

Evaluación de la biodisponibilidad

comparativa de un producto test conteniendo DOBESILATO de Calcio en comprimidos de 1000 mg de liberación prolongada de Laboratorios LETI, S.A.V. una dosis diaria; contra el producto de referencia DOXIUM® de Laboratorios LETI, S.A.V., conteniendo cápsulas de 500 mg de DOBESILATO de Calcio de liberación inmediata, administrado dos veces al día, totalizando la misma dosis de 1000 mg, en voluntarios sanos.

Evaluation of the comparative bioavailability of a test product containing Calcium Dobesilate 1000 mg, in extended release tablets of Leti Laboratories, S.A.V., once a day, against the reference product Doxium®, containing Calcium Dobesilate 500 mg, in immediate release capsules, of Leti Laboratories, S.A.V., given twice a day, for the same total dose of 1000 mg, in healthy volunteers

Hernández H. José Manuel Eduardo¹; Vallejo González Mónica Leticia¹

Informe realizado por: Annunziato María A²; Soler María M.²; González Yibirín María²

¹Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, S. A. de C. V, DF, México.

²Laboratorios LETI, S.A.V., Guaremas, Estado Miranda, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido: 20/10/2015

Aceptado: 21/11/2015

Resumen

Objetivo: Comparar la biodisponibilidad entre dos formulaciones de Dobesilato de Calcio luego de administrar un comprimido de 1000 mg, de liberación prolongada (L.P.) una vez al día vs. Doxium®, cápsulas de 500 mg de liberación inmediata en 2 tomas (una c/12 horas). **Métodos:** Se realizó un estudio cruzado, de dosis única, en condiciones de ayuno, dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, (2x2) con un periodo de lavado de 14 días, en 14 voluntarios sanos. Los sujetos se asignaron de manera aleatoria, a cada una de las secuencias de administración. Se suministró a los voluntarios una dosis única de Dobesilato de Calcio 1000 mg comprimidos de L.P., o 1 cápsula de Doxium® de 500 mg dos dosis, una c/12 horas, vía oral. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} , ABC_{0-24} y ABC_{0-inf}) por el método trapezoidal; Software: Excel. Se cuantificó la droga en plasma por cromatografía de líquidos y detección UV/Vis. Se compararon las medias y los IC95% entre 80%-125%, para el cociente de los promedios de C_{max} , T_{max} , ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} . **Resultados:** C_{max} 10.15±1.94 µg/mL vs. 8.96±1.88 µg/mL, T_{max} 4.79±0.2 h vs. 4.68±0.36, ABC_{0-24} 92.84±15.96 µg/mL/h vs. 88.74±12.86 µg/mL/h y ABC_{0-inf} 96.57±16.28 µg/mL/h vs. 93.35±15.28 µg/mL/h, respectivamente. IC95%: C_{max} 103.67%-107.93%, ABC_{0-24} 104.61%-108.75% y ABC_{0-inf} 103.67%-107.93%. **Conclusión:** Dobesilato de Calcio LP a una dosis diaria de 1000 mg demostró que se absorbe a una misma velocidad medida por la C_{max} y en una cantidad medida por la ABC, similar, por lo que debemos esperar efectos terapéuticos similares.

Palabras clave: Dobesilato de Calcio, liberación prolongada, comprimidos, cápsulas, biodisponibilidad.

