

Biodisponibilidad comparativa de dos formulaciones de omeprazol en voluntarios sanos mexicanos de ambos sexos

Tera-Ponce S.^{1,2}, Alonso C.^{1,3}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.10> Ciudad de México

Resumen

Objetivo. Determinar la bioequivalencia entre la formulación oral genérica de omeprazol en cápsula 20 mg (prueba*), contra una formulación disponible en el mercado (referencia*). **Métodos.** Estudio de dosis única por periodo, prospectivo, longitudinal, aleatorizado (AB/BA), simple ciego, 2X2, balanceado. La muestra fue de 38 sujetos de investigación de ambos sexos, sanos y en condiciones de ayuno con un periodo de lavado de 7 días tras recibir la formulación alternativa. Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de su administración (tiempo 0) y después de la misma en los tiempos muestreo calculados hasta 8.0 horas. Las muestras biológicas fueron almacenadas a temperaturas dentro del rango de -55 a -85°C hasta su procesamiento mediante cromatografía de líquidos acoplada a un detector selectivo de masas (masas/masas). Los parámetros como C_{max}, T_{max}, ABC_{0-t} (8 horas), ABC_{0-∞} y t_{1/2} fueron determinados a partir de las modificaciones en la concentración plasmática por unidad de tiempo para ambas formulaciones. **Resultados.** Se concluyó que ambas formulaciones fueron consideradas como bioequivalentes debido a que los parámetros farmacocinéticos C_{max}, ABC_{0-t} y ABC_{0-∞} se encontraban dentro del 90% de acuerdo con el intervalo de confianza establecido en el marco regulatorio (rango de 80-125%).

Palabras clave:

Omeprazol, Área Bajo la Curva, Bioequivalencia, Biodisponibilidad, Farmacocinética

*Losec A® Genomma Laboratories México, SA de CV °Opramid® Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, SA de CV.

Abstract

Background: The purpose of this study was to determine the bioequivalence between the generic oral formulation of omeprazole in capsule 20 mg (test*), against a formulation available on the market (reference *).

Methods. Single-dose study per period (two), prospective, longitudinal, single-blind, crossover, two treatments, balanced and randomized. The sample was 38 volunteers of both sexes, healthy and under fasting conditions with a washout period of 7 days after receiving the alternative formulation. Blood samples were collected before administration (time 0) and after 8.0 hours. According to a random assignment, treatment A or B was administered. Biological samples were stored at temperatures within the range of -55 to -85°C until processing by liquid chromatography coupled to a mass selective detector (masses/masses). Parameters such as C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t} (8 hours), AUC_{0-∞} and t_{1/2} were determined from the changes in plasma concentration per unit of time for both formulations. **Conclusions:** It was concluded that both formulations were considered bioequivalent because the pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} were within 90% according to the confidence interval established in the regulatory framework (range of 80-125 %).

Key words:

Omeprazole, Area Under Curve, Bioequivalence, Bioavailability, Pharmacokinetics

*Losec A® Genomma Laboratories México, SA de CV °Opramid® Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, SA de CV.

¹ Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno SA de CV

² Departamento de Farmacología, UNAM, 3Integración de Ciencias Médicas UNAM

Autor de correspondencia. Email: stera@unam.mx. Susana Tera Ponce ORCID 0009-0007-2255-349X, Efrén Alejandro Alonso Castro ORCID 0009-0001-3223-2960

Introducción

La hipersecreción gástrica es uno de los padecimientos más comunes en la actualidad, cuyo impacto en la población mexicana radica en una de sus complicaciones más importantes, es decir, en la enfermedad ulcerosa. A su vez, la úlcera gástrica es la principal causa de hospitalización por hemorragia de tubo digestivo alto⁽¹⁾. La hipersecreción gástrica, la enfermedad ulcerosa y el reflujo gastroesofágico se caracterizan por la presencia de factores de riesgo relacionados, entre los cuales se encuentran los periodos prolongados de ayuno, dieta con irritantes de mucosa gástrica, tabaquismo (incluidos los puros y cigarros electrónicos), ingesta de alcohol, estrés, medicamentos y enfermedades asociadas a hipertensión, por mencionar algunos. Por fortuna, en la actualidad se dispone de múltiples agentes terapéuticos para el control de los síntomas asociados a estos padecimientos tales como: antiácidos, antagonistas del receptor histaminérgico H₂ e inhibidores de la bomba de protones.

