

ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA Y BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS FORMULACIONES DE ATORVASTATINA CÁLCICA 40 mg. Relative bioavailability and bioequivalence study between two formulations of atorvastatin calcium 40 mg.

Fernando Bastos Canton Pacheco¹, Silvana Aparecida Calafatti Carandina¹, Marcela de Fátima Ferrerira¹, Kamila Iorgatchof Xavier¹, Ana Cristina Mazuqueli¹, Kadmiel Vinicio Santos Teixeira¹.

¹ CAEP - Centro Avançado de Estudos e Pesquisas. R. José Geraldo Cerebino Christóforo, 245 - Fazenda Santa Cândida, Campinas - SP, 13087-567

ABSTRACT

La atorvastatina es una estatina utilizada en prevención cardiovascular mediante la reducción de los niveles de colesterol del nivel de los lípidos (colesterol y triglicéridos) en sangre. El presente estudio farmacocinético busca hacer un análisis de bioequivalencia y biodisponibilidad comparativa entre dos productos que contienen 40 mg de atorvastatina cálcica.

Se realizó un ensayo abierto, aleatorizado, cruzado, semirreplicado en sujetos sanos (n=45) que fueron aleatorizados para recibir en ayunas 40 mg de la atorvastatina de referencia o de estudio, en el primer periodo, y de referencia los dos estudios consecuentes.

Los pacientes fueron reclutados por 24 horas con un periodo de wash-out de 7 días. Las concentraciones de atorvastatina se cuantificaron por cromatografía líquida y espectrometría de masas, con cálculo de parámetros farmacocinéticos. Se determinó bioequivalencia media, cuando los intervalos de confianza al 90 % de la relación media geométrica de los productos de prueba y de referencia para la C_{max} y el AUC_{0-t} se encontraron entre el 80 % y el 125 %.

Se incluyeron 35 sujetos para el análisis del estudio y se comprobó bioequivalencia entre la molécula de atorvastatina de referencia (Lipitor®) y la molécula de estudio (fabricada por Sanofi). Se evidenciaron, IC90 % para la C_{max} , la AUC_{0-t} y la AUC_{0-inf} del medicamento de referencia y de estudio, dentro de los criterios de bioequivalencia y un IC90 % para las correlaciones intraindividuales de los parámetros C_{max} y AUC_{0-t} evaluados por el ANOVA-log del 97,776 % y 100 % para la C_{max} y AUC_{0-t} respectivamente. Ambos medicamentos fueron tolerados y no se presentaron eventos adversos graves o fatales.

La formulación de atorvastatina cálcica de 40 mg fabricada por Sanofi es bioequivalente a la formulación de referencia (atorvastatina cálcica de 40 mg de Pfizer), lo que permite inferir similitud en los efectos farmacológicos y bioequivalencia terapéutica entre las dos moléculas, con un perfil de seguridad adecuado que sustenta su uso; y permite la intercambiabilidad de un medicamento genérico, evidenciando la calidad, seguridad y eficacia de este.

Keywords: A atorvastatin; bioequivalence; liquid chromatography; mass spectrometry.

Rev. Farmacol. Chile (2023) 16 (1) 6 - 11

1) INTRODUCCIÓN

La atorvastatina cálcica [$C_{33}H_{34}FN_2O_5$] $2Ca \cdot 3H_2O$] es una estatina con un peso molecular de 1290,42, que inhibe selectiva y competitivamente la coenzima hidroximetilglutamil reductasa (HMG-CoA) (1) que convierte la HMG-CoA a mevalonato (un precursor esteroideo) a nivel hepático y, por lo tanto, limita la velocidad de biosíntesis del colesterol. Adicionalmente, el uso de la atorvastatina se relaciona con un aumento de los receptores hepáticos de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en la superficie celular y un aumento de la absorción y catabolismo de LDL (2).

La atorvastatina está indicada para el manejo de los niveles altos del colesterol y triglicéridos en sangre y en la prevención del síndrome coronario agudo (tabla 1). Se encuentra contraindicada en personas con hipersensibilidad a alguno de sus componentes, en pacientes con enfermedad hepática (INR \geq 2.5 o transaminasas 3 veces superiores a lo normal), menores de 10 años, en embarazo o lactancia, y en

mujeres en edad fértil que no han sido informadas del potencial teratogénico (3).

La atorvastatina tiene una relación dosis respuesta con reportes de que una dosis de 10-80 mg reduce el colesterol total (CT) en un 30-46 %, el LDL en un 41-61 %, la apolipoproteína B (apoB) en 34-50 % y los triglicéridos (TAG) en el 14-33 %, en pacientes con diferentes patologías de base (4).