Summary

Objective: To compare the bioavailability of two formulations of Calcium Dobesilate after administration of one tablet of 1000 mg extended release (ER) once daily vs. Doxium®, capsules of 500 mg immediate release in 2 doses (one c/12 hours). **Methods:** A crossover study, single-dose two treatments, two periods, two sequences, (2x2) with a washout period of 14 days, on 14 healthy volunteers was conducted in fasting conditions. Subjects were randomly assigned to each of the administration sequences. Volunteers received a single dose of 1000 mg Calcium Dobesilate tablets LP, or 1 capsule of 500 mg dose Doxium® every 12 hours orally for 2 doses. Pharmacokinetic parameters were calculated (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-24} y AUC_{0-inf}) by the trapezoidal method; Software: Excel. The drug was quantified in plasma by liquid chromatography and UV / Vis detection. Comparing the mean and IC95% between 80% -125% for the ratio averages C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} . **Results:** C_{max} 10.15±1.94 µg/mL vs. 8.96±1.88 µg/mL, T_{max} 4.79±0.2 h vs. 4.68±0.36 h, AUC_{0-24} 92.84±15.96 µg/mL/h vs. 88.74±12.86 µg/mL/h and AUC_{0-inf} 96.57±16.28 µg/mL/h vs. 93.35±15.28 µg/mL/h, respectively. IC95%: C_{max} 103.67%-107.93%, AUC_{0-24} 104.61%-108.75% y AUC_{0-inf} 103.67%-107.93%. **Conclusion:** Calcium Dobesilate LP at a daily dose of 1000 mg showed to be absorbed at the same speed, as measured by C_{max} , and similar quantity, as measured by the AUC, so we expect similar therapeutic effects.

Keywords: Calcium Dobesilate, sustained release, tablets, capsules, bioavailability.

Introducción

Dobesilato de calcio es un fármaco sintético venoactivo que actúa a nivel de las paredes capilares, regularizando las funciones fisiológicas perturbadas como son: la permeabilidad aumentada y la resistencia disminuida¹.

Después de su administración oral a una dosis de 500 mg se obtiene la máxima tasa sanguínea aproximadamente a las 6 horas, con una concentración plasmática de 8 $\mu\text{g/mL}$. En la tercera y décima hora se observa una meseta prolongada, 24 horas después de la administración¹.

La tasa de enlace con proteínas plasmáticas es de 20-25%. Dobesilato de calcio no atraviesa la barrera hematoencefálica ni la barrera placentaria¹. El 92% de dobesilato de calcio es excretado en forma inalterada y el resto como metabolitos. Aproximadamente 50% de la dosis administrada por vía oral se elimina por la orina en las primeras 24 horas. Esta misma tasa de eliminación se observa a nivel de las heces. La vida media plasmática es un promedio de 5 horas.

DOXIUM® 500 (Dobesilato de calcio) actúa a nivel de las paredes capilares, regularizando las funciones fisiológicas como son: la permeabilidad aumentada y la resistencia disminuida¹. A nivel de la pared vascular, inhibe las sustancias vasoactivas responsables de la contractura o acortamiento de las células endoteliales: bradicinina, histamina y serotonina, normalizando la permeabilidad capilar. Inhibe las enzimas que degradan los mucopolisacáridos, componentes de la membrana basal, normalizando la resistencia capilar. Facilita la reticulación de sustancias colagenoides de la membrana basal por enlaces covalentes, Dobesilato de calcio-colágeno, normalizando la resistencia capilar.

A nivel del sistema hematológico, evita la destrucción de las membranas plaquetarias y su efecto trombogénico.

2

Tiene un efecto antiaglutinante eritrocitario, mejorando la viscosidad sanguínea, incrementa la elasticidad y deformabilidad eritrocitaria, permitiendo una mejor irrigación de los tejidos, reduce el nivel de proteínas plasmáticas de alta densidad, disminuyendo la viscosidad plasmática.

Incrementa el flujo linfático de retorno con lo cual se obtiene un efecto antiedematoso. El dobesilato de calcio, administrado por vía oral durante al menos cuatro semanas, mejora en forma estadísticamente significativa los calambres nocturnos y es eficaz cuando los síntomas son más severos².

Es un producto muy bien tolerado; en raras ocasiones se han reportado alteraciones gastrointestinales incluyendo náusea y diarrea, reacciones cutáneas y fiebre¹.

