos que contienen Tamsulosina requieren de un estudio de bioequivalencia para demostrar su intercambiabilidad y poder ser registrados como genéricos.<sup>6</sup>

### **Objetivo**

Diseñar un protocolo clínico de bioequivalencia para cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina, que cumpla con los requisitos regulatorios nacionales y se ajuste a los principios científicos y éticos aceptados nacional e internacionalmente.

---

**MARCO TEÓRICO**

---

**Anatomía y función de la próstata**

La próstata es una glándula sexual masculina del tamaño de una nuez de castilla. Se encuentra localizada en la pelvis, debajo del cuello vesical, detrás del pubis y delante del recto; la atraviesan la uretra prostática y los conductos eyaculatorios.<sup>7,8</sup>

(Véase figura 1)

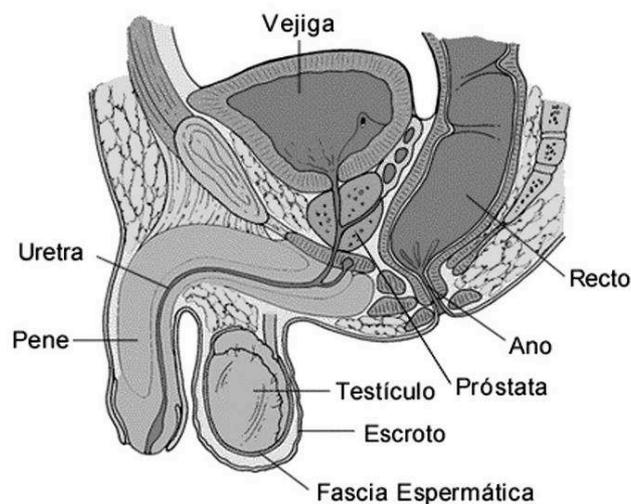


Figura 1. Corte sagital de los órganos reproductores masculinos<sup>8</sup>

Su función principal es producir el líquido prostático, que es una secreción que forma parte del semen y contiene sustancias que proporcionan nutrientes y un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides.<sup>9</sup> En el líquido prostático se encuentra el antígeno prostático específico, que tiene la función de licuar el semen.<sup>7</sup>

La próstata está conformada de diferentes zonas:<sup>8</sup>

- Zona central, es la que engloba los conductos eyaculatorios.
- Zona periférica, es en la que se desarrollan la mayoría de los cánceres.
- Zona transicional, es en la que se desarrolla la HPB.

### **Hiperplasia Prostática Benigna**

Uno de los principales procesos patológicos que afectan la próstata es la HPB<sup>10</sup>, la cual es causada por un crecimiento incontrolado de la próstata, que tiende a causar obstrucción urinaria y síntomas del tracto urinario inferior.<sup>11</sup>

La edad y la presencia de andrógenos son factores asociados con la HPB, pero la causa exacta aún es desconocida.<sup>12</sup>

### Síntomas del tracto urinario inferior

No existe relación directa entre el grado de obstrucción y la intensidad de los síntomas del tracto urinario inferior<sup>13</sup>, estos últimos se dividen en irritativos y obstructivos. La alteración del tono muscular del cuello de la vejiga y de la próstata, junto con disfunción del músculo detrusor del cuello vesical producen los síntomas irritativos, los cuales incluyen: <sup>8</sup>

- Polaquiuria
- Nicturia
- Urgencia miccional
- Incontinencia

El crecimiento adenomatoso de la próstata produce los síntomas obstructivos, los cuales incluyen: <sup>8</sup>

- Chorro miccional disminuido
- Dificultad para iniciar la micción
- Chorro intermitente
- Sensación de vaciado incompleto
- Goteo posmiccional
- Retención de orina (aguda o crónica)

### **Estudio de Bioequivalencia para cápsulas de Tamsulosina**

Un estudio de bioequivalencia demuestra si el principio activo del medicamento genérico y del medicamento de referencia tienen una biodisponibilidad similar, siendo así se pueden considerar intercambiables y aplicarse la evidencia de eficacia clínica del medicamento original al genérico.<sup>14</sup>

Es de suma importancia tener un buen diseño experimental y un control ético de la investigación con seres humanos, para eso existen bases legales, principios científicos y principios éticos que deben ser la base de cualquier estudio clínico.

Las bases legales y técnicas nacionales mínimas necesarias para desarrollar un estudio de bioequivalencia, son las siguientes:<sup>15</sup>

- Ley General de Salud.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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, o la normatividad de intercambiabilidad vigente aplicable.
- NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.
- Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos y señala al medicamento de referencia correspondiente, vigente.
- Relación de Medicamentos de Referencia, vigente.
- Disposiciones para los estudios de bioequivalencia (Intervalo de confianza), publicados por la COFEPRIS.
- Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud, publicados por la COFEPRIS.

Los principios científicos y éticos aceptados internacionalmente para desarrollar estudios clínicos son los siguientes:<sup>16</sup>

- El Código de Nuremberg
- La Declaración de Helsinki
- Las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédica que Involucra a Seres Humanos, del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Las Guías para la Buena Práctica Clínica, de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)

Con base en esta información se diseñó el protocolo clínico para un estudio de bioequivalencia de cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina.

Versión Final:  
Número de identificación:

Página \_\_ de \_\_

PROTOCOLO

**1. Resumen**

Título del estudio:	Estudio de bioequivalencia de cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina.
Objetivo:	Establecer la bioequivalencia entre el producto de prueba y el producto de referencia SECOTEX®, cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina.
Diseño del estudio:	Estudio con dosis única de 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina, dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, simple ciego, cruzado, aleatorizado, longitudinal y prospectivo.
Tamaño de muestra:	30 sujetos sanos.
Dosis y vía de administración:	0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina vía oral.
Método estadístico:	Análisis de varianza aplicado al logaritmo de los parámetros farmacocinéticos $C_{max}$ , $ABC_0-t$ y $ABC_0-\infty$ , por medio del paquete computacional <b>WinNonlin</b> .
Criterio de bioequivalencia:	Que cumpla con el intervalo de 80 a 125 % para el cociente de los promedios de las ABC y las $C_{max}$ entre ambos productos.