1.1) Características farmacocinéticas

La atorvastatina se absorbe con rapidez al ser administrada por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas. La media de eliminación es de 14 horas (4). Su concentración plasmática aumenta en relación directa con la dosis, presentando una biodisponibilidad del 95-99 %, una biodisponibilidad absoluta del 14 % y una disponibilidad sistémica (capacidad inhibitoria) del 30 % (4).

Corresponding Author: Fernando Bastos Canton Pacheco. Rua José Geraldo Cerebino Christóforo, 245, Fazenda Santa Cândida – Campinas, SP, Brasil. Phone: +55-11 999975951. E-mail: <mailto:fernando.pacheco@synvia.com>

Tabla 1

- Pacientes con niveles altos de colesterol total, LDL, de apolipoproteína B y triglicéridos
- Aumento de los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) en hipercolesterolemia primaria (familiar y no familiar heterocigota)
- Hipercolesterolemia combinada (o mixta) (Fredrickson tipo IIa y IIb)
- Aumento de los niveles de triglicéridos (Fredrickson IV)
- Disbetalipoproteinemia (Fredrickson III) [No responde a dieta]
- Hipercolesterolemia familiar homocigota [no responde a dieta o a otras medidas farmacológicas]
- Enfermedad cardiovascular y/o dislipidemia
- Síndrome coronario agudo
- Prevención secundaria de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, y rehospitalización en Angina coronaria estable e inestable.
- Prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes sin enfermedad cardiovascular con o sin dislipidemia, pero con factores de riesgo para enfermedad coronaria.
- Reducción del riesgo de infarto cardiaco no fatal y fatal en pacientes con procedimientos de revascularización, hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva y angina.
- Pacientes pediátricos (10-17 años) que requieren reducción de los LDL y apo B posmenárquicos, hipercolesterolemia heterocigoto familiar que no responde a la dieta, LDL>190mg o >160 mg, antecedentes de enfermedad cardiovascular en la familia en niños con 2 o más factores de riesgo.

Indicaciones para el uso de la atorvastatina (2,3).

Su baja disponibilidad sistémica es secundaria a un mecanismo de primer paso hepático y absorción en la mucosa gastrointestinal. El consumo del medicamento en el período posprandial reduce la absorción en un 9 % del área bajo la curva y un 25 % del T_{max}. Sin embargo, la disminución de LDL es equivalente en pacientes que toman el medicamento en ayunas o posterior a la ingesta de alimentos, y se evidencia una menor concentración plasmática cuando se toma en la tarde, al comparar con la mañana, sin que esto afecte los niveles de LDL (4).

2) MATERIALES Y MÉTODOS

2.1) Diseño del estudio

Se realizó un ensayo abierto, aleatorizado, cruzado, semirreplicado (solo se replicó el fármaco de referencia), con dos tratamientos, tres períodos, tres secuencias (RRT/TRR/RTR) y administración oral en una sola dosis en ayunas. En el estudio los sujetos recibieron el fármaco de prueba en un período y el de referencia en los otros dos. La aleatorización se realizó posteriormente a la inclusión, con una generación del número en orden alfabético usando PASS® 2020.

2.2) Medicamentos

Se estudiaron dos moléculas de atorvastatina cálcica. El medicamento de estudio fue la atorvastatina cálcica de 40mg, tableta recubierta, fabricada por Sanofi Aventis de Colombia S. A. (lote P0701220, fabricado el 12/2020), y el medicamento de referencia fue la atorvastatina cálcica, tableta recubierta de 40 mg, (Lipitor®), fabricada por Pfizer Pharmaceuticals LLC (lote DT5522, fabricado 12/2019). Se seleccionó una dosis de 40mg, dado que es la dosis máxima disponible comercialmente, un requerimiento que se ajusta con las guías internacionales de bioequivalencia.

2.3) Población de estudio

El reclutamiento se realizó a partir de una base de datos previamente estructurada en el Centro de Investigación y consultando el Registro Nacional de Voluntarios en Estudios de Bioequivalencia (CNVB). Se incluyeron hombres y mujeres entre 18 y 55 años, sin condiciones preexistentes de salud, de acuerdo con la historia clínica, signos vitales, medidas antropométricas, examen físico, paraclínicos y electrocardiograma (ECG) en la consulta. La inclusión se hizo a criterio médico. Los pacientes debían tener una prueba (RT-PCR) para SARS-CoV2 negativa y entender la naturaleza el estudio y los posibles efectos adversos y firmar un consentimiento informado.