Omeprazol fue aprobado por FDA en 1989 para el manejo de enfermedades relacionadas a acidez gástrica (reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica, etc.), siendo éste el precursor de la familia de IBP. A su vez, omeprazol ha demostrado seguridad, eficacia y es económicamente accesible para la población mexicana, pues lleva más de una década dentro del mercado y sigue formando parte del tratamiento de primera línea para muchos padecimientos (por ejemplo, en el esquema de erradicación de *Helicobacter pylori*) a nivel nacional.

Omeprazol es un bencimidazol sustituido, el cual suprime la secreción de ácido gástrico al unirse de manera covalente a la enzima H⁺/K⁺ATPasa, pues esta enzima facilita el intercambio de un hidrógeno por potasio y una vez inhibida se evita la formación de ácido clorhídrico⁽²⁾. Omeprazol se concentra dentro de los canalículos secretores en la célula parietal y su grado de supresión en la secreción gástrica se correlaciona con el área bajo la curva (ABC), pero no se relaciona directamente con el curso temporal de la concentración plasmática del fármaco, pues el efecto máximo se

presenta 2 horas tras la administración y perdura hasta por 36 horas con una única dosis. Esto da como resultado un rápido control de la dispepsia, pues en este sentido omeprazol resulta más eficaz que los antagonistas de los receptores H₂. A su vez el efecto antisecretor depende de la dosis y es duradero, pues a pesar de que omeprazol se elimina rápidamente del plasma, sigue siendo eficaz entre las 24 y 72 horas después de una dosis única⁽³⁾.

Omeprazol es una base débil que se degrada en medios ácidos, por lo tanto, se ha desarrollado para uso oral con formulaciones resistentes a los ácidos que consisten en gránulos de capa entérica dentro de una cápsula. Se absorbe rápidamente en el intestino delgado y se mantiene en la sangre durante 3 a 6 horas. Su administración concomitante con alimentos no influye en la magnitud de la absorción, pero sí en la velocidad^(4,5).

Su biodisponibilidad es del 30 a 40% cuando se administra una sola dosis al día, su T_{max} es de 10 a 90 minutos, presenta 0.3 L/kg de volumen de distribución, lo que significa que predomina dentro del compartimiento intravascular y se correlaciona con la gran afinidad por la albúmina con una unión del 95%⁽⁶⁾. Su biotransformación hepática depende principalmente del CYP2C19 y en menor medida, de CYP3A4. A su vez, omeprazol puede ser sustrato de otras isoformas del CYP450, es un inhibidor débil del CYP2C19 e inductor de CYP1A2, por lo cual se debe tener precaución al administrarse de manera concomitante con otros sustratos fuertes como fármacos azoles, erlotinib, diazepam, fenitoína, cilostazol, anticoagulantes como clopidogrel y cumarínicos, pues se altera en gran medida la depuración de estos fármacos. El tiempo de vida media es de una hora y presenta farmacocinética no lineal cuando se administran dosis repetidas^(2,7-9).

El propósito de este estudio fue comparar la tolerancia y biodisponibilidad mediante una dosis única de una nueva formulación genérica de omeprazol 20 mg y su referencia (Losec A®) en voluntarios mexicanos sanos.

Material y métodos

En el estudio participaron un total de 38 sujetos sanos debido a que no asistieron cuatro voluntarios al ingreso del primer período. La muestra fue de sujetos de ambos sexos, de entre 18 a 55 años a los cuales se les realizó historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio (examen general de orina, pruebas serológicas para hepatitis B, C, VDRL y VIH, biometría hemática, química sanguínea, lípidos y glucosa en ayuno), electrocardiograma de 12 elementos, prueba de detección de drogas y en el caso de las mujeres participantes, prueba inmunológica de embarazo. Entre los criterios de exclusión se incluyen las condiciones médicas documentada como padecimientos cardiovasculares, respiratorios, renales, hepáticos o gastrointestinales, historia de hipersensibilidad a omeprazol, historial de abuso de sustancias o alcohol, y participación voluntaria en otros estudios dentro de los últimos 3 meses. Previo a su internamiento, se le explicó minuciosamente a cada voluntario el propósito y los procedimientos programados para el estudio, además se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron revisados y aprobados por una junta de revisión independiente, registrada y aprobada por las autoridades de la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA) y por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, las buenas prácticas clínicas y los lineamientos de la Ley General de Salud de México.