## 2. Introducción

### 2.1. Farmacocinética

#### 2.1.1. Absorción

La tamsulosina se absorbe en el intestino teniendo una biodisponibilidad prácticamente del 100% cuando se administra en condiciones de ayuno, disminuyendo este porcentaje con la ingesta de alimentos. Existe una gran variación en la concentración plasmática de los pacientes después de la dosis única como también después de la dosis múltiple, pero es posible favorecer la uniformidad de absorción tomando el medicamento después del primer alimento del día.<sup>17</sup>

#### 2.1.2. Distribución

La tamsulosina presenta una cinética lineal seguida de múltiples dosis, en sujetos sanos su volumen de distribución es de  $0.20 \pm 0.06$  L/Kg, su  $C_{max}$  es de  $16 \pm 5$  ng/mL en estado de ayuno disminuyendo en estado postprandial; y su  $T_{max}$  es de  $5.3 \pm 0.7$  h aumentando en estado postprandial.<sup>18,19</sup>

Versión Final:  
Número de identificación:

Página \_\_ de \_\_

### 2.1.3. Metabolismo

La tamsulosina presenta una unión a proteínas plasmáticas del 98 - 100%.<sup>20</sup> Se metaboliza por medio del citocromo P450 principalmente por la CYP3A4 y la CYP2D6<sup>21</sup>, sus metabolitos M1, M2, M3, M4 y AM1 tienen menor actividad que la Tamsulosina.<sup>22</sup>

### 2.1.4. Eliminación

La excreción urinaria de la tamsulosina inalterada es del 8.7 % de la dosis administrada, su vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de 14 a 15 horas y su depuración es de  $0.62 \pm 0.31 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ .<sup>19,23</sup>

## 2.2. **Farmacodinamia**

La tamsulosina es una benzenosulfonamida indicada para tratar los síntomas funcionales de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB). Es un antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , presenta afinidad en particular a los subtipos  $\alpha_{1A}$  y  $\alpha_{1C}$  en comparación al  $\alpha_{1B}$ , por esta razón se favorece el bloqueo de los receptores  $\alpha_{1A}$  en la próstata, los cuales son los encargados de producir la contracción del músculo liso tanto de la próstata como de la uretra, el bloqueo de estos receptores da como resultado la disminución de la tensión,

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

aumentando el flujo urinario máximo y aliviando la obstrucción. Se mejora el complejo de síntomas irritativos y obstructivos.<sup>24</sup>

### **2.3. Indicaciones Terapéuticas**

La Tamsulosina está indicada para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.<sup>25</sup>

### **2.4. Posología**

Ingerir una cápsula de tamsulosina 0.4mg con 250 mL de agua después del desayuno o la comida, es importante que se realice de pie o sentado. La cápsula se debe de ingerir completa, no debe ser masticada.<sup>25</sup>

### **2.5. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina, antecedentes de hipotensión ortostática o insuficiencia hepática severa.<sup>25,26</sup>

## **2.6. Interacciones medicamentosas**

No se han detectado interacciones en la administración simultánea de tamsulosina con nifedipino, enalapril, atenolol, ketoconazol, parotexina, teofilina, acenocumarol, dapoxetina o warfarina; la administración concomitante con cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de tamsulosina, en este caso no se necesita ajustar la posología ya que los niveles se mantienen dentro de los límites requeridos.<sup>21,27-30</sup>

No se han descrito interacciones a nivel de metabolismo hepático en estudios in vitro con fracciones microsomales representativas del sistema enzimático que metaboliza el fármaco vinculado a citocromo P-450 que afectan a la amitriptilina, finasterida, glibenclamida y salbutamol, sin embargo, datos relativos a las interacciones entre tamsulosina y diclofenaco o warfarina no son concluyentes. En estudios in vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no se ve prolongada por amitriptilina, diclofenaco, glibenclamida, simvastatina, warfarina, diazepam, propranolol, triclormetiazida y clormadinona. Además, la tamsulosina no alteró la unión a proteínas de cualquiera de estos fármacos.<sup>30</sup>

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Se esperan interacciones entre tamsulosina y otros antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1, y aunque aún no se han determinado qué interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden existir, por lo tanto no se deben de administrar de manera simultánea.<sup>23,30</sup>

No es recomendable administrar la tamsulosina simultáneamente con medicamentos antihipertensivos.<sup>23</sup>

## **2.7. Reacciones Adversas**

Durante la administración de tamsulosina se han descrito diversas reacciones secundarias como<sup>23,31</sup>:

- alteraciones de la eyaculación
- astenia
- mareo
- cefalea
- palpitaciones
- hipotensión ortostática
- depresión
- reacciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y constipación

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

- reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, prurito, y urticaria
- sequedad en la boca

También puede causar una alteración en la pupila conocida como síndrome del iris flácido durante las cirugías de cataratas.<sup>32</sup>

### **3. Instalaciones e investigadores**

#### **3.1. Patrocinador**

- Nombre del patrocinador
- Domicilio del patrocinador
- Nombre del monitor del patrocinador

Firma:

Fecha:

- Nombre del responsable del aseguramiento de la calidad

Firma:

Fecha:

- Nombre del coordinador de bioestadística

Firma:

Fecha:

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

### **3.2. Sitio de investigación clínica**

- Nombre del sitio de investigación clínica
- Domicilio del sitio de investigación clínica
- Nombre del investigador

Firma:

Fecha:

- Nombre del responsable sanitario del sitio de investigación clínica

Firma:

Fecha:

### **3.3. Sitio de análisis de las muestras**

- Nombre del sitio de investigación clínica
- Domicilio del sitio de investigación clínica
- Nombre del responsable sanitario de la unidad analítica

Firma:

Fecha:

- Nombre del responsable del análisis químico

Firma:

Fecha:

#### 4. Planteamiento del problema e hipótesis

El propósito de este estudio es obtener las concentraciones plasmáticas de tamsulosina en los sujetos en diferentes tiempos, para determinar los parámetros farmacocinéticos ( $ABC$  y  $C_{max}$ ) del producto de referencia y del de prueba, y así poder demostrar si existe bioequivalencia entre el producto de prueba y el producto de referencia.

##### 4.1. Hipótesis

$H_0$ : El producto de prueba y SECOTEX® no son bioequivalentes.

$H_1$ : El producto de prueba y SECOTEX® son bioequivalentes.

#### 5. Objetivos

##### 5.1. General

Establecer la bioequivalencia entre el producto de prueba y el producto de referencia SECOTEX®, cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina.

### 5.2. Específicos

Determinar  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$  tanto del producto de referencia (SECOTEX®) como del producto de prueba.

Comparar  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$  de ambos productos por medio de un método estadístico.

### 5.3. Secundario

Reportar las reacciones adversas que se presenten con el producto de referencia (SECOTEX®) y con el producto de prueba.

## 6. Clasificación de riesgo

Este estudio se considera como una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción II.<sup>33</sup>

## 7. Diseño del estudio

Se realizará un estudio con una dosis única de 0.4 mg de clorhidrato de tamsulosina, dos tratamientos (prueba y referencia), dos periodos, dos secuencias, simple ciego, cruzado, aleatorizado, longitudinal y prospectivo, con un periodo de lavado de siete días entre las dos fases del estudio.

Versión Final:  
Número de identificación:

Página \_\_ de \_\_

En la tabla 1 se representa el diseño del estudio.

Tabla 1.

Secuencia	Periodo 1	Lavado	Periodo 2
1	A		B
2	B		A

\* A – medicamento de referencia.  
B – medicamento de prueba.

