



# Atorvastatina

20 mg



**Estudio de  
Bioequivalencia**



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES

# Atorvastatina

20 mg



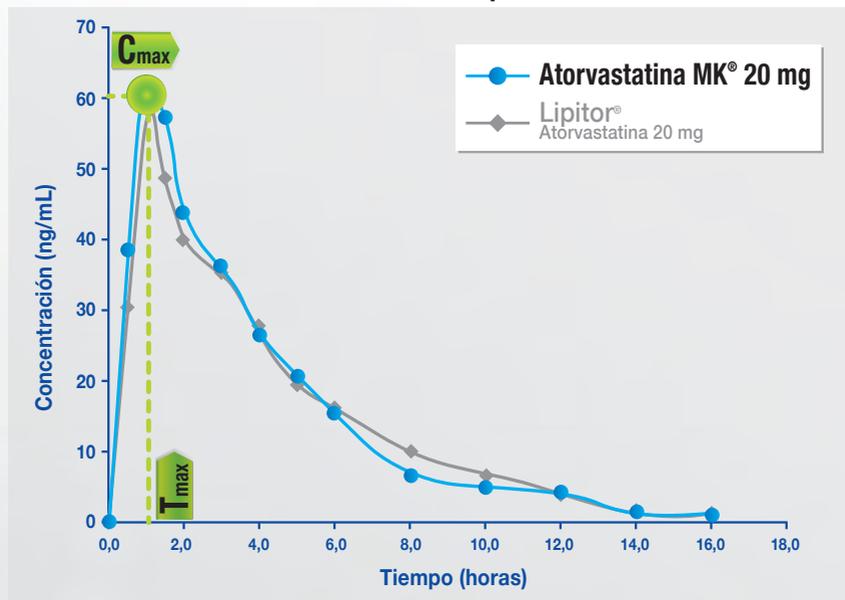
Estudio de Bioequivalencia realizado por el **CIDEIM\***

► Certifica que Atorvastatina MK<sup>®</sup> es Bioequivalente con el producto Referente.

### Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC <sub>(0-t)</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Atorvastatina MK <sup>®</sup> 20 mg	253,963	60,73	1,0
Lipitor <sup>®</sup> 20 mg	252,335	58,32	1,0

### Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Atorvastatina ng/mL en el tiempo.

\* CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas): Institución autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para el desarrollo y ejecución de estudios Biofarmacéuticos en humanos.

**Indicación:** Coadyuvante en el manejo de las dislipidemias.

**Presentación:** Atorvastatina MK<sup>®</sup>, caja por 10 tabletas recubiertas de 10 mg ó 20 mg

# Estudio de Bioequivalencia entre “Atorvastatina MK<sup>®</sup>” tabletas recubiertas de 20 mg de Tecnoquímicas S.A., versus “Lipitor<sup>®</sup>” tabletas recubiertas de 20 mg de Pfizer S.A.

## RESUMEN

### Introducción

El presente estudio comparó la Biodisponibilidad de los medicamentos Atorvastatina MK<sup>®</sup> 20 mg Tabletas recubiertas, producto de Prueba de Tecnoquímicas S.A., y Lipitor<sup>®</sup> 20 mg Tabletas recubiertas, producto de Referencia del laboratorio Pfizer S.A., con el objetivo de demostrar si existen o no diferencias estadísticamente significativas entre ambos medicamentos con respecto a las concentraciones séricas de Atorvastatina, tras la administración oral de 80 mg/día, durante el periodo de observación.