El estudio fue prospectivo, longitudinal, simple ciego de dosis única por periodo, dos tratamientos, dos periodos, cruzado, balanceado, aleatorizado, con un periodo de lavado del medicamento de 7 días con un número de 34 sujetos de investigación durante los meses de junio y julio de 2021. Los voluntarios no consumieron ningún medicamento, alcohol, tabaco ni utilizaron drogas de abuso durante los 7 días previos al internamiento y ni dentro de la semana posterior al inicio del estudio. En el primer período, los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir la prueba

(lote BJ21066 con fecha de caducidad en marzo de 2023) o la formulación de referencia (lote M20038 con fecha de caducidad en diciembre de 2022), y en el segundo período tras los 7 días de lavado los voluntarios recibieron la formulación alternativa. En ambas fases, los sujetos fueron ingresados en las instalaciones de la unidad clínica a las 17:00 horas un día antes de la primera administración del fármaco. La cena se sirvió a las 20:00 horas, con lo que se logró tener por lo menos 10 horas de ayuno previo a la administración del medicamento en investigación. A las 7 horas del día siguiente, de acuerdo con la aleatorización los voluntarios fueron instruidos para deglutir la primera dosis con 250 ml de agua purificada y mantener un período de ayuno de mínimo 2 horas posteriores a la administración. Mientras los sujetos permanecían en la unidad clínica, se estandarizaron los horarios de alimentación tanto durante el desayuno (09:05 a 09:50 horas), durante la comida (14:05 a 14:50 horas) y durante la cena (19:05 a 19:50 horas) con 2,531 Kcal/día por periodo. Se prohibió el consumo de otros alimentos o bebidas además de los permitidos a lo largo del estudio.

Muestras biológicas

Se tomaron muestras de sangre venosa en serie mediante catéter venoso periférico con tubos vacutainer de 10 ml, con previa purga de la solución heparinizada en los siguientes tiempos de muestreo: pre-dosis (0.0 horas), 0.50, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0 y 8.0 horas después de la administración del fármaco en cada período. Las muestras sanguíneas obtenidas en tubos de 10 para cada uno de los tiempos se centrifugaron a 4000 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de su separación, el volumen de plasma resultante fue depositado en dos criotubos (alícuotas) de 2 mL, a los cuales se les corroboró que estuvieran plenamente identificados y rotulados con el código del estudio, número de sesión (periodo), número de sujeto y fueron resguardados en criotubos y se almacenaron a una temperatura que osciló entre los -80°C a -60°C, hasta que finalizó por completo el estudio clínico; posteriormente fueron trasladados a la unidad analítica en estado congelado, con control y registro de la

temperatura durante el transporte, siguiendo los lineamientos del sistema de calidad interno para su análisis.

Determinación de las concentraciones plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas de omeprazol fueron obtenidas en la unidad analítica de FS SCIENTIA PHARMA, SA de CV (Tercero autorizado por COFEPRIS) mediante cromatografía de líquidos acoplada a un detector selectivo de masas (masas/masas). De acuerdo con las especificaciones de la NOM-177-SSA1-2013, la determinación se realizó por cromatografía en fase reversa para omeprazol y el estándar interno fue extraído del plasma con un disolvente orgánico mediante una técnica analítica desarrollada y validada. La relación entre la respuesta cromatográfica y concentración adicionada en la curva de calibración se ajustó a través de una regresión lineal por mínimos cuadrados con la ecuación $y = mx + b$, y ponderación de ser necesario, en donde la variable “y” es la respuesta analítica y la concentración “x” se obtiene interpolando la respuesta (relación de áreas) para cada muestra en la ecuación de la línea recta generada. El instrumento que se utilizó fue un cromatógrafo de masas-masas, triple cuadrupolo, marca Waters y el software de control y adquisición de datos Mass Lynx.

