

Anexo I

Equipamiento

Cromatografía

Las determinaciones por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) fueron realizadas en un cromatógrafo Gilson, equipado con un sistema de bombeo doble modelo 322-H2, un detector UV-Visible modelo 156, una interfaz modelo 506C y una estación de trabajo operada con el software UniPoint LC versión 3.3 (Gilson SAS, Villiers-Le-Bel, Francia). Se utilizó un inyector manual Rheodyne, modelo 7725, con loop fijo de 20 µl (Rheodyne, CA, EE.UU.).

Espectrofotometría UV-Visible

Las determinaciones se realizaron en un espectrofotómetro ThermoSpectronic, modelo Helios-beta (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE.UU.). Intervalo de trabajo: 194,0-1100,0 nm. Ancho de banda: fijo, de 2,0 nm.

Ensayos de Disolución

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en un equipo de disolución Sotax AT 7 (Sotax AG, Basilea, Suiza), que posee sistema de muestreo manual y un baño con capacidad para siete vasos.

Otros equipos

- **Balanza:** Mettler Toledo, modelo AG 204 (Mettler-Toledo AG, Greifensee, Suiza). Precisión: 0,1 mg. Capacidad máxima: 210 g.

- **Sonicador:** Branson, modelo DTH-2210, equipado con reloj digital y calefactor. Volumen: 2,8 l. Potencia RF: 125 W. Potencia calorífica: 109 W.

- **Centrífugas:** para tubos de 10-15 ml de capacidad se empleó una centrífuga Presvac, modelo DCS-16 (Presvac SRL, Buenos Aires, Argentina). Velocidad máxima: 3500 rpm. Para tubos tipo eppendorf de capacidad 1,5 ml se utilizó una centrífuga Gelec, modelo G-130D (Compañía Científica SRL, Buenos Aires, Argentina). Velocidad máxima: 14000 rpm.

- **pH-Metro:** Altronix, modelo TPX (SAEN SRL, Buenos Aires, Argentina). Rango de medida: 0,0-14,0 de pH. Resolución: 0,01.

- **Evaporador por corriente de N₂:** se trata de un equipo artesanal, compuesto por un tubo de N₂ conectado a un peine de vidrio hueco. El N₂ ventea por las terminaciones del peine, que se encuentran introducidas en los tubos de ensayo con el solvente a evaporar, y que a su vez se sumergen en un baño de agua a la temperatura deseada.

Anexo II

Producción científica

Trabajos publicados en revistas internacionales con referato

1.
“Dissolution studies of generic medications: New evidence of deviations from the Transitivity principle”
Ruiz, ME; Gregorini, A; Talevi, A; Volonté, MG
Aceptado para su publicación en *Dissolution Technologies* (2011)
2.
“Is saliva suitable as the biological fluid in relative bioavailability studies? Analysis of its performance in a 4x2 replicate crossover design”
Ruiz, ME; Volonté, MG; M. de Buschiazzo, P; Fagiolino, P
European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (2011)
DOI: 10.1007/s13318-011-0051-z
3.
“The use of saliva as biological fluid in relative bioavailability studies: comparison and correlation with plasma results”
Ruiz, ME; Conforti, P; Fagiolino, P; Volonté, MG
Biopharm Drug Dispos 31: 476-485 (2010)

Trabajos presentados en Congresos

Nacionales

1.

“Control de calidad de comprimidos de Oxcarbazepina 600 mg y comparación de perfiles de disolución”

Ruiz, ME; Gregorini, A; Volonté, MG

XX Congreso Farmacéutico Argentino. COFA 2011

Potrero de los Funes, San Luis, agosto de 2011

2.

“Biodisponibilidad Individual vs. Biodisponibilidad Media: un ejemplo para Fenitoína”

Ruiz, ME; Fagiolino, P; M. de Buschiazzo, P; Volonté, MG

VI Congreso y Exposición de Tecnología Farmacéutica. ETIF 2010

Buenos Aires, octubre de 2010

3.

“Estudio de Biodisponibilidad Relativa en saliva de dos formulaciones de Fenitoína 100 mg, cápsulas de liberación inmediata”

Ruiz, ME; Fagiolino, P; M. de Buschiazzo, P; Volonté, MG

X Jornadas de Farmacia y Bioquímica Industrial. JorFyBI 2009

Buenos Aires, octubre de 2009

4.

“Genéricos, similares y sustitución: el problema de la transitividad”

Ruiz, ME; Gregorini, A; Talevi, A; Volonté, MG

X Jornadas de Farmacia y Bioquímica Industrial. JorFyBI 2009

Buenos Aires, octubre de 2009

5.

“Desarrollo y validación de una metodología analítica por HPLC aplicable al monitoreo terapéutico de Carbamazepina en plasma humano”

Ruiz, ME; Conforti, P; Volonté, MG

XVIII Congreso Farmacéutico Argentino. COFA 2007

Mendoza, octubre de 2007

Internacionales

6.

“Estudio de Biodisponibilidad Relativa en saliva de dos formulaciones de Carbamazepina 200 mg. Comparación con datos in vitro”

Ruiz, ME; Alvariza, S; Conforti, P; Fagiolino, P; Volonté, MG

XII Congreso de la Federación Sudamericana. FEFAS 2008

Montevideo, noviembre de 2008

7.