Todo hombre o mujer en edad fértil debía estar recibiendo anticonceptivos prescritos a criterio médico. A las mujeres menopáusicas (edad de más de 40 años, con amenorrea por más de un año) con niveles indeterminados o positivos de β-HCG, se les solicitó FSH y estradiol. Si los niveles de FSH eran >40 mUI/ml y de estradiol <30 pg/ml, los pacientes eran excluidos debido a la posibilidad de embarazo (6). Los sujetos fueron informados de que no debían consumir de manera regular o irregular cualquier tipo de medicamento en los 14 días previos al inicio del estudio y que el consumo de algún medicamento de venta libre, bajo prescripción médica o el consumo de sustancias alucinógenas sería causal de exclusión del estudio, con la excepción del uso de anticonceptivos. En caso de emergencia, el uso de medicamentos se debió a orden médica y fue reportado en el estudio. Dada la naturaleza del estudio, los criterios de exclusión se estructuraron para realizar una exclusión dinámica dentro del estudio. Lo anterior permitió que un sujeto pudiera ser excluido de la totalidad del estudio o de un período de análisis, así como determinar las ocasiones en que no se recomienda el análisis de las muestras por motivos de exclusión.

2.4) Confinamiento

Los sujetos fueron hospitalizados en tres momentos (con un período de wash-out de 7 días entre ellos), por cerca de 24 horas. El confinamiento se inició a las 17:00 del día previo a la administración del medicamento y permanecieron hasta 12 horas posteriores a la administración del mismo. Se recomendó un mínimo de actividad física desde la noche del ingreso hasta 4 horas después de la administración del medicamento.

Previamente al ingreso, se realizaron: β-HCG para las mujeres, estudio inmunocromatográfico rápido en orina para detectar psicofármacos, signos vitales y evaluación clínica. Los esquemas de alimentación fueron estandarizados para todos los sujetos (tabla 2). Se permitió el consumo de líquidos (exceptuando xantinas, por 48 horas previas al reclutamiento y hasta el final del seguimiento) hasta 2 horas antes de la administración del medicamento y durante 4 horas posteriores a la toma del medicamento. El agua fue permitida a libre demanda hasta 2 horas antes de la administración el medicamento. La totalidad de pacientes tomaron 250 ml de agua con el medicamento, y a las 2 horas posteriores a la toma tomaron 250 ml de agua. El día posterior al reclutamiento, a las 07:00 y 19:00 los sujetos se presentaron para recolección de muestras, al igual que a las 24, 36 horas y 2 días posteriores al reclutamiento a las 07:00 para la recolección a las 48:00 horas.

Tabla 2

| Período | Pre-administración (día de la hospitalización) | Post-administración | | |
|------------|---|---|---|--|
| | | Almuerzo | Refrigerio | Comida |
| I, II, III | A las 12 horas y 30 minutos antes de la administración del medicamento. El consumo se debe completar dentro de 10 horas de la administración del medicamento. | A las 4 horas (hasta un máximo de +30 minutos) posterior a la administración del medicamento. | A las 8 horas (hasta un máximo de +30 minutos) posterior a la administración del medicamento. | A las 12 horas (hasta un máximo de +30 minutos) posterior a la administración del medicamento. |

Esquemas de alimentación

2.5) Muestras

Se tomaron muestras de los pacientes posterior a la administración del medicamento por un período de hasta 3 veces la vida media de eliminación del fármaco según la resolución No.1170 (7). Adicionalmente, se realizaron como mínimo de acuerdo con los siguientes parámetros: 1-2 puntos antes de la C_{max} , 2 puntos en la C_{max} y 3-4 puntos después de la C_{max} (Resolución 1124/16) (8). Previo a la administración de los fármacos del estudio, se realizó una toma de 30 ml (4 tubos de 7,5 ml) de sangre por período, que se utilizó para la validación de las metodologías analíticas y análisis farmacocinético. En total, se recogieron aproximadamente 404,2 ml de sangre de cada sujeto durante los tres períodos del estudio de la siguiente manera: 20ml en el pre-estudio, 20ml en el post-estudio, 60ml en *pool*, 10,2ml de volumen aproximado contenido en la solución anticoagulante y 294ml en el análisis farmacocinético (20 muestras de sangre de 4,9 ml de cada sujeto por período).