Análisis farmacocinético

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos se determinó utilizando el programa WinNonlin 8.3 (Certara, USA, Inc) considerando un modelo extravascular, de dosis única y no compartimental. El Área Bajo la Curva al último tiempo de muestreo (ABC_{0-t}) fue calculada por el método de los trapezoides, mientras que la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el correspondiente tiempo en que se alcanzó ésta (t_{max}) fueron los valores experimentales observados mediante los perfiles de concentración con respecto al tiempo tras su administración. La velocidad de eliminación (ke) se calculó por regresión log-lineal de la fase final de eliminación, y a partir de tal se estimó el tiempo de vida media de

eliminación ($t_{1/2}$) al dividir $0.693/ke$. El Área Bajo la Curva extrapolada al infinito ($ABC_{0-\infty}$) se estimó sumando el cociente de la última concentración media entre ke .

Evaluación estadística

Los parámetros farmacocinéticos de omeprazol antes mencionados fueron evaluados estadísticamente por medio del módulo de análisis de varianza (ANOVA) implementado en el programa WinNonlin versión 8.3 para establecer el efecto de la secuencia, el período y las formulaciones. Para establecer si existe bioequivalencia entre ambos productos, se desarrolló inicialmente un análisis de varianza para diseños cruzados y posteriormente se estimaron los Intervalos de Confianza (IC) clásicos al 90%, así como el nivel de probabilidad estimado con la prueba “t” de doble unilateral de Schuirmann y la potencia correspondiente para las transformaciones logarítmicas de los parámetros farmacocinéticos: C_{max} , ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$. El análisis de los valores extremos para la distribución de los parámetros farmacocinéticos individuales se realizó con el programa estadístico Minitab ver. 15.0 (Minitab Inc, USA).

Al comparar ambas hipótesis de trabajo se construyeron los intervalos de confianza (IC) al 90% del cociente del producto de prueba entre el de referencia para los parámetros de C_{max} , ABC_{0-t} y el $ABC_{0-\infty}$. Además, la prueba límite de bioequivalencia que se aplicó fue la prueba “t” doble unilateral de Schuirmann con datos transformados (logaritmo natural) a un nivel de significancia de $\alpha=0.05$ para concluir que el cociente de los parámetros farmacocinéticos ($\ln ABC_{0-t}$ y $\ln ABC_{0-\infty}$) del medicamento de prueba respecto al de referencia se ubica entre 0.80 y 1.25; lo que permite concluir su bioequivalencia a un nivel de significancia o error de tipo I (nivel de significancia $\alpha=0.05$ para ambas pruebas).

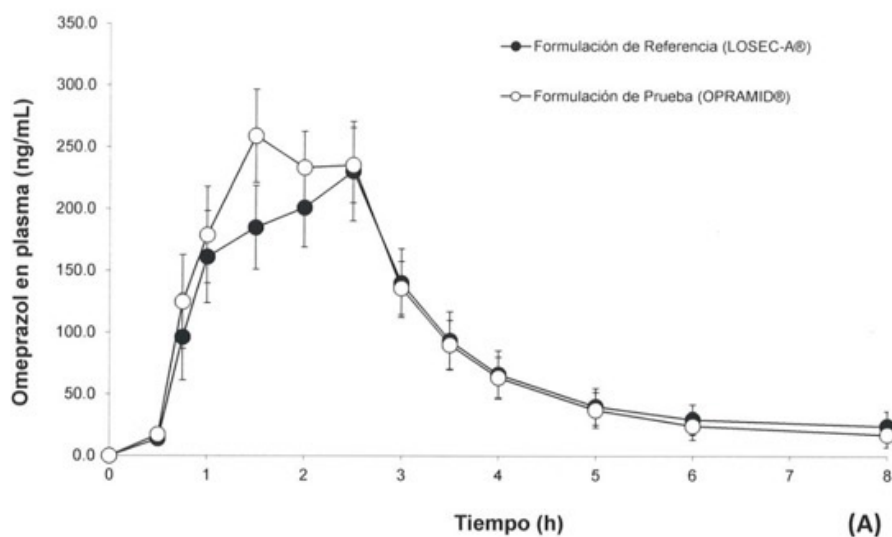
El análisis de los valores extremos para la distribución de los parámetros farmacocinéticos individuales se realizó con el programa estadístico Minitab ver. 15.0 (Minitab Inc, USA).

Resultados

En el estudio participaron y concluyeron 34 sujetos (12 hombres y 22 mujeres) mexicanos sanos. La media (desviación estándar, DE) fue de 28 años (± 9.19), Índice de Masa Corporal (IMC) de 23.69 kg/m² (± 2.65), peso de 62.16 kg (± 11.1) y talla de 161.5 cm (± 8.63). No hubo desviaciones al protocolo de investigación ni hubo diferencias significativas entre los grupos, lo que respalda una adecuada aleatorización de los sujetos de estudio.