El número de voluntarios es de 30 sujetos (el cálculo se presenta en la sección 16.2.1) y los grupos de tratamiento se balancean teniendo igual número de sujetos, los cuales se aleatorizarán a las secuencias de los medicamentos. Si la variación en los resultados entre sujetos es muy alta debido a que este medicamento es altamente metabolizado por medio de la CYP3A4 y la CYP2D6, se tendrá que hacer un add on de 15 voluntarios que es la mitad del tamaño de la muestra original.<sup>15</sup> Los medicamentos de prueba y de referencia necesitan estar cegados a través de un código de identificación.

## 8. Medicamentos

**8.1. Medicamento de referencia:** SECOTEX®, cápsulas de liberación prolongada conteniendo 0,4 mg de clorhidrato de tamsulosina como ingrediente activo. Boehringer Ingelheim.<sup>3</sup>

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

**8.2 Medicamento de prueba:** cápsulas de liberación prolongada conteniendo 0,4 mg de clorhidrato de tamsulosina como ingrediente activo. Nombre del patrocinador.

## **9. Descripción de las variables**

- $C_{max}$  – concentración plasmática máxima<sup>34</sup>
- $ABC_{0-t}$  – área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t.<sup>34</sup>
- $ABC_{0-\infty}$  – área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada al infinito.<sup>34</sup>
- $T_{1/2}$  – Vida media de eliminación.<sup>34</sup>

## **10. Selección de los voluntarios**

### **10.1. Criterios de inclusión para los voluntarios<sup>34</sup>**

- Hombres entre 18 y 45 años, porque la HPB únicamente se presenta en hombres y generalmente mayores a 45 años.
- Historia clínica normal.
- Peso de  $\pm 10\%$  del ideal.
- Resultados de exámenes de laboratorio clínico dentro de valores normales, de los siguientes estudios:
- Examen general de orina.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

- Química sanguínea de cuatro elementos.
- Biometría hemática completa.
- Transaminasas hepáticas.
- Radiografía de tórax normal.
- Electrocardiograma normal.
- Serología negativa para hepatitis B, hepatitis C y VIH.
- Niveles de antígeno prostático específico normales.
- Ultrasonido de próstata normal.

#### **10.2. Criterios de exclusion para los voluntarios<sup>34</sup>**

- Hipersensibilidad a la tamsulosina.
- Cualquier enfermedad durante un mes previo a que comience el estudio.
- Hipotensión arterial.
- Antecedentes de drogadicción, abuso al alcohol, café, tabaco o bebidas alcohólicas.
- Estar o haber estado durante 72 horas previas al estudio bajo la administración de medicamentos.

### 10.3. Retiro de voluntarios del estudio<sup>34</sup>

- Falta de dos o más muestras que correspondan a la fase de absorción o alrededor de las correspondientes  $C_{max}$ .
- Hipotensión ortostática.
- Pre síncope, síncope o shock.
- Reacción adversa al medicamento.
- Ingerir bebidas alcohólicas o drogas de las conocidas que alteren el estudio, 72 horas antes de la segunda fase del estudio.

## 11. Evolución del estudio

El estudio de bioequivalencia se llevará a cabo en una unidad clínica con hombres voluntarios sanos, porque el medicamento está indicado para la HPB que únicamente se presenta en hombres. El comité de ética evaluará, revisará y aprobará el protocolo y todos los documentos esenciales del estudio con el fin de proteger los derechos, seguridad y bienestar de los voluntarios.<sup>33</sup> El comité debe de contar con registro ante la COFEPRIS y haber sido evaluado por la Comisión Nacional de Bioética.<sup>16</sup> Una vez aprobado el estudio y los documentos esenciales por el comité, se someterán ante la COFEPRIS y ya aprobados se comenzará a reclutar sujetos para el estudio.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Para que los sujetos puedan ingresar al estudio es necesario que el Investigador Principal les proporcione toda la información del estudio (Carta de consentimiento informado) y aclare todas sus dudas al respecto, para que los sujetos puedan realizar su consentimiento de forma escrita (Formato de consentimiento informado)<sup>33</sup>. Una vez que los voluntarios hayan ingresado al estudio se les proporcionará una tarjeta de identificación y la información de contacto del investigador principal y del sitio para reportar cualquier emergencia que se llegara a presentar.<sup>16</sup>

Se determinará el estado de salud de los voluntarios mediante historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio, radiografía de tórax y electrocardiograma.

Los medicamentos de prueba y referencia tienen que llegar a la unidad clínica antes del primer día del estudio, y deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio.<sup>34</sup>

Los voluntarios ingresarán el día 1 a las 6:00 pm y se les realizará una prueba de abuso de fármacos en orina, en caso de ser positiva el voluntario se retirará del estudio. Los voluntarios permanecerán internados 37 horas, y deberán regresar el día 4 a las 7:00 am y a las 7:00 pm a la unidad clínica para tomas de muestra de sangre.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Ya que estén ingresados los voluntarios, se les revisarán los signos vitales y su estado de salud.

Los sujetos serán aleatorizados en dos grupos, y cada grupo recibirá el medicamento que le corresponde de acuerdo al diseño presentado en la tabla 1, ya sea el de referencia (SECOTEX®) o el de prueba.

Se hará un registro de todos los signos vitales previo a la administración del medicamento, y posterior en diferentes horas siguiendo el cronograma. La administración del medicamento es considerado el tiempo cero. El volumen de las muestras será de 6 mL, y estas serán tomadas según el cronograma. Todas las muestras, que en total serán 840, se centrifugarán a 4000 rpm durante 5 minutos para separar el plasma, y se guardarán a -80°C hasta su análisis.

La hora exacta de la toma de muestra se registra en la Forma de Reporte de Caso (CRF). Los voluntarios deben de reportar cualquier evento adverso que presenten, estos deben de ser evaluados y reportados por el Investigador Principal en el CRF.<sup>35</sup>

El periodo dos comenzará el día 8 y se realizará lo mismo que en el periodo uno pero con la administración del medicamento que le corresponde de acuerdo al diseño, tabla 1.

Por seguridad de los pacientes se les realizará una revisión el día que concluya el estudio.

## **12. Directorio para la notificación de eventos adversos**

Se le deben de proporcionar al sujeto un directorio para que en caso de presentar un evento adverso lo pueda reportar, el directorio debe contener como mínimo los siguientes números telefónicos y las direcciones: <sup>16</sup>

- De la unidad farmacológica
- Del investigador principal
- De los sub investigadores

## **13. Formas de reporte de caso (CRF)**

En este estudio el CRF consta de dos formatos (Véase Anexo I). En el primer formato el investigador principal tiene que reportar:

- La fecha y el número de visita.
- El número de identificación, la edad, el peso, la altura y el índice de masa corporal del sujeto.
- El periodo en el que se encuentra el estudio.
- El grupo al que pertenece el sujeto.
- La hora exacta a la que se está tomando la muestra de sangre y los signos vitales, los signos vitales y alguna observación que se requiera hacer.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

El segundo formato lo llenará el investigador principal únicamente cuando se presenten eventos adversos, en este formato se tiene que documentar:

- La fecha.
- El número de identificación, la edad, el peso, la altura y el índice de masa corporal del sujeto.
- El periodo en el que se encuentra el estudio.
- El grupo al que pertenece el sujeto.
- El evento adverso que se está presentando, la fecha en la que el evento inició, la hora en la que el evento inició, la hora en la que el evento terminó, la intensidad del evento, el grado de relación que puede tener el evento con la administración del medicamento y alguna observación que se requiera hacer.