Las extracciones de sangre durante la hospitalización se realizaron mediante un dispositivo intravenoso de larga duración (catéter Abbot), adecuado para múltiples extracciones de sangre. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 3500 rpm en refrigeración a 4 °C por 10 minutos. El plasma fue separado y transferido a tubos criogénicos ámbar de 2 ml, previamente identificados y posteriormente almacenados en un ultracongelador. La cantidad de plasma obtenida en la centrifugación se dividió en 2 tubos criogénicos ámbar; uno de ellos con aproximadamente 2,0 ml se envió a la fase analítica y el otro —con aproximadamente 0,5 ml— se almacenó como reserva para casos de pérdida de muestras para el análisis.

2.6) Análisis metodológico

Las concentraciones de atorvastatina se cuantificaron por medio de cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC-MS/MS) con un límite menor de cuantificación (LLOQ) de 0,25ng/ml. Se cuantificó la atorvastatina (pureza = 95,20 %) y la atorvastatina-d5 (patrón interno). Las soluciones se prepararon a una concentración de 1mg/ml-1 en metanol:agua (8:2)); cada una de estas soluciones se diluyó con metanol:agua (1:1,v:v) para obtener atorvastatina en plasmas en las concentraciones: 0,25; 1,25; 5,0; 12,0; 25,0; 45,0; 70,0 y 100,0 ng ml-1, y los controles de calidad se dieron en concentraciones baja, 0,75 ng ml-1; media, 50,0 ng ml-1; alta, 75,0 ng ml-1 y dilución, 30,0 ng ml-1. La

solución de trabajo de la atorvastatina-d5 se preparó a una concentración de 250 ng ml-1 y las soluciones primarias y de trabajo se almacenaron a -20 °C y se protegieron de la luz. La muestra se preparó con: 400 µl de plasma en microtubos Eppendorf de 1,5 ml y 50 µl de la solución de trabajo de la atorvastatina-d5 a una concentración de 250 ng ml-1. A esto se le añadieron 650 µl de acetonitrilo. Tras una posterior agitación y centrifugación, el sobrenadante se transfirió a un vial que contenía 300 µl de ácido fórmico al 0,1 %.

La cromatografía líquida se realizó en un *Acquity Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC) (Waters Corp., USA) [columna C18, 2,1x50 mm, 1,7 µm; flujo: 0,32 ml/min; temperatura de columna y muestra: 40 y 15 °C, respectivamente; volumen de inyección: 3 µL; fase móvil: agua: acetonitrilo (55:45 v/v)]. Se empleó un programa de gradiente utilizando la fase móvil consistente en el disolvente A (ácido fórmico al 0,1 %) y el disolvente B (acetonitrilo) como sigue: 60-40 % de B (0-1,69 min), 20-80 % de B (1,70-2,49 min), 60-40 % de B (2,5 min). Los análisis de la espectrometría de masas (EM) se realizaron en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Waters Xevo® TQMS equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI), en modo positivo. Se emplearon nitrógeno y argón como gas fuente de iones y gas de colisión, respectivamente. En los analizadores de masas, se utilizó el modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM) con una resolución de masa unitaria (0,7 amu). El tiempo de permanencia se fijó en 0,25 s para cada transición MRM, siguiendo las transiciones MRM a m/z 559,30→440,30 y 564,30→445,30 para la atorvastatina y la atorvastatina-d5, respectivamente. Tras la optimización, los parámetros del espectrómetro de masas se fijaron como sigue: tensión capilar: 1,70 kV; tensión del cono: 30,0 V; temperatura de la fuente: 150 °C; temperatura de desolvatación: 450 °C. La adquisición y el procesamiento de los datos se realizaron con el software MassLynx (versión 4.2, EE.UU.), con ponderación suave (3x3) y 1/x2. Se calculó el área bajo la curva desde cero hasta la última concentración experimental (AUC_{0-t}), la concentración máxima (C_{max}), el T_{max} , la fase terminal de la eliminación constante (K_{el}), el tiempo medio de eliminación $T_{1/2}$, el volumen de distribución (V_d), la eliminación (C) y el porcentaje del AUC_{0-t} , para determinar la bioequivalencia/biodisponibilidad relativa. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados de concentraciones plasmáticas. Se realizaron concentraciones plasmáticas de los medicamentos.