“Estudio comparativo de los perfiles de disolución de comprimidos conteniendo Carbamazepina 200 mg”

Alvariza, S; Ruiz, ME; Perdomo, V; González, N

XIII Jornadas Rioplatenses de Farmacia Hospitalaria

Montevideo, noviembre de 2007

Anexo III

Protocolos de los estudios con pacientes/voluntarios y su aprobación por el Comité de Ética

I. Monitorización de niveles plasmáticos y salivales de CBZ en pacientes

TITULO DEL ESTUDIO: “Intercambiabilidad de medicamentos bioequivalentes: desde la farmacocinética a la terapéutica”

El presente estudio clínico se llevará a cabo según un protocolo adecuado, acorde con las disposiciones de ANMAT, sobre el Régimen de buenas prácticas de investigación en estudios de Farmacología Clínica (Disposición 5330/97), y en estudios de Bioequivalencia (Disposición 3185/99 y Disposición 3598/02). Se desarrollará siguiendo las GCPs (Buenas Prácticas Clínicas), propuestas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que se basan en la documentación existente sobre el tema, generada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Así mismo, serán respetados los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki.

El lenguaje que se ha utilizado en este modelo de consentimiento informado es práctico, simple y coloquial, comprensible para una persona de cualquier nivel de escolaridad. En el caso de que el voluntario no entendiera alguna terminología, los investigadores le explicarán su significado.

Este modelo consta de dos partes:

1. Información para el voluntario.
2. Modelo de Consentimiento para la firma

1. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lo invitamos a formar parte de un estudio clínico en el cual participan solamente las personas que por libre voluntad desean hacerlo. A continuación, le proporcionaremos la información necesaria para que usted comprenda las características del estudio.

Objetivos

En este estudio se compararán los niveles en sangre y en saliva, de la droga con la que Ud. se encuentra medicado (Carbamacepina), utilizando comprimidos de dos marcas distintas, para analizar los efectos que este intercambio pueda tener.

Diseño del estudio

Para ser aceptado como participante de este estudio el único requisito es que se encuentre medicado con Carbamacepina 200 mg.

Usted recibirá su medicación en forma habitual, a través de la farmacia del hospital, en cantidad necesaria para 30 días. En este período, deberá acudir al hospital

dos veces, una la tercera y otra la cuarta semana, para realizarse una extracción de sangre y de saliva cada vez.

Cuando acuda para la segunda extracción se le volverá a entregar su medicación para otros 30 días, en los que se repetirá el esquema de dos extracciones, en la séptima y octava semana nuevamente.

Es muy importante que Ud. tome los comprimidos entregados y no otros que pudiera tener en su domicilio.

La duración total del estudio será de 8 semanas aproximadamente, las primeras cuatro tomando una medicación y realizando dos extracciones, y las cuatro semanas restantes tomando otra medicación y realizando dos extracciones más. La última vez que acuda al hospital se le entregará la medicación para que continúe su tratamiento normalmente.

Los días de extracción deberá concurrir al hospital a las 10:00 horas aproximadamente, con un ayuno no menor a 2 horas. Lo más importante de la hora de extracción es que sea siempre antes de una toma de medicamento.

Se le extraerá una muestra de sangre (aprox. 5 ml) y otra de saliva (aprox. 2 ml).

Los gastos ocasionados por su traslado (ida y vuelta) al hospital los cuatro días de extracción, serán cubiertos por el equipo de investigación.

Posibles riesgos y/ o molestias

Debido a que el presente estudio se realiza con la medicación que Ud. toma habitualmente, no presenta riesgos ni molestias adicionales a los que normalmente le produce su medicamento. Por otro lado, la Carbamacepina es una droga bien tolerada. La mayoría de las reacciones adversas se manifiestan cuando se administran dosis muy altas de este medicamento y se dan principalmente al comienzo del tratamiento, desapareciendo solas con el paso del tiempo.

Posibles beneficios

Esperamos que la información que se obtenga como resultado de esta investigación beneficie en el futuro a Ud. y a los demás pacientes tratados con Carbamacepina.

Derechos del voluntario:

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede escoger no participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener que dar una razón. El equipo de investigación puede decidir dar por terminada su participación en el caso de que Ud. no cumpla con la conducta a seguir antes y durante el estudio, detallada en el diseño del estudio.

En cualquier caso Ud. seguirá recibiendo su medicación en forma habitual.

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por la presente presto mi consentimiento para participar voluntariamente en el presente estudio, donde se me extraerán cuatro muestras de sangre y cuatro de saliva durante mi tratamiento habitual con Carbamacepina 200 mg, comprimidos.

Declaro que he tenido tiempo suficiente para leer y analizar toda la información referida a las características y objetivos del estudio, y que me han respondido satisfactoriamente todas mis inquietudes.

Mi participación es voluntaria y si me negara a participar o me retirara antes de finalizar el estudio no recibiré ningún tipo de sanción y tampoco perderé alguno de mis derechos. Podrán presentarse circunstancias que provoquen que los investigadores me retiren del estudio sin mi consentimiento, las que se deberán al incumplimiento de las premisas exigidas.

También entiendo que todas las muestras que se obtengan durante este estudio (muestras de sangre y saliva) serán utilizadas para la investigación. No se realizarán estudios genéticos en ninguna de las muestras recolectadas.

Autorizo a los investigadores que realizan este estudio, al Comité de Revisión y Ética y a las Autoridades Sanitarias a tener acceso a mis registros médicos.

Firma del Voluntario:
Nombre y Apellido:
Domicilio:
Documento:
Lugar y Fecha:

Firma del Investigador:
Nombre y Apellido:
Domicilio:
Documento:
Lugar y Fecha:

Se firmarán 2 copias, una para el equipo de investigación y otra para el voluntario.