Todos los eventos adversos que presenten los voluntarios después de la firma del consentimiento informado, se tienen que reportar aunque hayan ocurrido antes de la administración del medicamento.

#### 14. Manejo de muestras

Mediante un catéter en el brazo se obtendrán las muestras, cada una será de 6 mL; una vez obtenidas se centrifugarán a 4000 rpm durante 5 minutos. El plasma se colocará en criotubos de 2 mL, por cada muestra debe de haber dos criotubos uno para realizar el análisis y otro para resguardo. Las muestras se mantendrán en un congelador a -80°C tanto en la unidad clínica como en la unidad analítica. Las concentraciones plasmáticas de clorhidrato de tamsulosina se obtendrán mediante una cromatografía de líquidos acoplada a una espectrometría de masas (LC-MS/MS).<sup>36</sup>

El total de sangre obtenida de cada sujeto no puede exceder los 450 mL en dos meses, este estudio está planeado para extraer un total de 168 mL de sangre por sujeto.<sup>33</sup> Los tiempos de muestreo se muestran en la Tabla 6.

#### 15. Consideraciones éticas

El estudio se llevará a cabo de acuerdo a:

- Ley General de Salud, Título Quinto, Capítulo Único.<sup>37</sup>
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.<sup>33</sup>
- La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.<sup>34</sup>
- Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud.<sup>16</sup>

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

- Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1).<sup>35</sup>
- Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A.<sup>38</sup>

Un comité de ética salvaguardará los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos que ingresen al estudio.<sup>35</sup> Para ello evaluará y dictaminará el protocolo, actuando en interés de los sujetos en la investigación, tomando en consideración la regulación nacional e internacional en materia de ética en la investigación.<sup>16</sup>

Un comité de ética siempre tiene que estar conformado de.<sup>34,35</sup>

- Por lo menos 5 integrantes, y de preferencia número impar con el propósito de desigualar las votaciones.
- Por integrantes de ambos géneros.
- Por lo menos uno de los integrantes no debe pertenecer a la comunidad científica.
- Por lo menos uno de los integrantes no debe pertenecer a la institución en la que se realizará el estudio.
- Los integrantes no deben de tener conflicto de intereses, y de ser así el participante abstendrá su voto y relazará una carta de no voto la cual estará firmada por otro de los integrantes del comité.

## 16. Análisis estadístico

### 16.1. Material y Método.

Material: paquete computacional WinNonlin.

Método: análisis de varianza con un intervalo de confianza del 90%, este método se aplica al logaritmo de los parámetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$ , se considerará la suma de cuadrados tipo I si el estudio termina balanceado y la suma de cuadrados tipo III si no es así. Se evaluará el efecto no significativo de la secuencia y del periodo, se determina que no existe efecto de la secuencia y del periodo, si el valor de la probabilidad (F) obtenido es mayor 0.05.<sup>34</sup>

### 16.2. Procedimientos.

#### 16.2.1. Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se debe de obtener por medio de un método estadístico que genere un indicador confiable de los parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$ ) y su variación.

El tamaño de la muestra para el diseño de este estudio debe de satisfacer el requerimiento en relación con una diferencia por detectar de un  $\pm 20\%$  respecto a la media del producto de referencia,

**Versión Final:  
Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

asociado a un error tipo I ( $\alpha$ ) de 0.05, y una potencia mínima ( $1-\beta$ ) de 0.8, es decir un error tipo II ( $\beta$ ) de 0.2.<sup>34</sup>

Cálculo:<sup>39,40</sup>

$$\alpha = 0.05$$

Error tipo I

$$\beta = 0.20$$

Error tipo II

$$\text{LnV} = \text{Ln}(1.25) = 0.223$$

Logaritmo natural del límite del intervalo de bioequivalencia \*

$$\text{LnD} = \text{Ln}(1) = 0$$

Logaritmo del cociente esperado de los promedios de ABC y  $C_{\text{max}}$  de los productos (Prueba/Referencia=1)

$$t(\alpha, 2n-2) = t(0.05, \infty) = 1.645$$

$$t(\beta/2, 2n-2) = t(0.1, \infty) = 1.280$$

Valores percentiles ( $t_p$ ) para la distribución t de Student con  $\infty$  grados de libertad

$$\text{RSD} = 0.300^{**}$$

Desviación estándar relativa de los valores del ABC, obtenida de un estudio previo o un estudio piloto.

\* Cuando se utilizan datos transformados logarítmicamente para el análisis de ABC y  $C_{\text{max}}$  como criterio de equivalencia, se requiere utilizar un intervalo de 0.8 a 1.25 para el cociente de los promedios.<sup>34</sup>

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

\*\* Se eligió una RSD de 0.300 para el producto de referencia como ejemplo, ya que no existen estudios de biodisponibilidad previos que proporcionen el valor real; en caso de realizar un protocolo clínico para evaluar la bioequivalencia de cápsulas de tamsulosina de 0.4mg es necesario realizar un estudio piloto previo que nos proporcione este valor.

$$n \geq [t(\alpha, 2n-2) + t(\beta, 2n-2)]^2 [RSD / (\ln V - |\ln D|)]^2$$

$$N = 2n$$

$$n \geq [(1.645) + (1.280)]^2 [0.300 / (0.223 - |0|)]^2$$

$$n \geq 14.183$$

$$N = 2(14.183)$$

$$N = 28.367 \approx 28$$

El número de sujetos que se utilizará en este estudio es de 30, con el propósito de que la muestra siga siendo suficiente en caso de que uno o dos sujetos no terminen el estudio.

### 16.2.2. Aleatorización

La asignación de voluntarios a cada grupo del estudio, se deberá de hacer de acuerdo a una tabla de números aleatorios<sup>34</sup> por medio de un proceso de aleatorización, con el propósito de evitar sesgos y poder comparar mejor los resultados del estudio.

El proceso de aleatorización se llevará a cabo de acuerdo al proceso presentado a continuación:<sup>41</sup>

1. Se establecen claves para los tratamientos:

La clave para el producto de referencia será: A.

La clave para el producto de prueba será: B.