### Materiales y métodos

Inicialmente se evaluaron los parámetros físicoquímicos de control de calidad de ambos productos para determinar su Equivalencia Farmacéutica. Luego se convocaron voluntarios adultos sanos, los cuales se asignaron en forma aleatoria para recibir por vía oral dosis únicas de 80 mg de Atorvastatina de cada producto, en dos periodos diferentes con un intervalo de 7 días entre ellos. Las muestras de sangre para la medición seriada de las concentraciones de Atorvastatina en plasma fueron obtenidas hasta 16 horas después de haber realizado la toma del medicamento y posteriormente procesadas con el método de cromatografía líquida de alta resolución con detector ultravioleta y arreglo de diodos (HPLC-UV). Este método permite analizar el comportamiento farmacocinético de ambos medicamentos mediante el cálculo y la comparación de parámetros como la Concentración Máxima Alcanzada ( $C_{máx}$ ), el Tiempo para lograrla ( $T_{máx}$ ) y el Área Bajo la Curva de Concentración (AUC).

### Resultados

La comparación de características físicoquímicas permitió establecer la Equivalencia Farmacéutica de ambos productos. El estudio de Bioequivalencia Farmacocinética contó con la participación de 23 voluntarios sanos con edades comprendidas entre 18 y 35 años. La Concentración Máxima ( $C_{máx}$ ) obtenida fue de 60,73 ng/mL con el producto de Prueba y 58,32 ng/mL con el producto de Referencia, y en ambos el Tiempo para lograr la concentración máxima ( $T_{máx}$ ) fue de 1,0 hora. El Área Bajo la Curva (AUC) para el medicamento de Prueba fue de 252,34 ng/mL.h y en el de Referencia: 253,96 ng/mL.h. Finalmente, las áreas proyectadas hasta el tiempo infinito para el producto de Prueba y de Referencia fueron de 257,50 ng/mL.h y 257,80 ng/mL.h, respectivamente.

### Conclusiones

Los resultados del estudio evidencian que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos productos, lo cual permite establecer que Atorvastatina MK<sup>®</sup> 20 mg Tabletas recubiertas representa una alternativa terapéutica al producto de Referencia y, además, que ambos productos son intercambiables con base en la Bioequivalencia.

Piedad Restrepo<sup>1</sup>  
Daniel Echeverri<sup>2</sup>  
Milena Pérez<sup>3</sup>  
Ricardo Rojas<sup>4</sup>  
Luz Elena Palomino<sup>5</sup>  
Isabel Gusaquillo<sup>6</sup>  
Diana Lozano<sup>7</sup>  
Paula Pérez<sup>8</sup>  
Johan Vélez<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Q.F., MSc. Directora del Estudio Investigadora Asociada CIDEIM [piedadrestrepo11@une.net.co](mailto:piedadrestrepo11@une.net.co)

<sup>2</sup> MD. Coordinador Clínico Unidad de Estudios Biofarmacéuticos CIDEIM [eecheverri@cideim.org.co](mailto:eecheverri@cideim.org.co)

<sup>3</sup> Q.F. Asistente de Investigación CIDEIM [milena\\_perez@cideim.org.co](mailto:milena_perez@cideim.org.co)

<sup>4</sup> Bacteriólogo y Laboratorista Clínico MSc en Ciencias Bioquímicas, Asistente de Investigación y Desarrollo, adscrito a la Unidad de Estudios Biofarmacéuticos de CIDEIM

<sup>5</sup> Q. Analista de Investigación y Desarrollo, adscrita a la Unidad de Estudios Biofarmacéuticos de CIDEIM

<sup>6</sup> Técnica Analista Química, adscrita a la Unidad de Estudios Biofarmacéuticos de CIDEIM

<sup>7, 8 y 9</sup> Auxiliar de enfermería, adscrito a la Unidad de Estudios Biofarmacéuticos de CIDEIM

## SUMMARY

### Introduction

This study compares Bioavailability of two drugs: Atorvastatina MK® 20 coated tablet, by Tecnoquímicas S.A. (tested product) and Lipitor® 20 mg coated tablet, Pfizer's reference product, to determine whether or not there are statistically significant differences between them related to serum concentrations of Atorvastatin, after oral administration of 80 mg/day during the observation period.