2.7) Análisis estadístico

Se realizó un modelo lineal de efectos mixtos de los parámetros farmacocinéticos C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$, evaluando, como efectos fijos, la secuencia y el tratamiento, y como efecto aleatorio, el sujeto dentro de la secuencia. Los efectos de la secuencia, el período y el tratamiento fueron evaluados por medio de un análisis de varianza (ANOVA), con un análisis logarítmico (Log) de los datos e intervalos de confianza (IC), se realizó un ANOVA para el análisis post test. Se presentaron estimaciones de la varianza inter-sujeto y el coeficiente de variación intra-sujeto (SW^2 y CVW) para los productos de prueba y de referencia. Adicionalmente, se realizó un análisis no paramétrico de T_{max} , a partir del intervalo de confianza del 90 % para la diferencia individual entre las formulaciones de prueba y de referencia, siguiendo la estadística de Wilcoxon-Mann Whitney (9). Los

análisis fueron realizados en: R® (versión 3.6.1), Excel, Word y Phoenix WinNonlin® (versión 8.1). Se determinó bioequivalencia media, cuando los IC del 90 % de la relación media geométrica de los productos de prueba y de referencia para la C_{max} y el AUC_{0-t} se encontraron entre el 80 % y el 125 %. En caso de encontrar un coeficiente de variación intra-sujeto para el producto de referencia ($CVWR$) estimado de la C_{max} igual o superior al 30 %, se utilizó el método de bioequivalencia media escalada para el parámetro C_{max} . Se determinó la bioequivalencia entre las dos formulaciones cuando el IC del 90 % esté dentro del rango de [L, U] = [-k.SWR; K.SWR], donde U es el límite superior del rango de aceptación, L es el límite inferior del rango de aceptación, $k = 0,760$ es un valor constante definido por la EMA, y SWR es la desviación estándar intra-sujeto de la C_{max} transformada en logaritmo del producto de referencia, alcanzando el rango máximo [L, U] de [69,84 %; 143,19 %]. La conclusión de bioequivalencia para T_{max} se alcanzó si el valor 0 está dentro del intervalo de confianza estimado.

2.8) Seguridad y eventos adversos

La causalidad de los eventos adversos se definió por las categorías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2005. Estos fueron categorizados de acuerdo con la intensidad en leves, moderados e intensos, siendo recolectados en un formato estandarizado (10). En el estudio no hubo registro de casos positivos de covid-19 (SARS-CoV-2, evento adverso grave o embarazo). Al finalizar el estudio, todos los pacientes se programaron para asistir a una cita de control a los 15 días, durante la cual se hicieron análisis hematológicos, bioquímicos, de orina, β -HCG, RT PCR para SARS CoV2 y ECG. En caso de no asistir a los seguimientos, se realizó una llamada telefónica para un nuevo seguimiento. En caso de inasistencia a la visita post-estudio, el médico cerró la etapa clínica sin completar todas las evaluaciones previstas en el protocolo.

3) RESULTADOS

3.2) Farmacocinética

Se incluyeron 45 sujetos, que fueron aleatorizados en el brazo de tratamiento de referencia o prueba. De estos, 35 sujetos terminaron el estudio. Los 10 sujetos que no terminaron el estudio abandonaron en el primer o segundo periodo. Las razones de abandono fueron: no adherencia al protocolo, respuesta positiva en la reevaluación de los criterios de exclusión o por motivos personales. Cuatro pacientes no completaron el estudio, pero tomaron una dosis del medicamento de estudio y una de referencia por lo cual fueron considerados para el análisis. Entre los pacientes incluidos, no se presentaron desviaciones del protocolo.

De los 35 sujetos incluidos para el análisis, 51,42 % eran de género femenino y 48,57 % de género masculino, con edad entre 18 y 50 años y un índice de masa corporal de 18,5-29,1 kg/m^2 . Los resultados de los parámetros farmacocinéticos se muestran en la tabla 3. Los intervalos de confianza para las correlaciones individuales (estudio/referencia) para el C_{max} , AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} se presentan en la tabla 4.

Tabla 3

| Parámetro [media (EE)] ¹ | Prueba (n=35) | Primer tratamiento (n=34) | Segundo tratamiento (n=33) |
|--------------------------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|
| AUC_{0-t} (ng*h/ml) ² | 88,23 (7,35) | 85,23 (5,54) | 87,04 (6,07) |
| C_{max} (ng/ml) ³ | 25,95 (3,12) | 25,53 (1,50) | 23,45 (1,84) |
| AUC_{0-inf} (ng*h/ml) ⁴ | 93,73 (7,41) | 90,56 (5,72) | 92,53 (6,13) |

Tabla 3: ¹EE = Cociente de extracción es la medida cuantitativa de la capacidad que tiene un órgano depurador (riñones, hígado, etc.) de eliminar el fármaco que entra en contacto con él a través del flujo sanguíneo a una velocidad determinada. ² AUC_{0-t} = Área bajo la curva (AUC) de concentración-tiempo desde la dosis (tiempo 0) al tiempo (t). ³ C_{max} = Concentración máxima, que es la más alta concentración de un medicamento en la sangre, fluido cerebrospinal o un órgano *target*. ⁴ AUC_{0-inf} = Área bajo la curva, que mide la cantidad total de medicamento activo en el sistema de una persona en un periodo de tiempo a partir de la administración (0) hasta el momento en que le medicamento desaparece del sistema del individuo.