2. Seleccionar 1 clave de la Tabla 2, por medio de un proceso aleatorio.
3. Seleccionar un bloque de 6 números de la tabla de números aleatorios (Tabla 3), por medio de un proceso aleatorio. El primer número pertenecerá a la primera clave, el segundo número a la segunda clave y así sucesivamente.
4. Ordenar de manera ascendente los números junto con sus claves.
5. La secuencia de claves que resulta será la asignación final para los sujetos.

**Versión Final:  
Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

6. Realizar este procedimiento 5 veces para aleatorizar a los 30 sujetos.

Tabla 2.

AAABBB	ABABAB	BAAABB	BABBAA
AABABB	ABABBA	BAABAB	BBAAAB
AABBAB	ABBAAB	BAABBA	BBAABA
AABBBA	ABBABA	BABAAB	BBABAA
ABAABB	ABBBAA	BABABA	BBBAAA

Tabla 3.

51772	74640	42331	29044	46621	62898	93582	04186	19640	87056
24033	23491	83587	06568	21960	21387	76105	10863	97453	90581
45939	60173	52078	25424	11645	55870	56974	37428	93507	94271
30586	02133	75797	45406	31041	86707	12973	17169	88116	42187
03585	79353	81938	82322	96799	85659	36081	50884	14070	74950
64937	03355	95863	20790	65304	55189	00745	65253	11822	15804
15630	64759	51135	98527	62586	41889	25439	88036	24034	67283
09448	56301	57683	30277	94623	85418	68829	06652	41982	49159
21631	91157	77331	60710	52290	16835	48653	71590	16159	14676
91097	17480	29414	06829	87843	28196	27279	47152	35683	47280

Tabla 4a.

Orden de la asignación en el bloque	Asignación inicial	Números pseudo-aleatorios	Números pseudo-aleatorios ordenado de manera ascendente	Asignación final de los sujetos 1-6
1	B	88036	6652	A
2	A	6652	19640	B
3	A	71590	47152	B
4	B	47152	71590	A
5	B	19640	88036	B
6	A	97453	97453	A

**Versión Final:  
Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Tabla 4b.

Orden de la asignación en el bloque	Asignación inicial	Números pseudo-aleatorios	Números pseudo-aleatorios ordenado de manera ascendente	Asignación final de los sujetos 7-12
1	A	3585	3585	A
2	A	64937	9448	A
3	B	15630	15630	B
4	A	9448	21631	B
5	B	21631	64937	A
6	B	91097	91097	B

Tabla 4c.

Orden de la asignación en el bloque	Asignación inicial	Números pseudo-aleatorios	Números pseudo-aleatorios ordenado de manera ascendente	Asignación final de los sujetos 13-18
1	A	4186	4186	A
2	B	10863	10863	B
3	B	37428	17169	A
4	A	17169	37428	B
5	B	50884	50884	B
6	A	65253	65253	A

Tabla 4d.

Orden de la asignación en el bloque	Asignación inicial	Números pseudo-aleatorios	Números pseudo-aleatorios ordenado de manera ascendente	Asignación final de los sujetos 19-24
1	B	74640	2133	A
2	A	23491	3355	A
3	B	60173	23491	A
4	A	2133	60173	B
5	B	79353	74640	B
6	A	3355	79353	B

**Versión Final:  
Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Tabla 4e.

Orden de la asignación en el bloque	Asignación inicial	Números pseudo-aleatorios	Números pseudo-aleatorios ordenado de manera ascendente	Asignación final de los sujetos 25-30
1	A	62898	21387	B
2	B	21387	55189	B
3	B	55870	55870	B
4	A	86707	62898	A
5	A	85659	85659	A
6	B	55189	86707	A

Tabla 5.

Sujeto	Producto	Sujeto	Producto	Sujeto	Producto
1	A	11	A	21	A
2	B	12	B	22	B
3	B	13	A	23	B
4	A	14	B	24	B
5	B	15	A	25	B
6	A	16	B	26	B
7	A	17	B	27	B
8	A	18	A	28	A
9	B	19	A	29	A
10	B	20	A	30	A

### 16.2.3. Modelo estadístico

Se utilizará un modelo estadístico lineal general que represente el diseño del estudio para el análisis de los datos de las variables farmacocinéticas, el modelo adecuado para el diseño de este estudio considera de manera aditiva la secuencia, el periodo y el tratamiento como factores de variación. Se determinará que no existe efecto significativo, si el valor de la probabilidad es mayor a 0.05 y el de la potencia a 0.8.<sup>34,40</sup>

## 17. Método analítico

Se empleará un método analítico por LC-MS/MS, previamente validado. El método se debe validar siguiendo los criterios de aceptación establecidos en la NOM-177-SSA1-1998.

## 18. Recursos humanos y materiales

### 18.1. Recursos Humanos:

- Jefe de la unidad clínica.
- Médicos.
- Personal de enfermería.
- Responsable de Aseguramiento de la Calidad.
- Personal Administrativo de la unidad clínica.

**18.2. Recursos Materiales:**

- Camas.
- Centrífugas.
- Congeladores de -80°C.
- Material o equipo de uso hospitalario.
- Cualquier otro material presente en la unidad clínica.

**19. Logística**

Se someterán el protocolo y los documentos esenciales al comité de ética, cuando hayan sido aprobados por el comité de ética se someterán a la COFEPRIS. Cuando los documentos hayan sido aprobados por la COFEPRIS, se comenzarán a realizar valoraciones médicas para reclutar sujetos sanos; al terminar el reclutamiento, comenzará el estudio. Todos los eventos adversos se reportarán al patrocinador, estén o no estén relacionados con el medicamento. A COFEPRIS únicamente se le reportarán los eventos adversos serios, esto se realizará de la siguiente manera:<sup>38</sup>

- Eventos adversos serios inesperados fatales o potencialmente mortales en un máximo de 7 días calendario.
- Todos los demás eventos adversos serios en un máximo de 15 días calendario.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

El cierre del estudio se notificará al comité de ética y cuando se tenga la respuesta de enterado del comité, se notificará a COFEPRIS.

## **20. Manejo de eventos concurrentes (Administrativos y Médicos)**

- Abandono del estudio: debe de documentarse la causa del abandono, en caso de haber sido por evento adverso se le dará seguimiento al sujeto.
- Desviaciones al protocolo: deben de justificarse<sup>34</sup>, y en caso necesario se reportarán al patrocinador.
- Emergencias: es necesario tener carro rojo para atender cualquier emergencia de inmediato.

## **21. Confidencialidad, compensación y responsabilidad**

### **22.1. Confidencialidad del voluntario:**

La información personal del voluntario y la información generada durante el estudio es totalmente confidencial<sup>16,34</sup> y únicamente tendrá acceso a ella personal autorizado que previamente haya firmado un acuerdo de confidencialidad.<sup>35</sup> Para asegurar la confidencialidad del sujeto se asignará un número único de identificación, y con este número se manejará todo lo relacionado al sujeto.