### Materials and Methods

Physicochemical parameters of were evaluated for both products in order to verify their Pharmaceutical Equivalence. Healthy volunteers were randomly distributed to receive single oral doses of 80 mg of Atorvastatin tested product as well as the reference product, in two different periods separated by a seven-day interval. Blood samples for serial measurements of plasma concentration of Atorvastatin were collected within the 16 hours that followed the intake of each medication; subsequently, they were processed using the method of high performance liquid chromatography with ultraviolet and diode array detection (HPLC-UV). This procedure allowed the analysis of pharmacokinetic behavior of each drug, by measurement and comparison of the following parameters: peak plasma concentration ( $C_{m\acute{a}x}$ ), time to reach the peak plasma concentration ( $T_{m\acute{a}x}$ ), and area under plasma concentration curve (AUC).

### Results

Physicochemical analysis demonstrated equivalence of both products. A total of 23 healthy volunteers, 18 to 35 years old participated in the pharmacokinetic Bioequivalence evaluation. The highest concentrations achieved were 60.73 ng/mL for the tested product, and 58.32 ng/mL for the reference one. Time that each product took to achieve the highest concentration was 1.0 hour. Areas under concentration curve were: 252,34 ng/mL.h for the test product, and 253,96 ng/mL.h for the reference one. Finally, area with infinite projective dimension were 257,50 ng/mL.h y 257,80 ng/mL.h, for tested product and the reference one, respectively.

### Conclusions

Findings of this study provide evidence that there are no statistically significant differences between both products, which support the assertion that Atorvastatina MK® 20 mg coated tablet represents a Therapeutic alternative to the reference product, and both products are interchangeable, based on the Bioequivalence.

## INTRODUCCIÓN

La Atorvastatina se encuentra clasificada como un fármaco hipolipemiente con capacidad inhibitoria competitiva de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa, responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A en mevalonato, precursor del colesterol. Al disminuir la síntesis de colesterol se incrementan los receptores de LDL sobre los hepatocitos, aumentando su captación y catabolismo, por lo que se disminuyen los niveles de lipoproteínas transportadoras de baja densidad. Consecuentemente, con la inhibición de la síntesis de colesterol se produce la disminución de los niveles de lipoproteína LDL-C, apo B, VLDL-C, IDL-C y triglicéridos, a la vez que incrementa el HDL-C y la apo A1.

La Atorvastatina es rápidamente absorbida después de la administración oral y presenta concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas después de la ingestión; la Biodisponibilidad absoluta es aproximadamente de 14%; tiene metabolismo de primer paso en la mucosa gástrica y el hígado; el volumen de distribución es de 380 L y se une en más del 98% a las proteínas del plasma; se metaboliza extensamente a nivel del citocromo CYP3A4 a derivados orto y para hidroxilados y a productos de beta oxidación, con actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa.

Tanto la Atorvastatina como sus metabolitos son sustratos de la glicoproteína P (P-g), se eliminan principalmente por bilis y menos del 2% se elimina sin cambio en orina; la vida media de eliminación es aproximadamente de 14 horas y la vida media del efecto es de 20 a 30 horas. No es necesario realizar ajustes de dosis en insuficiencia renal. En la enfermedad hepática crónica de origen alcohólico se presentan altas concentraciones sanguíneas de Atorvastatina.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están indicados como adyuvantes de la dieta en el tratamiento de hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar), en dislipidemias mixtas, causadas por incrementos de LDL-C en pacientes con riesgos significativos de enfermedad arterial coronaria, en hipercolesterolemia combinada con hipertrigliceridemia, entre otras formas de altos niveles de LDL y colesterol total. La dosis recomendada es de 10 a 20 mg una vez al día. En pacientes en los que se requiere disminuir el colesterol en 45% o más se administran 40 mg/día. El rango terapéutico de Atorvastatina está entre 10 y 80 mg/día, con o sin alimentos. En niños la dosis máxima recomendada es de 20 mg. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal <sup>4, 5, 6, 7</sup>. ▶

La Atorvastatina está contraindicada en personas con enfermedad hepática activa, elevación persistente de las transaminasas hepáticas, en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia y consumo crónico de alcohol. Se han reportado casos raros de rabdomiólisis con mioglobulinuria y falla renal aguda secundaria, mialgias no complicadas y miopatías (dolor y debilidad muscular) con aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK). Los pacientes deben ser advertidos de consultar sin demora en caso de dolor muscular, sensibilidad, malestar y fiebre.