También fueron cuantificados los signos vitales de acuerdo con las especificaciones del protocolo de investigación; considerando los valores permitidos dentro de la normalidad en la visita de selección fueron presión arterial (sentado) de 90 a 120 mmHg para la sistólica y de 50 a 80 mmHg para la diastólica, frecuencia cardiaca entre 60 y 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria entre 14 y 25 respiraciones por minuto y temperatura corporal entre 36.0 y 37.8 °C durante los tiempos de muestreo 0.0, 2.0, 4.0, 6.0, y 8.0 horas. La administración de omeprazol no produjo cambios significativos de estos últimos parámetros durante todo el estudio. Se realizó un interrogatorio dirigido y vigilancia médica para detectar eventos adversos, además del aseguramiento de la integridad de los participantes a lo largo del estudio. Durante la conducción en ambos periodos no se identificaron eventos adversos serios o reacciones inesperadas. Durante el interrogatorio que se realizó al ingreso del segundo período, dos sujetos refirieron haber consumido una bebida a base de jengibre y agua carbonatada. Se sabe que esta última no tiene efecto directo sobre la función estomacal; no obstante, están documentadas las alteraciones en la motilidad gastrointestinal secundarias a la ingesta de jengibre ⁽¹⁰⁾. Dado a lo anterior, uno de los sujetos fue eliminado por criterios analítico regulatorios, que sustentaron este procedimiento.

En la figura 1 se observa que el proceso de absorción fue completo y no presentó doubles picos que pudiera atribuirse a circulación enterohepática o reabsorción. En la tabla No. 1 se observa que el pico máximo ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzó entre las 1.82 y 2.04 horas ($T_{m\acute{a}x}$), siendo estos resultados semejantes a los publicados en la literatura; el proceso de eliminación fue corto y semejante entre ambas formulaciones (1.0 a 1.05 h), por lo que sigue teniendo un componente farmacocinético seguro, de acuerdo con la información teórica descrita en el protocolo de investigación. La eliminación también fue completa (Ver gráfica 1 y Tabla No. 1), después de administrar una dosis de alguna de las dos formulaciones orales de omeprazol en estudio.



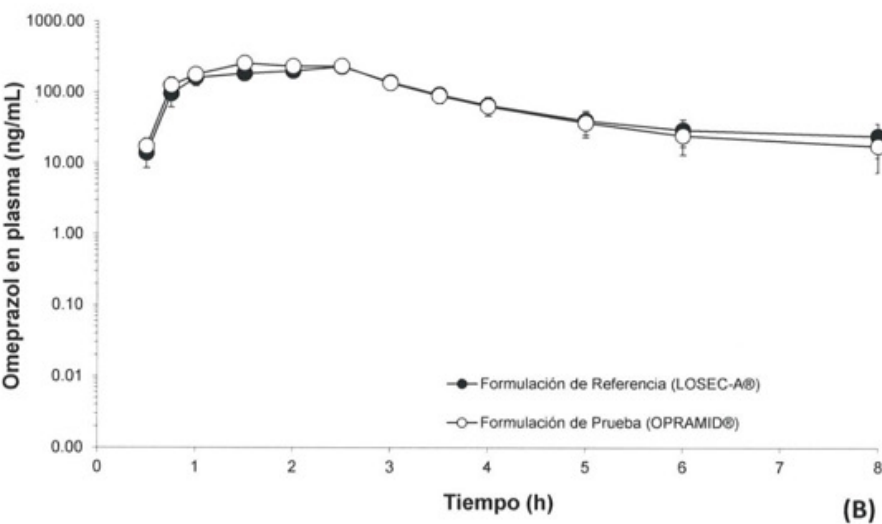


Figura 1. Curso temporal promedio (n=34; $\pm$ error estándar) de omeprazol en los sujetos que recibieron el medicamento de prueba en círculos blancos y el medicamento de referencia en círculos negros. En la gráfica A se grafican en escala aritmética y en la gráfica B en escala semilogarítmica.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de ambas formulaciones.