### **22.2. Compensación:**

- Los voluntarios recibirán una compensación económica por la participación en el estudio.
- El patrocinador cubrirá todos los gastos relacionados con los daños que puedan ser causados al voluntario como consecuencia de participar en este estudio, siempre y cuando el voluntario no haya hecho nada que contribuya o provoque a dicho daño. No cubrirá ninguna condición médica que no tenga relación con el estudio.<sup>33</sup>

### **22.3. Responsabilidad:**

El voluntario después de haber firmado el consentimiento informado es responsable de:

- Cumplir con las actividades presentes en el cronograma.
- No realizar ninguna de las actividades que ameriten el retiro del estudio mencionadas en la sección 10.3.
- Reportar cualquier evento adverso que presente.

**22. Indicaciones generales a los voluntarios**

Los voluntarios deben de:

- Presentarse a la Unidad Clínica el día que se indique a las 6:00 pm.
- Permanecer en la Unidad Clínica por 37 horas y regresar al día siguiente a las 7:00 am y a las 7:00 pm para toma de muestra.
- Permitir que se les realice una prueba de detección para drogas de abuso al momento de ingresar a la Unidad Clínica.

Los voluntarios no deben de:

- Ingerir alcohol, ingerir cualquier alimento o bebida que contenga cafeína, ingerir jugo de toronja, fumar o utilizar fármacos 72 horas previas al estudio.
- Recibir visitas.

**23. Consentimiento informado**

Antes de realizar cualquier actividad del estudio es necesario que el investigador principal o una persona delegada explique toda la información necesaria para participar en el estudio al sujeto y conteste todas sus dudas.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Si el sujeto quiere participar en el estudio deberá firmar y fechar el consentimiento informado (Véase Anexo II), de igual manera lo deben de hacer tanto el investigador principal como dos testigos que no tengan relación con el estudio; el sujeto recibirá una copia de la carta de consentimiento informado. La decisión de participar en el estudio debe ser completamente voluntaria.<sup>33-35,37</sup>

## **24. Cronograma**

### **24.1. Cronograma de actividades por periodo**

#### 24.1.1. Primer periodo

- ✓ Día 1
  - Se internan a los pacientes a las 6:00 pm.
  - 9:00 pm cena que contenga 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas.
  
- ✓ Día 2
  - 6:30 am instalación de catéter.
  - 7:00 am administración de tamsulosina con 250 mL de agua.
  - Toma de muestras y signos vitales conforme al cronograma.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

- 11:00 am desayuno que contenga 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas, mantener ayuno previo al desayuno.
- 4:00 pm comida que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.
- 9:00 pm cena que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.

✓ Día 3

- 7:00 am toma de muestra, toma de signos vitales y desayuno que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.
- 7:30 am egreso de la unidad clínica.

✓ Día 4

- 7:00 am toma de muestra, toma de signos vitales y desayuno que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

- 7:00 pm toma de muestra, toma de signos vitales y cena que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.

#### 24.1.2. Segundo periodo

##### ✓ Día 8

- Se internan a los pacientes a las 6:00 pm.
- 9:00 pm cena que contenga 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas.

##### ✓ Día 9

- 6:30 am instalación de catéter.
- 7:00 am administración de tamsulosina con 250 mL de agua.
- Toma de muestras y signos vitales conforme al cronograma.
- 11:00 am desayuno que contenga 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas., mantener ayuno previo al desayuno.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

- 4:00 pm comida que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.
- 9:00 pm cena que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.
  
- ✓ Día 10
  - 7:00 am toma de muestra, toma de signos vitales y desayuno que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.
  - 7:30 am egreso de la unidad clínica.
  
- ✓ Día 11
  - 7:00 am toma de muestra, toma de signos vitales y desayuno que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.
  - 7:00 pm toma de muestra, toma de signos vitales y cena que contenga 100 calorías de proteínas, 200 calorías de carbohidratos y 400 calorías de grasas.

**24.2. Cronograma de toma de muestras de sangre**

Tabla 6.

Tiempo	Hora	Toma de muestra de sangre	Toma de signos vitales
0	7:00	Administración del medicamento	X
1	8:00	X	
2	9:00	X	
3	10:00	X	
4	11:00	X	
4.5	11:30	X	
5	12:00	X	
5.5	12:30	X	
6	13:00	X	
8	15:00	X	
10	17:00	X	
12	19:00	X	X
24	7:00	X	X
48	7:00	X	X
60	19:00	X	X

**Anexo I**

**Formato de Reporte de Caso**

“Estudio de Biequivalencia de cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina.”

Formato para las Visitas 1 y 3

Visita número:

Fecha:

Número de identificación:	Edad:	Peso:	Altura:	IMC:	Periodo:	Grupo:
Hora programada	Hora de toma de muestra de sangre	Hora de toma de signos vitales	Presión Arterial	Frecuencia Cardíaca	Temperatura	Observaciones
7:00						
8:00						
9:00						
10:00						
11:00						

Versión Final:  
Número de identificación:

Página\_\_de\_\_

12:00						
13:00						
14:00						
15:00						
16:00						
17:00						
18:00						
19:00						
7:00						

\* En el campo para la hora de toma de muestra de sangre a las 7:00 se coloca la hora de la administración del medicamento.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página\_\_de\_\_**

**Formato de Reporte de Caso**

*“Estudio de Biequivalencia de cápsulas que conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina.”*

Formato para las Visitas 2 y 4

Visita número:

Fecha:

Número de identificación:	Edad:	Peso:	Altura:	IMC:	Periodo:	Grupo:
Hora programada	Hora de toma de muestra de sangre	Hora de toma de signos vitales	Presión Arterial	Frecuencia Cardíaca	Temperatura	Observaciones
7:00						
19:00						

Versión Final:  
Número de identificación:

Página\_\_de\_\_

**Formato de Reporte de Caso**

“Estudio de Biequivalencia de cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina.”

Eventos adversos

Visita número:

Fecha:

Número de identificación:	Edad:	Peso:	Altura:	IMC:	Periodo:	Grupo:
Evento adverso	Fecha en que inició	Hora en que inició	Hora en que terminó	Intensidad	Existe relación con el medicamento	Observaciones

Versión Final:  
Número de identificación:

Página \_\_ de \_\_

**Anexo II**

*“Estudio de Biequivalencia de cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato  
de Tamsulosina.”*

**Carta de consentimiento informado**

**Unidad Clínica**

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

**Patrocinador**

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

### **Propósito del estudio.**

El propósito de este estudio es realizar la comparación entre dos productos, que son cápsulas conteniendo 0.4 mg de Clorhidrato de Tamsulosina. Durante este estudio se obtendrá el tiempo que tarda el medicamento en llegar a la sangre, la concentración que alcanza y el tiempo que tarda en salir del cuerpo; estos resultados se compararán entre productos y entre sujetos. Para que esto se pueda llevar a cabo es necesario tomar muestras de sangre durante un tiempo establecido, en este caso se tomarán 11 muestras durante 12 horas, y otras 3 muestras a las 24 horas, 48 horas y 60 horas después de la administración del medicamento; este procedimiento se repetirá a los 7 días de la administración del primer producto pero con el otro producto.