Tabla 4

| | Primer tratamiento (n=34) | | | Segundo tratamiento (n=33) | | |
|---|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| | C_{max} (ng/ml) ¹ | AUC_{0-t} (ng*h/ml) ² | AUC_{0-inf} (ng*h/ml) | C_{max} (ng/ml) | AUC_{0-t} (ng*h/ml) | AUC_{0-inf} (ng*h/ml) |
| Referencia (R) de la media geométrica | 22,78 | 80,77 | 86,25 | 22,78 | 80,77 | 86,25 |
| Estudio (E) de la media geométrica | 22,35 | 82,20 | 87,90 | 22,35 | 82,20 | 87,90 |
| Intervalo de confianza al 90 % obtenido de la correlación entre los dos tratamientos (datos Ln ⁴) | | | | | | |
| Radio T/E | 97,18 | 100,76 | 100,96 | 97,18 | 100,76 | 100,96 |
| Poder a posteriori de la prueba (%) | | | | | | |
| T/E | 97,78 | 100 | 100 | 97,78 | 100 | 100 |
| Coeficiente de variación (%) | | | | | | |
| Intra-sujetos | 32,47 | 12,34 | 11,82 | 32,47 | 12,34 | 11,82 |

Tabla 4: Resultados estadísticos para parámetros farmacocinéticos en el primer y segundo tratamientos. ¹ C_{max} = Concentración máxima. ² AUC_{0-t} = Área bajo la curva desde el tiempo (0) hasta el tiempo (t). ³ AUC_{0-inf} = Área bajo la curva que mide la cantidad total de medicamento activo en el sistema de una persona en un periodo de tiempo a partir de la administración (0) hasta el momento en que le medicamento desaparece del sistema del individuo. ⁴Ln: Datos logarítmicos.

La diagramación de la media de las curvas de concentración de la atorvastatina en los dos medicamentos de estudio durante 48 horas muestra, para los datos logarítmicos, lo que se presenta en la figura 1. En la tabla 5 se reportan los resultados estadísticos secundarios de los parámetros farmacocinéticos.

3.2) Seguridad

Se presentaron un total del 46,67 % de eventos adversos en el medicamento de estudio y del 53,33 % en el de referencia, estando relacionados con el tratamiento un 50 % en cada brazo. No se presentaron eventos adversos fatales, serios, de especial interés o que llevaran al abandono del fármaco o del estudio. Un total de 12 paciente presentaron 15 eventos adversos durante el estudio y 7 pacientes reportaron 8 eventos adversos post-estudio (15 días luego del fin del reclutamiento) (tabla 6).

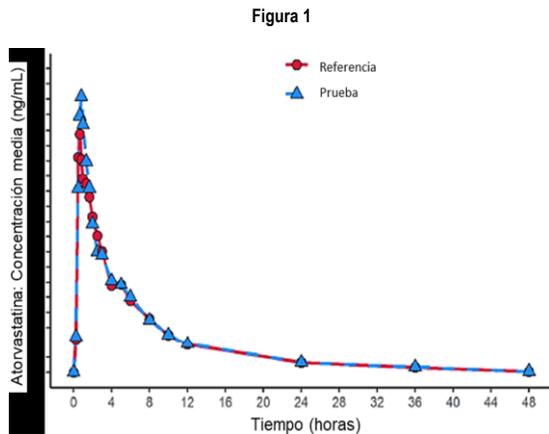


Figura 1: Los triángulos azules corresponden al medicamento de prueba y los puntos rojos al medicamento de referencia, entre cada uno de estos puntos se traza la concentración media en el tiempo (horas).