Avenida 51 entre 29 y 30 – 1900 – La Plata – Buenos Aires – Argentina
Departamento de Docencia e Investigación: Comité de Bioética – Teléfono 0221-4535000 internos 307 – E-mail docencia@netverk.com.ar

La Plata, 29 de Agosto de 2006

Por la presente le informo que este Comité ha evaluado y aprobado el Protocolo correspondiente al Proyecto **“Intercambialidad de Medicamentos Bioequivalentes: desde la farmacocinética a la terapéutica”** realizado en el Hospital Prof. Dr. Rodolfo Rossi y en la Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP).

Adjunto encontrará la lista de miembros de este Comité que participó de la revisión y aprobación de la documentación presentada.

Atentamente.

Coordinador: Dr. Julio C. Brolese
Dr. Jorge Binetti
Dr. Ricardo J. Cerdá
Filos. Marta Pérez
Lic. Fernando Poletta
Dr. Alfredo Uranga

Dr. Julio C. Brolese

Coordinador
Comité de Bioética

II. Estudio de Biodisponibilidad Relativa de comprimidos de CBZ 200 mg en voluntarios sanos

TITULO DEL ESTUDIO: “Estudio de Biodisponibilidad Relativa entre distintas formulaciones sólidas orales de Carbamazepina 200 mg, administradas en dosis única y monitorizadas en saliva”

El presente estudio clínico se llevará a cabo según un protocolo adecuado, acorde con las disposiciones de ANMAT, sobre el Régimen de buenas prácticas de investigación en estudios de Farmacología Clínica (Disposición 5330/97), y en estudios de Bioequivalencia (Disposición 3185/99 y Disposición 3598/02). Se desarrollará siguiendo las GCPs (Buenas Prácticas Clínicas), propuestas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que se basan en la documentación existente sobre el tema, generada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Así mismo, serán respetados los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki.

El lenguaje que se ha utilizado en este modelo de consentimiento informado es práctico, simple y coloquial, comprensible para una persona de cualquier nivel de escolaridad. En el caso de que el voluntario no entendiera alguna terminología, los investigadores le explicarán su significado.

Este modelo consta de dos partes:

1. Información para el voluntario.
2. Modelo de Consentimiento para la firma

1. INFORMACIÓN PARA EL VOLUNTARIO

Introducción

Lo invitamos a formar parte de un estudio clínico (un tipo de estudio de investigación), en el cual participan solamente las personas que por libre voluntad desean hacerlo. Está seguro de su decisión sobre participar en esta investigación. A continuación, le proporcionaremos la información requerida para que usted comprenda las características del estudio, dedique el tiempo que necesite para leerla con atención y consulte si así lo desea con su familia, amigos y médico general o de familia.

Objetivos

El objetivo de este estudio es comparar los niveles de una droga en saliva y el tiempo en el cual se alcanza la máxima concentración, es decir su Biodisponibilidad, después de administrar un comprimido conteniendo dicha droga, en medicamentos de diferentes marcas.

Características de la droga en evaluación

La droga utilizada en este estudio es Carbamazepina, que se usa para el tratamiento de crisis epilépticas. La epilepsia es una afección caracterizada por ataques

repetidos. Tales ataques se producen cuando los mensajes del cerebro hacia los músculos no son debidamente transmitidos por las vías nerviosas del organismo. Carbamazepina contribuye al control de la transmisión de estos mensajes. Se emplea así mismo, contra algunas enfermedades neurológicas y ciertas condiciones psiquiátricas tales como un trastorno llamado manía y un determinado tipo de depresión.

Protocolo del estudio

El estudio se realizará sobre 8 voluntarios sanos, con edades entre 18 y 50 años, divididos en dos grupos.

Si Ud. acepta integrar uno de estos grupos recibirá en dos ocasiones un comprimido de cada uno de los medicamentos, con un intervalo de 15 días entre cada toma, para permitir que la dosis previa se haya eliminado del organismo.

La duración total del estudio será de 3 semanas, durante las cuales será evaluado ambulatoriamente hasta las 48 horas de recibida la medicación. Esta metodología se repetirá cada vez que tome el medicamento, es decir dos en total.

Ud. será asignado al azar a uno de los grupos, al azar significa que lo colocan en un grupo el cual es determinado a la suerte.

Si Ud. decide participar en esta investigación será evaluado por un médico, quien le indicará una serie de análisis bioquímicos y le realizará un examen clínico, para la detección de síntomas, signos, y/o patologías asociadas, a través del llenado de una planilla confeccionada a tal fin, y verificará si reúne los requisitos necesarios para participar del estudio.

Para ser aceptado como voluntario, debe reunir ciertas condiciones que se detallan a continuación:

- Ser una persona sana, entre 18 y 50 años de edad
- No fumador, sin historia de alcoholismo o abuso de drogas.
- Tener un peso normal
- Exámenes bioquímicos normales
- HIV negativo
- Test de embarazo negativo (para voluntarios de sexo femenino)

Los criterios de exclusión comprenden:

- Anormalidad en alguno de los exámenes realizados
- Obesos / Desnutridos
- Enfermedades asociadas
- Embarazo o amamantamiento (en voluntarios de sexo femenino)
- Antecedentes de Alergia
- Participación en otro estudio clínico como voluntario en los últimos 30 días.
- Donación de sangre dentro de los últimos 3 meses.
- Ingesta crónica de medicamentos
- Ingesta de cualquier medicamento en la semana previa al estudio
- Adicciones a drogas
- Ingesta de alimentos asados al carbón en la semana previa al estudio
- Ingesta de alcohol 48 horas antes del estudio
- Ingesta de té, mate, café, 24 horas antes del estudio

- Actividad física intensa 24 horas antes del estudio

Aquellos voluntarios que no reúnan los requisitos necesarios para participar en el estudio debido a que se ha detectado alguna anomalía o patología al realizarle los exámenes correspondientes serán derivados dentro del centro de salud para que reciban el tratamiento correspondiente.