### **Procedimiento.**

Los voluntarios únicamente serán del género masculino entre 18 y 45 años de edad. Tienen que ser sanos por lo que se determinará su estado de salud mediante historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio, radiografía de tórax, electrocardiograma y ultrasonido de próstata.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Las pruebas de laboratorio constarán de examen general de orina, química sanguínea de cuatro elementos, biometría hemática completa, transaminasas hepáticas, hepatitis B, hepatitis C, VIH y antígeno prostático específico; para lo cual se le tomarán muestras de sangre y orina.

Visita 1:

Ingresará el día 1 a las 6:00 pm y se le realizará una prueba de drogas de abuso en orina, en caso de ser positiva usted será retirado del estudio. Si es ingresado permanecerá internado durante 37 horas, y lo primero que se hará en a la Unidad Clínica es revisar sus signos vitales y su estado de salud (examen físico, pruebas de laboratorio, radiografía de tórax y electrocardiograma).

Todos los sujetos serán aleatorizados en dos grupos, el grupo 1 recibirá el producto A y el grupo 2 recibirá el B.

Se llevará un registro de sus signos vitales previo a la administración del medicamento, y durante diferentes horas posterior a la administración según el cronograma. La administración del medicamento es considerado el tiempo cero. El volumen de las muestras será de 6 mL, y estas serán tomadas según el cronograma. El total de sangre que se tomará durante esta visita es de 84 mL. Egresará de la Unidad Clínica el día 3 a las 7:30 am.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Visita 2:

El día 4 se presentará en la Unidad Clínica a las 7:00 am y a las 7:00 pm para tomas de muestra de sangre. El total de sangre que se tomará durante esta visita es de 12 mL.

Visita 3:

Ingresará el día 8 a las 6:00 pm y se le realizará una prueba de drogas de abuso en orina, en caso de ser positiva usted será retirado del estudio. Si es ingresado permanecerá internado durante 37 horas, y lo primero que se hará en a la Unidad Clínica es revisar sus signos vitales y su estado de salud.

El grupo 1 recibirá el producto B y el grupo 2 recibirá el producto A.

Se llevará un registro de sus signos vitales previo a la administración del medicamento, y durante diferentes horas posterior a la administración según el cronograma. Las tomas de muestra de sangre serán se realizarán según el cronograma. El total de sangre que se tomará durante esta visita es de 84 mL. Egresará de la Unidad Clínica el día 10 a las 7:30 am.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Visita 4:

El día 11 se presentará en la Unidad Clínica a las 7:00 am y a las 7:00 pm para tomas de muestra de sangre. El total de sangre que se tomará durante esta visita es de 12 mL.

**Posibles molestias o riesgos**

La toma de muestra de sangre puede provocar molestias, estas son mínimas y constan de dolor y/o hematoma. La radiografía de tórax, el electrocardiograma y el ultrasonido de próstata no causan molestias y tampoco presentan un riesgo significativo para la salud.

Si usted presenta una complicación como consecuencia a participar en el estudio recibirá tratamiento necesario y seguimiento.

A pesar que es un estudio de toma única, la administración de un medicamento siempre puede ocasionar la aparición de eventos adversos.

La aparición de eventos adversos puede tener o no tener relación con la administración del medicamento.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Los eventos adversos que se pueden presentar con la administración de tamsulosina son: alteraciones de la eyaculación, astenia (sensación generalizada de cansancio debilidad), mareo, dolor de cabeza, palpitaciones, hipotensión ortostática (caída de la presión arterial), reacciones gastrointestinales (nausea, vómito, diarrea y constipación), reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, prurito, y urticaria) y sequedad en la boca.

Si usted presenta cualquier evento adverso lo tiene que reportar al investigador principal, en caso de no encontrar al investigador principal se le puede reportar a cualquiera de los contactos presentes en el directorio para la notificación de eventos adversos.

### **Participación o retiro del estudio**

Su participación en este estudio es voluntaria, y puede decidir no participar en él. Si ingresa al estudio y desea retirarse de él, lo puede hacer en el momento que así lo decida.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

El investigador principal o el patrocinador podrán suspender su participación en el estudio en cualquier momento por diversas razones como: haber mentido sobre su historia clínica, cumplir con algún criterio de retiro, no cumplir con el esquema de visitas programadas, por seguridad, entre otras razones. La información creada hasta el momento de su retiro será utilizada para el estudio.

Al término del estudio de los dos periodos del estudio se le dará una compensación económica por su participación de \$ 4,000.00.

### **Confidencialidad**

Su información personal y la información generada durante el estudio es totalmente confidencial y únicamente tendrá acceso a ella personal autorizado que previamente haya firmado un acuerdo de confidencialidad. Para asegurar su confidencialidad se asignará un número único de identificación, y con este número se manejará todo lo relacionado a usted.

### **Compensación por daño**

El patrocinador cubrirá todos los gastos relacionados con los daños que puedan ser causados como consecuencia de participar en este estudio, siempre y cuando usted no haya hecho nada que contribuya o provoque a dicho daño. No se cubrirá ninguna condición médica que no tenga relación con el estudio.

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

**Información adicional**

Si a usted le surge cualquier duda sobre el estudio, favor de dirigirse con el investigador principal del estudio.

**Formato de consentimiento informado**

Se me ha informado y explicado completamente en qué consiste el estudio y todos los procedimientos involucrados, he leído la carta de consentimiento informado y se me han aclarado todas mis dudas.

Comprendo que me puedo retirar del estudio en el momento que así lo desee.

Certifico que he recibido la carta de consentimiento informado y otorgo mi autorización para participar en este estudio y se utilice mi información médica para los propósitos descritos en la carta de consentimiento informado.

---

Nombre del voluntario

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

\_\_\_\_\_  
Firma del voluntario

Fecha:

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador principal

Fecha:

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Dirección del Testigo 1

**Versión Final:**  
**Número de identificación:**

**Página \_\_ de \_\_**

Teléfono:

Parentesco:

Fecha:

---

Nombre del Testigo 2

---

Firma del Testigo 2

---

Dirección del Testigo 2

Teléfono:

Parentesco:

Fecha:

## CONCLUSIONES

---

Para realizar un estudio de bioequivalencia es necesario diseñar un protocolo adecuado que pueda demostrar la intercambiabilidad entre el producto de prueba y referencia. Para diseñar el protocolo clínico de cápsulas conteniendo 0.4 mg de clorhidrato de tamsulosina fue necesario realizar una búsqueda bibliográfica de toda la información farmacocinética y fisicoquímica del principio activo.