Tabla 5

| Parámetro | Prueba (n=35) ([Media (EE)] ²) | Primer tratamiento (n=34) | Segundo tratamiento (n=33) |
|--------------------------------|--|---------------------------|----------------------------|
| T_{max} (h) ¹ | 1,390 (0,180) | 1,343 (0,170) | 1,232 (0,154) |
| $T_{1/2}$ (h) ² | 9,505 (0,595) | 9,084 (0,701) | 9,869 (1,031) |
| K_{el} (1/h) ³ | 0,086 (0,007) | 0,096 (0,009) | 0,087 (0,006) |
| AUC_{Extra} (%) ⁴ | 6,631 (0,508) | 6,142 (0,553) | 6,482 (0,686) |

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos secundarios. ¹ T_{max} = Tiempo hasta la concentración máxima. Tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima del fármaco (C_{max}) o momento en el cual se alcanza dicha concentración. ² $T_{1/2}$ = Vida media – Tiempo que le toma a un medicamento aclarar del sistema desde la concentración máxima hasta la mitad de esta concentración. ³ K_{el} = Tasa general de eliminación constante que describe la remoción del medicamento por todos los mecanismos de eliminación, incluyendo excreción y metabolismo. ⁴ AUC_{Extra} = Concentración promedio en el tiempo de un medicamento circulante en el organismo. ⁵EE = El cociente de extracción es la medida cuantitativa de la capacidad que tiene un órgano depurador (riñones, hígado, etc.) de eliminar el fármaco que entra en contacto con él a través del flujo sanguíneo a una velocidad determinada.

4) DISCUSIÓN

El objetivo del presente ensayo clínico —abierto, aleatorizado, cruzado, semirreplicado (sólo se replicó el fármaco de referencia), con dos tratamientos, tres periodos, tres secuencias (RRT/TRR/RTR) y administración oral en una sola dosis en ayunas de la atorvastatina de 40 mg de referencia y de estudio— fue comparar por medio de un estudio farmacocinético el análisis de bioequivalencia y biodisponibilidad comparativa entre dos productos que contienen 40 mg de atorvastatina cálcica.

El medicamento se administró a sujetos en ayunas para eliminar la influencia de los alimentos en la absorción del medicamento. Reportes previos han mostrado disminución de la tasa de absorción entre un 9 y un 25 % de la C_{max} y la AUC, cuando el medicamento es tomado con alimentos (3,11).

La media geométrica C_{max} para la atorvastatina de estudio (22,36 ng/ml) en el primer y segundo tratamientos, fue ligeramente inferior (-1,88 %) a la atorvastatina de referencia (22,784 ng/mL), sin que esto haya sido significativo. Los IC90 % del medicamento de referencia y de estudio para la C_{max} , y la AUC_{0-t} se encontraron dentro de los intervalos descritos para los criterios de bioequivalencia (12–14). Lo anterior, es coherente con los hallazgos de otros estudios de bioequivalencia con la atorvastatina, realizados en otras poblaciones (15,16).

Tabla 6

| Eventos adversos durante el estudio (n=15) | | | | | |
|---|------------|------------|------------|----------------------------|-------------------------------|
| Evento adverso | Frecuencia | Casualidad | Intensidad | Medicamento de estudio (n) | Medicamento de referencia (n) |
| Hipotensión arterial | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Hipotensión arterial | 1 | Posible | Leve | 1 | |
| Hipotensión arterial | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Cefalea | 2 | Posible | Leve | 2 | |
| Cefalea | 1 | Posible | Leve | 1 | |
| Cefalea | 1 | Posible | Leve | 1 | |
| Cefalea | 1 | Posible | Leve | 1 | |
| Cefalea | 3 | Posible | Leve | | 3 |
| Parestesia | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Mareo | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Malestar | 1 | Posible | Leve | 1 | |
| Malestar | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Eventos adversos posterior el estudio (n=8) | | | | | |
| Hiperglicemia | 1 | Probable | Leve | | 1 |
| Leucocituria | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Leucocituria | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Leucocituria | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Hematuria | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Neutrofilia | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Leucocitosis | 1 | Posible | Leve | | 1 |
| Urea en sangre | 1 | Posible | Leve | | 1 |

Tabla 6: Eventos adversos durante el estudio. El 30 % de los eventos adversos clasificados como “posibles” correspondieron a los sujetos con el medicamento de estudio, el 35 % a los sujetos que recibieron el medicamento de referencia y el 35 % se presentaron al finalizar el estudio. De los eventos clasificados como “probables”, el 50 % fueron en el medicamento de estudio y el 50 % en el de referencia. En los eventos “improbables”, el 100 % se presentaron en el medicamento de referencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la curva de concentración plasmática para las dos formulaciones en 35 sujetos, y la mediana de rango de la T_{max} para la atorvastatina de estudio indicó que las dos formulaciones son comparables. Con los hallazgos previamente descritos, se puede determinar que los medicamentos son bioequivalentes desde el punto de vista farmacológico, lo que permite inferir bioequivalencia terapéutica en la concentración máxima disponible comercialmente(12).