Está indicado en el tratamiento de: microangiopatías, en particular retinopatía diabética; signos de insuficiencia venosa crónica en los miembros inferiores (dolor, calambres, parestesia, edema, dermatosis); como adyuvante en tromboflebitis superficiales, síndrome hemorroidal, trastornos de microcirculación de origen arteriovenoso.

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue comparar la biodisponibilidad, en términos de la cantidad de fármaco absorbido, entre dos formulaciones, la formulación de prueba Dobesilato de Calcio de Laboratorios LETI, S.A.V., luego de la administración de un comprimido de 1000 mg, de liberación prolongada administrado una vez al día y Doxium®, de Laboratorios LETI, S.A.V., cápsulas de 500 mg de liberación inmediata en 2 tomas (una cada 12 horas), formulación de referencia, totalizando la misma dosis de 1000 mg, en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno.

Métodos

Se realizó un estudio cruzado, de dosis única, bajo condiciones de ayuno con dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, (2x2) con un periodo de lavado de 14 días entre cada dosis, en 14 sujetos voluntarios sanos, adultos, de ambos géneros. En este estudio los sujetos se asignaron de manera aleatoria, a cada una de las secuencias de administración.

Se suministró a los voluntarios una dosis única de Dobesilato de Calcio 1000 mg comprimidos de Liberación Prolongada, o 1 cápsula de Dobesilato de Calcio de 500 mg dos dosis, una cada 12 horas, por vía oral, ambas formulaciones elaboradas y provistas por Laboratorios LETI, S.A.V.

Se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas los siguientes parámetros: C_{max} , mediante observación directa, Área bajo la curva de cero a las 24 horas (ABC_{0-24}), y Área bajo la curva de cero al infinito ($ABC_{0-\text{inf}}$), así como el tiempo en el que ocurre la concentración máxima (T_{max}). Se utilizó el método no compartimental para la determinación de los parámetros farmacocinéticos.

Métodos de cálculo de los parámetros Farmacocinéticos

El Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo se calculó desde la administración hasta el t 24, posología solicitada para la medicación test (ABC_{0-t}), por el método trapezoidal. Software: Excel.

Para la cuantificación de Dobesilato de Calcio en plasma humano se empleó un método analítico por cromatografía de líquidos y detección UV/Vis, utilizando una columna X Terra RP18 4.6 x 250 mm, 5 μm , con fase móvil solución amortiguadora de fosfatos 10 mM pH 4.45 \pm 0.05: acetonitrilo 90:10 v/v, con una velocidad de flujo de 0.8 mL/min, y Metronidazol como estándar interno. Los analitos son extraídos de muestras plasmáticas por medio de la técnica de precipitación utilizando metanol. El intervalo de la curva es de 0.8 – 16.0 $\mu\text{g/mL}$.

Se compararon las medias y los intervalos de confianza, se aceptaron valores entre el 80% a 125%, para el cociente de los promedios de los parámetros farmacocinéticos C_{max} y ABC_{0-t} y $ABC_{0-\text{inf}}$.

	Dobesilato de Calcio LP c/24 h	Dobesilato de Calcio LI c/12h	P LN transformados
C _{max}	10.15+/-1.94 µ/mL	8.96+/-1.88 µ/mL	0.09
ABC ₀₋₂₄	92.84+/-15.96 µ/mL/h	88.74+/-12.86 µ/mL/h	0.26
ABC _{0-∞}	96.57+/-16.28 µ/mL/h	93.35+/-15.28 µ/mL/h	0.33
T _{max}	4.79+/-0.2 h	4.68 +/- 0.36	0.80

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos formulaciones en ninguno de los parámetros evaluados en las 24 horas (intervalo terapéutico).

	Medias	IC 95% mínimo	IC 95% máximo
C _{max}	105.8 %	103.67%	107.9 %
ABC ₀₋₂₄	99.1 %	98.35%	99.84%
ABC _{0-∞}	100.7 %	98.69%	102.00%

Las relaciones entre las medias de ambos productos y sus intervalos de confianza al 95% se mantienen dentro de los límites aceptados para productos similares. (80% -125%)

No se reportaron EA de importancia relacionados con la medicación.