Durante los períodos de toma de muestras:

- No podrá realizar actividad física
- Deberá consumir una dieta equilibrada, normocalórica, igual a la de los demás voluntarios.
- No consumirá tabaco, alcohol, medicamentos
- No ingerirá alimentos o bebidas que puedan alterar la función circulatoria, gastrointestinal, hepática o renal (por ejemplo, té, café, mate, etc.)

El día del inicio del estudio, deberá concurrir al hospital a las 07.00 horas, con un ayuno no menor a 12 horas.

Luego de permanecer en reposo durante 60 minutos, se le extraerá una muestra de saliva (hora cero), previamente a la ingesta de un comprimido de 200 mg de Carbamazepina (de la marca que le haya tocado al azar), con una cantidad constante de agua, por ejemplo 150 ml. Inmediatamente después de la administración deberá enjuagarse exhaustivamente la boca con agua. Las tomas de muestra se repetirán a los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 10, 12, 24, 36 y 48 horas de haber recibido una dosis única del medicamento. En caso de ser necesario, podrá masticar para-film para facilitar la producción de saliva.

Es decir, se le realizarán 17 muestreos en total para cada período de evaluación:

14 durante el primer día, y 3 más en los días siguientes, de forma ambulatoria.

Durante los dos días que dura el estudio en cada ciclo, Ud. tendrá un control clínico para identificar la aparición de cualquier reacción adversa, que pueda estar relacionado con el uso de la Carbamazepina. Se le realizarán controles de presión arterial y la frecuencia del pulso cada hora, durante las primeras cuatro horas.

Posibles riesgos y/ o molestias

Mientras esté participando en este estudio, usted podría presentar algún efecto secundario del medicamento. Sin embargo, la Carbamazepina es una droga bien tolerada. La mayoría de las reacciones adversas se manifiestan cuando se administran dosis muy altas de este medicamento y se dan principalmente al comienzo del tratamiento, desapareciendo solas con el paso del tiempo. Tenga en cuenta que en este estudio Ud. recibirá una dosis terapéutica única de cada medicamento a evaluar, por lo que sería muy poco probable que aparezcan efectos adversos, dado que los mismos suelen ocurrir durante tratamientos prolongados.

Además, Ud. recibirá atención médica y un control clínico para identificar la aparición de algún evento adverso. Si durante el período ambulatorio, Ud. advierte algún síntoma que lo preocupe, puede comunicarse con el centro de Investigación, y será atendido inmediatamente.

A continuación se detallan estos efectos adversos, ordenados según el sistema u órgano que puedan afectar:

Sistema Cardiovascular: Se han reportado unos pocos casos de bloqueo aurículo-ventricular reversible (trastorno cardíaco), bradicardia (pulso lento) y arritmia (latidos cardíacos irregulares), y un caso de insuficiencia cardíaca congestiva (disminución de la capacidad de funcionamiento del corazón). Además raramente se han observado trastornos de la conducción cardíaca, hipertensión (presión arterial alta) o hipotensión (presión arterial baja), agravamiento de la coronariopatía (trastorno de las arterias cardíacas), tromboflebitis (inflamación de las venas de las piernas producida por la presencia de un coágulo sanguíneo) y tromboembolia (bloqueo de un vaso sanguíneo debido a la obstrucción producida por un cuerpo extraño que puede ser por ejemplo un coágulo).

Aparato Respiratorio: Hipersensibilidad pulmonar caracterizada por fiebre, dificultad para respirar, neumonía (muy raro).

Sistema Nervioso: Los más frecuentes son somnolencia, visión borrosa o doble, fatiga, nistagmo (movimientos involuntarios de los ojos en varios sentidos), vértigo, dolor de cabeza, dificultad para moverse, mareos. Raramente se han presentado movimientos involuntarios anormales, por ejemplo temblores y tics, trastornos del habla, debilidad muscular, entumecimiento u hormigueo de las extremidades, alucinaciones, pérdida del apetito, nerviosismo, agitación, conducta agresiva u otros cambios del humor o mentales.

Sistema endocrino y metabolismo: La Carbamazepina puede causar ocasionalmente retención de líquidos, disminución de los niveles de sodio en sangre y aumento de peso. En pocos casos se han reportado variaciones de las concentraciones de hormonas tiroideas, aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre y disminución del calcio plasmático que puede dar lugar a problemas óseos.

Sangre: En el 20% de los pacientes se ha observado durante los primeros meses de tratamiento, una disminución de la cantidad de glóbulos blancos, y menos frecuentemente un descenso en el número de plaquetas. También se han reportado algunos tipos de anemia.

Hígado: Se han presentado casos de hepatitis y alteraciones de las enzimas hepáticas.

Sistema Gastrointestinal: Los efectos más comunes son náuseas, vómitos, sequedad de boca, y ocasionalmente se ha observado diarrea, estreñimiento y dolor abdominal.

Sistema Urogenital: Puede producir una disminución de la función renal (muy raro) y alteraciones tales como oscurecimiento de la orina, necesidad frecuente de orinar, descenso del volumen de orina. En casos aislados se ha observado impotencia y otros trastornos sexuales.

Piel y Anexos: Los más frecuentes son reacciones alérgicas que pueden ser graves y picazón. Ocasionalmente se ha presentado dermatitis exfoliativa (descamación de la piel), síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad inflamatoria que afecta las mucosas de labios, ojos y nariz y puede estar acompañada de fiebre). Además, se han observado en muy pocos casos la aparición de hematomas inexplicables, enrojecimiento y manchas en la piel, acné y caída de cabello.