Parámetro	Prueba	Referencia
T_{max} (horas)	1.82 ± 0.67	2.04 ± 1.20
C_{max} (ng/ml)	360.62 ± 191.07	319.78 ± 217.79
$t_{1/2}$ (horas)	1.00 ± 0.55	1.05 ± 0.53
$ABC_{0-\infty}$ (ng*h/ml)	682.18 ± 685.94	631.61 ± 766.83
ABC_{0-t} (ng+h/ml)	725.50 ± 868.46	691.14 ± 986.74

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis de bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos ($C_{m\acute{a}x}$, ABC_{0-t} y el $ABC_{0-\infty}$) evaluados y se demuestra que se encuentran dentro de los límites de aceptación, dando cumplimiento a la NOM-177-SSA1-2013.

Tabla 2. Resultados de la comparación estadística entre las formulaciones de prueba y de referencia de omeprazol.

Variable	$C_{\max}$	ABC_{0-t}	$ABC_{0-\infty}$
Cociente Prueba/Referencia	111.90	111.04	108.93
Intervalo clásico al 90%	96.86 - 129.28	100.71 – 122.43	100.21 – 118.41
Porcentaje de variabilidad interindividual	58.91	49.89	47.92

Es importante resaltar que se demuestra que omeprazol es de alta variabilidad en población mexicana (Ver tabla No. 3), de igual forma que en la extranjera obteniéndose Coeficiente de Variación (CV) Intra-sujeto (%) más alto para $C_{\max}$ (58.91%) menos variable para ABC_{0-t} (49.89%) y con más baja variabilidad entre los fármacos de alta variabilidad $ABC_{0-\infty}$ (47.92%). Estos valores son fundamentales para el cálculo del tamaño de la muestra de futuros estudios de bioequivalencia.

Tabla 3. Análisis de varianza en diseños cruzados para evaluar los efectos de la formulación, el periodo, los efectos fijos y la variación debido a la secuencia en cada sujeto sobre los parámetros farmacocinéticos del omeprazol en los sujetos que recibieron el medicamento de referencia Losec A® o el de prueba Opramid® (n=34).

Variable	Efecto	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F	Probabilidad	CV% Intrasujeto
$\ln C_{\max}$	Secuencia	1	0.7593	0.76	1.0620	0.3105	58.91
	Sujeto (Secuencia)	32	22.8780	0.71	2.0600	0.0224	
	Form	1	0.8921	0.89	2.5704	0.1187	
	Periodo	1	0.7124	0.71	2.0526	0.1616	
	Error	32	11.1058	0.35			
$\ln ABC_{0-t}$	Secuencia	1	0.1953	0.20	0.1786	0.6754	49.89
	Sujeto (Secuencia)	32	35.0010	1.09	4.3936	0.0000	
	Form	1	0.7648	0.76	3.0721	0.0892	
	Periodo	1	0.2811	0.28	1.1291	0.2959	
	Error	32	7.9663	0.25			
$\ln ABC_{0-\infty}$	Secuencia	1	0.1975	0.20	0.1703	0.6826	47.92
	Sujeto (Secuencia)	32	37.1178	1.16	5.0520	0.0000	
	Form	1	0.6237	0.62	2.7163	0.1091	
	Periodo	1	0.1487	0.15	0.6478	0.4268	
	Error	32	7.3471	0.23			

Con el tamaño de muestra (34) que concluyó el estudio, fue suficiente para alcanzar la potencia estadística. Con los tiempos de muestreo propuestos, se caracterizó la farmacocinética completamente. Se cumplieron con los criterios de aceptación de las pruebas estadísticas de bioequivalencia (Intervalo de Confianza clásico al 90% y la prueba unilateral de Schuirmann) para los parámetros farmacocinéticos $C_{\max}$, ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$ según lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 (ver tabla 4), y por ende se concluyó que la formulación de prueba OPRAMID® (cápsula de 20 mg) de Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, SA de CV es bioequivalente con respecto a la formulación de referencia LOSEC A® (cápsulas de 20 mg) de Genomma Laboratories de México, SA de CV.

Tabla 4. Evaluación estadística de bioequivalencia para los parámetros de biodisponibilidad del omeprazol en los sujetos que recibieron el medicamento de referencia Losec A® o el de prueba Opramid® sin los dos sujetos excluidos (n=32).