En estos casos la Atorvastatina debe ser discontinuada y, si las CPK elevadas persisten, debe sospecharse la rabdomiólisis. La CPK debe ser periódicamente controlada. En general, niveles plasmáticos 30 veces superiores a los obtenidos en el humano se asocian con daño del sistema nervioso central con hemorragias e infiltración de células mononucleares. Los efectos comúnmente reportados en tratamientos crónicos son: constipación, flatulencia, dispepsia y dolor abdominal. Los efectos adversos con frecuencia igual o superior a 1% en estudios clínicos controlados se relacionaron con faringitis, hiperglucemia, desórdenes respiratorios, dolor faríngeo, epistaxis, dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, flatulencia, artralgia, dolor de extremidades, dolor de músculos esqueléticos, espasmos musculares, mialgia, inflamación articular, insomnio o cefalea.

### Objetivo

Con el objetivo de establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina posteriores a la administración del producto de Prueba identificado como “Atorvastatina MK<sup>®</sup>” 20 mg tabletas recubiertas, de Tecnoquímicas S.A., versus el producto de Referencia, “Lipitor<sup>®</sup>” 20 mg tabletas recubiertas, del laboratorio Pfizer S.A., se desarrolló un estudio de Bioequivalencia en el cual se analizaron y compararon los resultados de los parámetros críticos de farmacocinética para la concentración máxima alcanzada ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el tiempo para lograrla ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de concentración en el tiempo (AUC).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Comparación fisicoquímica

Inicialmente se hicieron los análisis fisicoquímicos de los dos productos en el Laboratorio Especializado de Análisis de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia) para determinar la idoneidad de la calidad y la Equivalencia Farmacéutica de los medicamentos.

### Criterios de inclusión y convocatoria de voluntarios

Se realizó una convocatoria a voluntarios adultos sanos, a los cuales se les pidió firmar el consentimiento informado y, según los criterios previstos en el protocolo fueron sometidos a exámenes médicos y pruebas de laboratorio que descartaron la presencia de antecedentes en el voluntario o en familiares de primer grado de consanguinidad relacionadas con enfermedades o alteraciones nerviosas, metabólicas, hipertensivas, cardiovasculares, hematológicas, hepáticas, renales o cualquier tipo de alergias o disfunción tiroidea, entre otras. Se verificó que el peso corporal estuviera en la

condición recomendada para el género, edad y talla (peso  $\pm 15\%$  del peso ideal, en el rango recomendado-índice de masa corporal entre 20 y 29  $kg/m^2$ )<sup>8</sup>.

### Validación del método analítico

El Laboratorio de Estudios Biofarmacéuticos, ubicado en las instalaciones del CIDEIM (Cali, Colombia), desarrolló y validó el método analítico para valorar Atorvastatina en plasma sanguíneo en humanos, con base en la bibliografía sobre la valoración de Atorvastatina en muestras biológicas y/o de productos y en experiencias previas de desarrollo de métodos bioanalíticos por cromatografía líquida y detección ultravioleta<sup>13, 14 y 15</sup>.

El plasma humano libre de medicamento se obtuvo de bancos de sangre acreditados y de voluntarios no medicados, convocados por un proceso separado al estudio. Para desarrollar el método, se prepararon muestras de plasma con diez concentraciones diferentes de Atorvastatina (0, 10, 20, 40, 60, 80, 100, 130, 160 y 200  $ng/mL$ ), cada una preparada cinco veces y confirmada por triplicado, con el objetivo de dar cumplimiento a las guías de los procesos de validación de métodos analíticos. Los criterios estadísticos se aplicaron para la desviación estándar, líneas de tendencia, factor de correlación y coeficientes de variación; los análisis se realizaron con el programa estadístico STATGRAPHICS<sup>®</sup> Plus for Windows<sup>®</sup> 4.1 Professional Version, Copyright 1994-1999 by Statistical Graphics Corp.