Reacciones de hipersensibilidad: Son relativamente comunes. En general se manifiestan con alteraciones en la piel, pero se han informado casos en los que han resultado afectados la médula ósea, el hígado, el corazón, los pulmones y el sistema gastrointestinal.

Sistema óseo y muscular: Se han reportado ocasionalmente dolores articulares, musculares y calambres.

Órganos sensoriales: Muy raros: trastornos auditivos, del gusto y conjuntivitis. La Carbamazepina es carcinógena en la rata, aunque no se han reportado estudios que demuestren que lo sea en el ser humano.

Posibles beneficios

Esperamos que la información que se obtenga como resultado de esta investigación beneficien en el futuro a los pacientes tratados con Carbamazepina.

Derechos del voluntario

Participación voluntaria y retiro

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede escoger no participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener que dar una razón. Ud. no tiene obligación de finalizar el estudio, pero desearíamos que así lo hiciese. El retirarse del estudio no le representará ninguna penalidad.

Notificación de nuevos hallazgos

Ud. será informado durante todo el ensayo de cualquier evento que se produzca o cualquier nueva información relevante ocurrida durante el transcurso del estudio que pudiera afectar su salud, bienestar o interés por continuar en el estudio.

Salida del estudio

El equipo de investigación puede decidir dar por terminada su participación en el caso de que Ud. no cumpla con la conducta a seguir antes y durante el estudio, detallada en el diseño del estudio (no realizar actividad física, no consumir café, té, mate, etc).

Confidencialidad

Todos los datos obtenidos en el ensayo con relación a su persona serán custodiados, garantizando discreción y confidencialidad sobre su identificación y para esto en la documentación generada en el ensayo clínico sólo se recogerán las iniciales de sus nombres y apellidos.

Los miembros del comité de Revisión y de Ética y las Autoridades Sanitarias tendrán libre acceso a su Historia Clínica para la verificación de los procedimientos y/ o datos del ensayo clínico sin violar su confidencialidad hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables. Al firmar este consentimiento usted está autorizando dicho acceso.

Pago por Participación

La participación es voluntaria, no habiendo un pago por la misma.

Costos

No hay costos adicionales para usted al participar en este estudio.

Preguntas/ Contactos

Si durante el curso del estudio Ud. tiene preguntas acerca de la naturaleza del mismo o sobre sus derechos o cree que ha sufrido una lesión relacionada con el estudio clínico o necesita tratamiento médico de emergencia, debe contactar al médico encargado de la investigación.

No firme el formulario de consentimiento a menos que Ud. haya tenido la oportunidad de realizar preguntas y obtenido respuestas satisfactorias a las mismas. Su consentimiento debe ser dado voluntariamente, sin coerción o forzado.

Ud. debe recibir y conservar en su poder un original de la hoja de información y del formulario de consentimiento escrito firmado.

2. CONSENTIMIENTO PARA LA FIRMA

Por la presente presto mi consentimiento para participar como voluntario en el presente Estudio de Biodisponibilidad Relativa, donde se me administrarán 200 mg de Carbamazepina, en comprimidos. Declaro que he tenido tiempo suficiente para leer y analizar toda la información referida a las características y objetivos del estudio, de la droga en evaluación y los potenciales efectos adversos que pudiesen sobrevenir y que me han respondido satisfactoriamente todas mis inquietudes.

Mi participación es voluntaria y si me negara a participar o me retirara antes de finalizar el estudio no recibiré ningún tipo de sanción.

Entiendo que durante este estudio, pueden surgir nuevos hallazgos tanto positivos como negativos respecto a la seguridad de este tratamiento. En dicho caso seré informado. Podrán presentarse circunstancias que provoquen que los investigadores me retiren del estudio sin mi consentimiento. Estas incluyen: incumplimiento de las premisas exigidas durante el período del estudio o la aparición de un efecto adverso inesperado que pueda afectar mi salud.

También entiendo que todas las muestras que se obtengan durante este estudio (saliva) serán utilizadas para la investigación. No se realizarán estudios genéticos en ninguna de las muestras recolectadas.

Si surge algún problema o tengo alguna duda durante el estudio con respecto a la investigación deberé comunicarme con el médico del estudio.

Autorizo a los investigadores que realizan este estudio, al Comité de Revisión y Ética y a las Autoridades Sanitarias a tener acceso a mis registros médicos.

Firma del Voluntario:

Nombre y Apellido:

Domicilio:

Documento:

Fecha:

Nombre y Apellido:
Domicilio:
Documento:
Fecha:

Firma del Investigador Principal:
Nombre y Apellido:
Domicilio:
Documento:
Fecha:



Avenida 51 entre 29 y 30 - 1900 - La Plata - Buenos Aires - Argentina
Departamento de Docencia e Investigación; Comité de Ética de la Investigación - Teléfono 0221-4535000 interno 307 - Fax 0221-4531551

La Plata, 6 de Diciembre de 2007

Ref.: Trabajo de Investigación titulado **"Estudio de Biodisponibilidad Relativa entre distintas formulaciones sólidas orales de Carbamazepina 200 mg, administradas en dosis única y monitorizadas en saliva"**

Por medio de la presente, le notificamos que este Comité de Ética de la Investigación ha evaluado y aprobado los siguientes documentos relacionados al estudio de referencia:

- Protocolo de Investigación en Español.
- Consentimiento Informado en Español.