Discusión

La falta de adherencia al tratamiento farmacológico o incumplimiento terapéutico es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas. Se estima que, en general, un 20-50% de los pacientes no toma sus medicaciones como están prescritas³, aunque la tasa de incumplimiento puede variar mucho según la patología³⁻⁵. En el contexto de las enfermedades crónicas, la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios³. Así, en un estudio sobre diabetes y enfermedad cardíaca, los pacientes con falta de adherencia tenían tasas de mortalidad significativamente más altas que los pacientes cumplidores (12,1% vs 6,7%), y en otro estudio en pacientes con diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia e insuficiencia cardíaca, encontraron que para todas estas patologías las tasas de hospitalización eran significativamente más altas en pacientes con baja adherencia (13% vs 30% para diabéticos; 19% vs 28% en hipertensión)⁵.

Por ejemplo, recomienda tener en cuenta el deseo de los pacientes de minimizar la cantidad de medicación que toman, preguntar a los pacientes por sus inquietudes acerca de la medicación (efectos adversos o riesgo de dependencia), discutir con el paciente sobre cómo incorporar la toma de medicación a su rutina diaria o sobre posibles alternativas no farmacológicas, etc^{6,7}.

Laboratorios LETI, S.A.V. ha desarrollado en Venezuela una nueva formulación de Dobesilato de Calcio para ser admi-

nistrada cada 24 horas y así disminuir el número de tomas diarias y aumentar el cumplimiento del tratamiento, y por ende, la comodidad y calidad de vida del paciente, toda vez que las indicaciones de este medicamento son patologías de manejo crónico.

En este estudio se comprobó que la administración de una dosis única de 1000 mg de la nueva formulación de dobesilato de calcio LP tiene una velocidad de absorción y una cantidad de droga absorbida similar a la administración de 500 mg BID de la formulación convencional, lo que nos indica que podemos sustituirla de manera adecuada y mejorar el cumplimiento y la calidad de vida de estos pacientes.

Conclusiones

En este estudio se pudo comprobar que el Dobesilato de Calcio LP suministrado en una dosis diaria de 1000 mg se absorbe a una misma velocidad medida por la C_{max} y en una cantidad medida por las ABC, similares, por lo cual debemos esperar efectos terapéuticos equivalentes.

Referencias

1. Información para prescribir Doxium 500. GRÜNENTHAL DE MÉXICO, S.A. DE C.V. Reg. Núm. 012M80, SSA IV.
2. Ciapponi A; Laffaire E; Roque M. Calcium Dobesilate for Chronic Venous Insufficiency: A Systematic Review. *Angiology*. 2004; 55(2):147-154.
3. Kripalani S, Yao X, Haynes B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med*. 2007; 167(6):540-550.
4. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004; 28:113-120.
5. Thinking outside the pillbox: a system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease. New England Healthcare Institute Web site [Documento en línea] Disponible en: HYPERLINK "http://www.nehi.net/writable/.../pa_issue_brief_final.pdf" www.nehi.net/writable/.../pa_issue_brief_final.pdf [Consulta Abril 2016].
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) NICE Guideline 76. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: NICE, 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg76/resources/guidance-medicines-adherence-pdf>.
7. Alonso, M.A., Alvarez J., Arroyo J., Ávila L., Aylon R., Gangoso A., et al. Adherencia Terapéutica. *Boletín Electrónico Salud Madrid: Notas Farmaco Terapéuticas*, Vol. 13, Numero 8, 2006, p.31-38. Editores Servicio Madrileño De Salud, Gerencia De Atención Primaria [Documento electrónico]. Disponible en: HYPERLINK "<http://www.infodoctor.org/notas/NF2006-8.pdf>"