Durante el estudio, ambos medicamentos fueron tolerados adecuadamente y no hubo evidencia clínica o paraclínica de eventos adversos serios. De los eventos adversos reportados la

totalidad fueron leves, siendo el más común la cefalea. Esta información es coherente con resultados de tolerancia y seguridad al medicamento reportados en un estudio de bioequivalencia para la atorvastatina de 40mg (11).

5) CONCLUSIÓN

La formulación de atorvastatina cálcica de 40 mg fabricada por Sanofi es bioequivalente a la formulación de referencia (atorvastatina cálcica de 40 mg fabricada por Pfizer, Lipitor®), lo que permite inferir similitud en los efectos farmacológicos (seguridad y eficacia) y bioequivalencia terapéutica entre las dos moléculas. Un perfil de seguridad adecuado soporta su uso en la práctica clínica, cumpliendo de esta manera con los objetivos definidos para los estudios de Bioequivalencia por las guías Internacionales.

Financiamiento:

Estudio patrocinado por Sanofi-Genfar.

Conflictos de interés:

Ninguno de los autores reporta conflictos de interés.

Comité de ética:

El presente estudio se presentó y fue aprobado por: Ethics Committee (CEP) Investiga Institutos de Pesquisa, Campinas, SP, Brazil / National Research Ethics Commission (CONEP), Brasilia, DF, Brazil.

Coordinación Editorial:

Integralis HGS (doctores Daniel Rodríguez y María Stella Salazar), Colombia.

6) REFERENCIAS

1. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jan 1;46(D1):D1074–82. DOI:10.1093/NAR/GKX1037
2. Valentovic M. Atorvastatin. *xPharm Compr Pharmacol Ref* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2022 Jun 5];1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/>
3. US Food and Drug administration (FDA). LIPITOR® (atorvastatin calcium) Tablets for oral administration Initial U.S. Approval: 1996; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020702s0561bl.pdf
4. Heloany A. Lipitor®: atorvastatina cálcica. Responsável Técnico São Paulo Laboratórios Pfizer Ltda Bula Prof saúde. 2020;
5. Samaniego Joaquin J, Arias Arroyo G. calificación de la equivalencia farmacéutica in vitro por la metodología hplc de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas. *Rev la Soc Química del Perú.* 2016;82(4):415–30. DOI:10.37761/rsqp.v82i4.132
6. Wu AHB, Branch J, Schafer AL, Murphy EJ. Mild positive human chorionic gonadotropin in a perimenopausal female: Normal, malignancy, or phantom? *Lab Med* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2022 Jun 5];40(8):463–5. Available from: <https://academic.oup.com/labmed/article/40/8/463/2504811>
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. *Diário Oficial da União* 2006.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Resolución 1124 de 2016. Biodisponibilidad y Bioequivalencia [Internet]. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. 2016 p. 1–62. Available from: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resolución+1124+de+2016.pdf/97ecb574-0101-09a1-9eb1-d7594a5bd8e2?t=1540931891213>
9. SC C, JP L. Design and Analysis of Bioavailability and bioequivalence Studies. Third Edit. Chapman & Hall Book, editor. CRC Press; 2008.
10. WHO-UMC. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. *Uppsala Uppsala Monit Cent.* 2014;48(3):194–203.
11. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, Van Der Meer MJ, Alpan RS. Bioequivalence Study of Atorvastatin Tablets. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 2004;54(9):573–7. DOI:10.1055/s-0031-1297051
12. Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 17];6(4):304–12. Available from: [/pmc/articles/PMC4157693/](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wics.1213)
13. Ewp. Committee for Medicinal Products for Human Use (Chmp) Guideline on the Investigation of Bioequivalence Discussion in the Joint Efficacy and Quality Working Group Discussion on Rev. 1 in the PK-Group of the Efficacy Working Party. 2010 [cited 2022 May 17]; Available from: <http://www.ema.europa.eu>
14. Molzon J, Bolaños R, Pound Health Canada N, Gordon Health Canada J, Pereira C, Pezoa Reyes R. WORKING GROUP ON BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE Members 1. 2005;
15. Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, Van Der Meer MJ, Alpan RS. Bioequivalence Study of Atorvastatin Tablets. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jun 5];54(9):573–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15497662/>
16. Liu YM, Pu HH, Liu GY, Jia JY, Weng LP, Xu RJ, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two different atorvastatin calcium 10-mg tablets: A single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy fasted Chinese adult males. *Clin Ther* [Internet]. 2010;32(7):1396–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.07.004>