Adjunto encontrará la lista de miembros de este Comité que participó de la revisión y aprobación de la documentación presentada.

Atentamente.

Presidente: Dr. Julio C. Brolese

Miembros: Dr. Jorge Binetti

Dr. Ricardo J. Cerdá

Dr. José Ferre

Dr. Arturo López Akimenco



Dr. JULIO C. BROLESE
PRESIDENTE
Comité de Ética de la Investigación
Hospital Italiano de La Plata

III. Estudio de Biodisponibilidad Relativa de cápsulas de PHT 100 mg en voluntarios sanos

TITULO DEL ESTUDIO: “Estudio de Biodisponibilidad Relativa entre distintas formulaciones sólidas orales de Fenitoína 100 mg, administradas en dosis única y monitorizadas en saliva”

El presente estudio clínico se llevará a cabo según un protocolo adecuado, acorde con las disposiciones de ANMAT, sobre el Régimen de buenas prácticas de investigación en estudios de Farmacología Clínica (Disposición 5330/97), y en estudios de Bioequivalencia (Disposición 3185/99 y Disposición 3598/02). Se desarrollará siguiendo las GCPs (Buenas Prácticas Clínicas), propuestas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que se basan en la documentación existente sobre el tema, generada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Así mismo, serán respetados los principios éticos originados por la Declaración de Helsinki.

El lenguaje que se ha utilizado en este modelo de consentimiento informado es práctico, simple y coloquial, comprensible para una persona de cualquier nivel de escolaridad. En el caso de que el voluntario no entendiera alguna terminología, los investigadores le explicarán su significado.

Este modelo consta de dos partes:

1. Información para el voluntario.
2. Modelo de Consentimiento para la firma

1. INFORMACIÓN PARA EL VOLUNTARIO

Introducción

Lo invitamos a formar parte de un estudio clínico (un tipo de estudio de investigación), en el cual participan solamente las personas que por libre voluntad desean hacerlo. Esté seguro de su decisión sobre participar en esta investigación. A continuación, le proporcionaremos la información requerida para que usted comprenda las características del estudio, dedique el tiempo que necesite para leerla con atención y consulte si así lo desea con su familia, amigos y médico general o de familia.

Objetivos

El objetivo de este estudio es comparar los niveles de una droga en saliva y el tiempo en el cual se alcanza la máxima concentración, es decir su Biodisponibilidad, después de administrar un comprimido conteniendo dicha droga, en medicamentos de diferentes marcas.

Características de la droga en evaluación

La droga utilizada en este estudio es Fenitoína, que se usa para el tratamiento de crisis epilépticas. La epilepsia es una afección caracterizada por ataques repetidos.

Tales ataques se producen cuando los mensajes del cerebro hacia los músculos no son debidamente transmitidos por las vías nerviosas del organismo. La Fenitoína contribuye al control de la transmisión de estos mensajes. Se emplea así mismo, contra algunas enfermedades neurológicas y ciertas condiciones psiquiátricas tales como un trastorno llamado manía y un determinado tipo de depresión.

Protocolo del estudio

El estudio se realizará sobre 16 voluntarios sanos, con edades entre 18 y 50 años, divididos en cuatro grupos.

Si Ud. acepta integrar uno de estos grupos recibirá en cuatro ocasiones un comprimido de cada uno de los medicamentos, con un intervalo de 15 días entre cada toma, para permitir que la dosis previa se haya eliminado del organismo.

La duración total del estudio será de 7 semanas, durante las cuales será evaluado ambulatoriamente hasta las 24 horas de recibida la medicación. Esta metodología se repetirá cada vez que tome el medicamento, es decir cuatro en total.

Ud. será asignado al azar a uno de los grupos, al azar significa que lo colocan en un grupo el cual es determinado a la suerte.

Si Ud. decide participar en esta investigación será evaluado por un médico, quien le indicará una serie de análisis bioquímicos y le realizará un examen clínico, para la detección de síntomas, signos, y/o patologías asociadas, a través del llenado de una planilla confeccionada a tal fin, y verificará si reúne los requisitos necesarios para participar del estudio.

Para ser aceptado como voluntario, debe reunir ciertas condiciones que se detallan a continuación:

- Ser una persona sana, entre 18 y 50 años de edad
- No fumador, sin historia de alcoholismo o abuso de drogas.
- Tener un peso normal
- Exámenes bioquímicos normales
- HIV negativo
- Test de embarazo negativo (para voluntarios de sexo femenino)

Los criterios de exclusión comprenden:

- Anormalidad en alguno de los exámenes realizados
- Obesos / Desnutridos
- Enfermedades asociadas
- Embarazo o amamantamiento (en voluntarios de sexo femenino)
- Antecedentes de Alergia
- Participación en otro estudio clínico como voluntario en los últimos 30 días.
- Donación de sangre dentro de los últimos 3 meses.
- Ingesta crónica de medicamentos
- Ingesta de cualquier medicamento en la semana previa al estudio
- Adicciones a drogas
- Ingesta de alimentos asados al carbón en la semana previa al estudio
- Ingesta de alcohol 48 horas antes del estudio
- Ingesta de té, mate, café, 24 horas antes del estudio
- Actividad física intensa 24 horas antes del estudio

Aquellos voluntarios que no reúnan los requisitos necesarios para participar en el estudio debido a que se ha detectado alguna anomalía o patología al realizarle los exámenes correspondientes serán derivados dentro del centro de salud para que reciban el tratamiento correspondiente.