Para el cálculo del tamaño de muestra es necesario conocer la desviación estándar relativa asociada a un parámetro farmacocinético a ser estudiado, por lo general es el ABC porque a pesar de que es menos variable que la  $C_{max}$ , con el tamaño de muestra que se obtiene al utilizar la desviación estándar relativa asociada al ABC es posible demostrar si existe bioequivalencia; la desviación estándar relativa asociada a estos parámetros se obtiene mediante información bibliográfica y si no está disponible se requiere hacer un estudio piloto.

Los parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-\infty}$ ) que se generen a partir del método analítico validado deben analizarse mediante procedimientos estadísticos para determinar si los resultados del producto de prueba y el producto de referencia son estadísticamente equivalentes, lo cual indicaría bioequivalencia.

Los principios científicos y éticos aceptados nacional e internacionalmente, así como la regulación nacional son la base de los estudios clínicos con el fin de salvaguardar el bienestar, los derechos, la seguridad de los voluntarios, y obtener resultados confiables.

## REFERENCIAS

1. B.A. Kenny, A.M. Miller *et al.* Evaluation of the pharmacological selectivity profile of alpha 1 adrenoceptor antagonists at prostatic alpha 1 adrenoceptors: binding, functional and in vivo studies. *British journal of pharmacology* **118**, 871 (1996).
2. Wilde M. I. & McTavish D. Tamsulosin. Tamsulosin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Drugs* **52**, 883 (1996).
3. COFEPRIS. *Relación de Medicamentos de Referencia*. 76 (2012).
4. Gutiérrez J. & Flores J. Los medicamentos GENÉRICOS: ¿más barato por lo mismo? *Elementos: Ciencia y Cultura* **81**, 41–47 (2011).
5. COFEPRIS. *Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico*. 1–3 (2008).
6. COFEPRIS. *Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y señala el medicamento de referencia*. 92 (2012).
7. McNicholas T. & Swallow D. Renal and urology III: Benign prostatic hyperplasia. *Surgery (Oxford)* **29**, 282–286

8. Bobé Armant, F., Buil Arasanz, M. E., *et al.* Patología prostática. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria* **12, Supplement 3**, 7–28 (2005).
9. Rodríguez-López M. R., Baluja-Conde I. B. & Bermúdez-Velásquez S. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. *Rev Biomed* **18**, 47–59. (2007).
10. Alcaraz A., Hammerer P., *et al.* Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur. Urol.* **55**, 864–873 (2009).
11. Zhu Y. S. & Imperato-McGinley J. L. 5alpha-reductase isozymes and androgen actions in the prostate. *Ann. New York Acad. Sci.* **1155**, 43–56 (2009).
12. Yoo T. K. & Cho H. J. Benign Prostatic Hyperplasia: from Bench to Clinic. *Korean Journal of Urology* **53**, 139 (2012).
13. Nickel J. C. Inflammation and Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am* **35**, 109–115 (2008).
14. Fagiolino P., Eiraldi R. & Vázquez M. Intercambiabilidad de Medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia Terapéutica. *Acta Farmacéutica Bonaerense* **24, 2**, (2005).
15. COFEPRIS. *Guía para sometimiento de protocolos para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.* 1 (2012).

16. COFEPRIS. *Lineamientos para cumplir las Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación para la Salud*. (2012).
17. Michel M. C., Korstanje C. & Krauwinkel W. Cardiovascular Safety of Tamsulosin Modified Release in the Fasted and Fed State in Elderly Healthy Subjects. *European Urology Supplements* **4**, 9–14 (2005).
18. Wolzt M., Fabrizii V. *et al.* Pharmacokinetics of tamsulosin in subjects with normal and varying degrees of impaired renal function: an open-label single-dose and multiple-dose study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54**, 367–373 (1998).
19. Van Hoogdalem E. J., Soeishi Y., *et al.* Disposition of the selective alpha1A-adrenoceptor antagonist tamsulosin in humans: comparison with data from interspecies scaling. *J Pharm Sci* **86**, 1156–1161 (1997).
20. Matsushima H., Kamimura H. *et al.* Plasma protein binding of tamsulosin hydrochloride in renal disease: role of alpha1-acid glycoprotein and possibility of binding interactions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **55**, 437–443 (1999).
21. Franco-Salinas G., De la Rosette J. & Michel M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamsulosin in its modified-release and oral controlled absorption system formulations. *Clin Pharmacokinet* **49**, 177–188 (2010).
22. Taguchi K., Saitoh M., *et al.* Effects of Tamsulosin Metabolites at Alpha-1 Adrenoceptor Subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* **280**, 1–5 (1997).

23. Lyseng-Williamson K. A., Jarvis B. & Wagstaff A. J. Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs* **62**, 135–167 (2002).
24. Forray C., Bard J. A. *et al.* The alpha 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human alpha 1c subtype. *Mol. Pharmacol.* **45**, 703–708 (1994).
25. Kapoor A. Benign prostatic hyperplasia (BPH) management in the primary care setting. *Can J Urol* **19**, 10–17 (2012).
26. Burk M., Furmaga E., *et al.* Multicenter drug use evaluation of tamsulosin and availability of guidance criteria for nonformulary use in the veterans affairs health system. *J Manag Care Pharm* **10**, 423–432 (2004).
27. Lowe F. C. Coadministration of tamsulosin and three antihypertensive agents in patients with benign prostatic hyperplasia: pharmacodynamic effect. *Clin Ther* **19**, 730–742 (1997).
28. Troost J., Tatami S. *et al.* Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol* **72**, 247–256 (2011).

29. Miyazawa Y., Starkey L.P. *et al.* Effects of the concomitant administration of tamsulosin (0.8 mg/day) on the pharmacokinetic and safety profile of theophylline (5 mg/kg): a placebo-controlled evaluation. *J. Int. Med. Res.* **30**, 34–43 (2002).
30. Dunn C. J., Matheson A. & Faulds D. M. Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging* **19**, 135–161 (2002).
31. Mann R. D., Biswas P., *et al.* The pharmacovigilance of tamsulosin: event data on 12484 patients. *BJU Int.* **85**, 446–450 (2000).
32. Facio F., Kashiwabuschi R., *et al.* Benign prostatic hyperplasia. Clinical treatment can complicate cataract surgery. *Int Braz J Urol* **36**, 563–570 (2010).
33. *Reglamento de la Ley General de Salud.* (1987).
34. *NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, 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.* (1998).
35. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Good Clinical Practice E6 (R1).* (1996).

36. Choi C.I., Lee H. I., *et al.* Determination of tamsulosin in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **909**, 65–69 (2012).
37. *Ley General de Salud.* (2012).
38. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Clinical Safety Data Management\_Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A.* (1994).
39. Zhang P. A simple formula for sample size calculation in equivalence studies. *J Biopharm Stat* **13**, 529–538 (2003).
40. Zintzaras E. Statistical aspects of bioequivalence testing between two medicinal products. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **30**, 41–46 (2005).
41. Tonascia C. & Tonascia S. *Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis.* (Oxford University Press, 1986).