Omeprazol (n=32) Sin los dos sujetos excluidos del estudio								
Parámetro	Formulación A Referencia		Formulación B Prueba		Cociente B/A (%)	Intervalos de confianza al 90% (%)		
	Media	EE	Media	EE		LI	LS	Criterio de aceptación
$\ln C_{\max}$	5.66	0.10	5.73	0.10	107.37	94.11	122.49	75-133
$\ln ABC_{0-t}$	6.21	0.12	6.28	0.12	107.41	98.78	116.79	80-125
$\ln ABC_{0-\infty}$	6.24	0.12	6.31	0.12	107.12	98.74	116.21	80-125

Parámetro	Prueba t doble unilateral de Schuirmann				Potencia	Cumple criterios de aceptación	Conclusión
	p<LI	p>LS	p _{total}	Criterio de aceptación			
$\ln C_{\max}$	0.00000	0.00000	0.00000	p<0.05	0.0000	Sí	Bioequivalente
$\ln ABC_{0-t}$	0.00000	0.00223	0.00223	p<0.05	0.9958	Sí	Bioequivalente
$\ln ABC_{0-\infty}$	0.00000	0.00155	0.00155	p<0.05	0.9970	Sí	Bioequivalente

$C_{\max}$ Concentración plasmática máxima; ABC_{0-t} Área bajo la curva al punto de final de observación; $ABC_{0-\infty}$ Área bajo la curva extrapolada al infinito; EE Error estándar; LI Límite inferior; LS Límite superior del intervalo de confianza; p probabilidad

Discusión

Los 34 sujetos completaron los dos periodos del estudio (PI y PII) del estudio. Ambas formulaciones fueron bien toleradas debido a que no se reportaron efectos adversos. Durante el estudio, los signos vitales no sufrieron variaciones clínicamente relevantes o significativas asociadas a la administración del medicamento tanto con la formulación de prueba ni con la de referencia. Los valores observados de los parámetros farmacocinéticos de omeprazol después de la administración oral en sujetos en ayunas coincidieron con los descritos en la literatura internacional. Con base en los resultados farmacocinéticos y estadísticos de este estudio se concluye que el omeprazol es seguro y bioequivalente.

Agradecimientos

Agradecemos a Industrias Químico Farmacéuticas Americanas por el apoyo técnico, científico y económico para la realización de esta investigación; a todo el equipo de la Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno S. A de C. V por su invaluable participación durante todas las etapas del proceso de la investigación clínica.

Conflictos de interés

La Unidad Clínica Farmacológica Bioemagno S.A de C.V es un tercero autorizado aprobado con la COFEPRIS para ejecutar estudios clínicos encaminados a determinar biodisponibilidad y/o bioequivalencia, por lo que no tiene conflictos de interés con los fabricantes, y/o comercializadoras del omeprazol en cuestión.

Este trabajo ha sido leído, modificado y aprobado por todos los integrantes del equipo de trabajo para su publicación.

Referencias

1. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. el 1 de enero de 2009;7(1):33–47.
2. Sharkey KA, MacNaughton WK. Pharmacotherapy for Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal Reflux Disease. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162543024
3. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Heggelund A, Lundborg P, Röhss K. Bioavailability of Omeprazole as Enteric Coated (EC) Granules in Conjunction with Food on the First and Seventh Days of Treatment. *Drug Invest*. el 1 de septiembre de 1990;2(3):184–8.
4. Thomson ABR, Sinclair P, Matisko A, Rosen E, Andersson T, Olofsson B. Influence of Food on the Bioavailability of an Enteric-Coated Tablet Formulation of Omeprazole 20 mg Under Repeated Dose Conditions. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. NaN/NaN/NaN;11:663–7.
5. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Lagerström PO, Lundborg P, Skånberg I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. mayo de 1990;29(5):557–63.
6. Regårdh CG, Gabrielsson M, Hoffman KJ, Löfberg I, Skånberg I. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man—an overview. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985;108:79–94.
7. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs*. julio de 1986;32(1):15–47.
8. Drug Result Page - Respuestas rápidas - Pharmacokinetics - Pharmacokinetics [Internet]. [citado el 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/CS/D9289B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D45ADC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Omeprazole&fromInterSaltBase=true&UserMdxSearchTerm=%24userMdxSearchTerm&false=null&=null#
9. Omeprazole: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado el 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/omeprazole-drug-information?search=omeprazol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
10. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Changchien CS, Lu SN, Chiu YC, et al. Effects of ginger on gastric emptying and motility in healthy humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mayo de 2008;20(5):436–40.