Durante los períodos de toma de muestras:

- No podrá realizar actividad física
- Deberá consumir una dieta equilibrada, normocalórica, igual a la de los demás voluntarios.
- No consumirá tabaco, alcohol, medicamentos
- No ingerirá alimentos o bebidas que puedan alterar la función circulatoria, gastrointestinal, hepática o renal (por ejemplo, té, café, mate, etc.)

El día del inicio del estudio, deberá concurrir al hospital a las 07.00 horas, con un ayuno no menor a 12 horas.

Luego de permanecer en reposo durante 60 minutos, se le extraerá una muestra de saliva (hora cero), previamente a la ingesta de un comprimido de 100 mg de Fenitoína (de la marca que le haya tocado al azar), con una cantidad constante de agua, por ejemplo 150 ml. Inmediatamente después de la administración deberá enjuagarse exhaustivamente la boca con agua. Las tomas de muestra se repetirán a los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 10, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 y 96 horas de haber recibido una dosis única del medicamento. En caso de ser necesario, podrá masticar parafilm para facilitar la producción de saliva.

Es decir, se le realizarán 21 muestreos en total para cada período de evaluación: 14 durante el primer día, y 7 más en los días siguientes, de forma ambulatoria.

Durante los dos días que dura el estudio en cada ciclo, Ud. tendrá un control clínico para identificar la aparición de cualquier reacción adversa, que pueda estar relacionado con el uso de la Fenitoína. Se le realizarán controles de presión arterial y la frecuencia del pulso cada hora, durante las primeras cuatro horas.

Posibles riesgos y/ o molestias

Mientras esté participando en este estudio, usted podría presentar algún efecto secundario del medicamento. Sin embargo, la fenitoína es una droga bien tolerada. La mayoría de las reacciones adversas se manifiestan cuando se administran dosis muy altas de este medicamento y se dan principalmente al comienzo del tratamiento, desapareciendo solas con el paso del tiempo. Tenga en cuenta que en este estudio Ud. recibirá dos dosis terapéuticas de cada medicamento a evaluar, separadas entre ellas por 15 días, por lo que sería muy poco probable que aparezcan efectos adversos, dado que los mismos suelen ocurrir durante tratamientos prolongados.

Además, Ud. recibirá atención médica y un control clínico para identificar la aparición de algún evento adverso. Si durante el período ambulatorio, ud. advierte algún síntoma que lo preocupe, puede comunicarse con el centro de Investigación, y será atendido inmediatamente.

A continuación se detallan estos efectos adversos, ordenados según el sistema u órgano que puedan afectar:

La fenitoína, aunque mejor tolerada al comienzo del tratamiento que la carbamazepina o el valproato, es más frecuente que produzca efectos secundarios en tratamientos crónicos que con frecuencia pasan inadvertidos. Las reacciones adversas dosis-dependientes suelen observarse con niveles por encima de 20 mg/l.

Sistema nervioso central: los efectos más comúnmente encontrados durante la terapia con fenitoína se relacionan con este sistema y suelen ser dosis-dependientes. Incluyen: nistagmo (movimientos involuntarios de los ojos en varios sentidos), visión borrosa y diplopía (visión doble), alteraciones moderadas de la coordinación, confusión mental y disartria (trastorno del habla). También se ha observado insomnio, mareos, nerviosismo transitorio, somnolencia y cefaleas. Han habido reportes que relacionan a la fenitoína como inductora de discinesias (movimientos anormales o involuntarios), incluyendo corea, temblor, distonía y asterixis, similares a los inducidos por fenotiazina y otras drogas neurolépticas.

Sistema gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal, falta de apetito, constipación o estreñimiento, hepatitis tóxica (inflamación del hígado) y daño hepático.

Sistema tegumentario: se han observado manifestaciones dermatológicas acompañadas a veces por fiebre, incluyendo rash (erupción en la piel) del tipo escarlatiniforme y morbiliforme. Otras formas más serias y que pueden resultar fatales han incluido dermatitis exfoliativa (descamación de la piel), lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson (enfermedad inflamatoria que afecta las mucosas de labios, ojos y nariz y puede estar acompañada de fiebre) y necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad cutánea grave).

Sistema hematopoyético: se han reportado casos de trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia, pancitopenia (disminución del número de plaquetas, leucocitos, neutrófilos, granulocitos o de todos los componentes celulares de la sangre), con o sin supresión de médula ósea.

Si bien se ha observado anemia macrocítica y megaloblástica, ambas condiciones suelen responder a la terapia con ácido fólico.

Se han reportado linfadenopatías incluyendo hiperplasia benigna de nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin's (afecciones de los ganglios o del tejido linfático).

Tejido conectivo: Modificación de las características faciales (engrosamiento de los labios, ensanchamiento de la punta de la nariz, avance del maxilar), hiperplasia gingival (aumento del tamaño de las encías) e hipertrichosis (crecimiento del pelo). El sobrecrecimiento del tejido parece responder a una alteración en el metabolismo del colágeno.

Sistema Inmune: síndrome de hipersensibilidad (que puede incluir síntomas como dolor articular, eosinofilia, fiebre, disfunción del hígado, trastornos de los ganglios o erupciones de la piel), lupus eritematoso sistémico (enfermedad autoinmune), periarteritis nudosa (aparición de nódulos en las arterias) y anomalías en la producción de inmunoglobulinas o anticuerpos.

Sistema Endocrino: el aumento de glucosa en sangre y su aparición en orina se deberían a la inhibición de la secreción de insulina. También se ha observado

deterioro de la mineralización de los huesos (osteomalacia), con disminución de la concentración de calcio en sangre y aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, lo que puede ser atribuido tanto a la alteración del metabolismo de la vitamina D como a la inhibición de la absorción intestinal de calcio.

La fenitoína también induce el metabolismo de la vitamina K y disminuye la concentración de proteínas dependientes de dicha vitamina, las que son importantes para el normal metabolismo de calcio en el hueso. Esto explicaría por qué la osteomalacia no siempre disminuye por administración de vitamina D.

Posibles beneficios

Esperamos que la información que se obtenga como resultado de esta investigación beneficien en el futuro a los pacientes tratados con Fenitoína.

Derechos del voluntario

Participación voluntaria y retiro

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede escoger no participar o puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener que dar una razón. Ud. no tiene obligación de finalizar el estudio, pero desearíamos que así lo hiciese. El retirarse del estudio no le representará ninguna penalidad.

Notificación de nuevos hallazgos

Ud. será informado durante todo el ensayo de cualquier evento que se produzca o cualquier nueva información relevante ocurrida durante el transcurso del estudio que pudiera afectar su salud, bienestar o interés por continuar en el estudio.

Salida del estudio

El equipo de investigación puede decidir dar por terminada su participación en el caso de que Ud. no cumpla con la conducta a seguir antes y durante el estudio, detallada en el diseño del estudio (no realizar actividad física, no consumir café, té, mate, etc).

Confidencialidad

Todos los datos obtenidos en el ensayo con relación a su persona serán custodiados, garantizando discreción y confidencialidad sobre su identificación y para esto en la documentación generada en el ensayo clínico sólo se recogerán las iniciales de sus nombres y apellidos.

Los miembros del comité de Revisión y de Ética y las Autoridades Sanitarias tendrán libre acceso a su Historia Clínica para la verificación de los procedimientos y/o datos del ensayo clínico sin violar su confidencialidad hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables. Al firmar este consentimiento usted está autorizando dicho acceso.

Pago por Participación

La participación es voluntaria, no habiendo un pago por la misma.

Costos

No hay costos adicionales para usted al participar en este estudio.

Preguntas/ Contactos

Si durante el curso del estudio Ud. tiene preguntas acerca de la naturaleza del mismo o sobre sus derechos o cree que ha sufrido una lesión relacionada con el estudio clínico o necesita tratamiento médico de emergencia, debe contactar al médico encargado de la investigación.

No firme el formulario de consentimiento a menos que Ud. haya tenido la oportunidad de realizar preguntas y obtenido respuestas satisfactorias a las mismas. Su consentimiento debe ser dado voluntariamente, sin coerción o forzado.

Ud. debe recibir y conservar en su poder un original de la hoja de información y del formulario de consentimiento escrito firmado.

2. CONSENTIMIENTO PARA LA FIRMA

Por la presente presto mi consentimiento para participar como voluntario en el presente Estudio de Biodisponibilidad Relativa, donde se me administrarán 100 mg de Fenitoína, en comprimidos. Declaro que he tenido tiempo suficiente para leer y analizar toda la información referida a las características y objetivos del estudio, de la droga en evaluación y los potenciales efectos adversos que pudiesen sobrevenir y que me han respondido satisfactoriamente todas mis inquietudes.

Mi participación es voluntaria y si me negara a participar o me retirara antes de finalizar el estudio no recibiré ningún tipo de sanción.

Entiendo que durante este estudio, pueden surgir nuevos hallazgos tanto positivos como negativos respecto a la seguridad de este tratamiento. En dicho caso seré informado. Podrán presentarse circunstancias que provoquen que los investigadores me retiren del estudio sin mi consentimiento. Estas incluyen: incumplimiento de las premisas exigidas durante el período del estudio o la aparición de un efecto adverso inesperado que pueda afectar mi salud.

También entiendo que todas las muestras que se obtengan durante este estudio (saliva) serán utilizadas para la investigación. No se realizarán estudios genéticos en ninguna de las muestras recolectadas.

Si surge algún problema o tengo alguna duda durante el estudio con respecto a la investigación deberé comunicarme con el médico del estudio.

Autorizo a los investigadores que realizan este estudio, al Comité de Revisión y Ética y a las Autoridades Sanitarias a tener acceso a mis registros médicos.

Firma del Voluntario:

Nombre y Apellido:

Domicilio:

Documento:

Fecha:

Firma del Testigo:
Nombre y Apellido:
Domicilio:
Documento:
Fecha:

Firma del Investigador Principal:
Nombre y Apellido:
Domicilio:
Documento:
Fecha:



Avenida 51 entre 29 y 30 – 1900 – La Plata – Buenos Aires - Argentina
Departamento de Docencia e Investigación: Comité de Ética de la Investigación – Teléfono 0221-4535000 interno 307 – Fax 0221-4531551

La Plata, 18 de Marzo de 2009

Ref.: Trabajo de Investigación titulado "Estudio de Biodisponibilidad Relativa entre distintas formulaciones sólidas orales de Fenitoína 100 mg, administradas en dosis única y monitorizadas en saliva"

Por medio de la presente, le notificamos que este Comité de Ética de la Investigación ha evaluado y aprobado los siguientes documentos relacionados al estudio de referencia:

- Protocolo de Investigación en Español.
- Consentimiento Informado en Español.

Adjunto encontrará la lista de miembros de este Comité que participó de la revisión y aprobación de la documentación presentada.

Atentamente.

Presidente: Dr. Julio C. Brolese

Miembros: Dr. Jorge Binetti

Dr. Ricardo J. Cerdá

Dr. José Ferre

Dr. Arturo López Akimenco

Dr. JULIO C. BROLESE
PRESIDENTE
Comité de Ética de la Investigación
Hospital Italiano de La Plata