Los procedimientos validados incluyeron la extracción en fase sólida del principio activo desde las muestras de plasma, para lo cual se acondicionó el cartucho [Sep-Pak<sup>®</sup> Vac C18 100 mg] con 1 mL de metanol, seguido por 2 mL de agua grado HPLC pH 3,0 a un flujo de 1 mL/min. La adición del plasma se hizo a flujo de 1 mL/min. El lavado posterior se realizó con 1 mL de agua grado HPLC pH 3,0; seguido por 2 mL de agua : metanol 80:20 pH 3,0 a flujo de 1 mL/min. El extracto se secó por vacío y se eluyó con 1 mL de metanol grado HPLC para finalmente evaporar completamente el metanol en rota-evaporador a 45 °C y resuspensión en 100  $\mu L$  de fase móvil. Estas condiciones demostraron validez estadística para exactitud, precisión, reproducibilidad y límite de cuantificación.

### Diseño del estudio

El diseño aplicado consiste en administrar de forma cruzada y aleatoria a cada voluntario dos productos (A: Lipitor<sup>®</sup> o B: Atorvastatina MK<sup>®</sup>), en dos secuencias (A/B o B/A) y periodos (1 ó 2) diferentes, pero manteniendo un intervalo de tiempo de 7 días entre ellos, con el fin de evitar al máximo la variabilidad causada por factores externos, evidenciar la variabilidad relacionada con los productos del estudio y disminuir la posibilidad del sesgo entre los participantes. La codificación de los productos, periodos y secuencias fueron realizados previa y aleatoriamente. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Codificación de periodos y secuencias

PERIODO	SECUENCIA	CÓDIGO DE LA SECUENCIA
1	A-B	0
2	B-A	1

En los periodos de observación, cada voluntario recibió por vía oral 80 mg de Atorvastatina en dosis única (4 tabletas) y se le extrajeron 14 muestras de sangre durante las 16 horas inmediatamente siguientes a la administración de cada producto. (Tabla 2). El medicamento fue suministrado en ayunas.

**Tabla 2.** Cronograma aplicado en la toma de muestras del estudio de Biodisponibilidad/Bioequivalencia

CRONOGRAMA PREVISTO TOMA DE MUESTRAS ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA - ATORVASTATINA														
Número de la muestra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Horario Previsto	06:30	07:00	07:30	08:00	08:30	09:30	10:30	11:30	12:30	14:30	16:30	18:30	20:30	22:30
Tiempo de muestreo acumulado (h)	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0	16.0
Duración intervalo (h)		0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

h: tiempo en horas

Los datos de los voluntarios obtenidos durante la fase clínica fueron incluidos en el análisis estadístico con un nivel de significancia del 5% y un intervalo de confianza del 90%, alrededor de la razón entre los promedios geométricos test / referencia, dentro de los límites de Bioequivalencia entre 80% y 125%. Los datos de transformación logarítmica se basaron en las diferencias de los promedios logarítmicos (Log Test - Log Referencia), calculados de datos directos y transformados en el rango 0,80 - 1,25 para cada concentración de Atorvastatina en plasma. Con base en los datos de concentración se aplicó la razón de las medias geométricas y la diferencia de los logaritmos relacionados con AUC y  $C_{máx}$ , para cada medicamento.

El protocolo para desarrollar este estudio de Bioequivalencia fue aprobado por el Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEIH).

### Equipos y reactivos

Para el desarrollo y la validación del método se empleó el sistema cromatográfico HPLC LaChrom Ultra con detector UV y arreglo de diodos. En la valoración de las muestras de plasma se aplicaron columnas de separación de fase reversa Chromolith® FastGradient RP-18e 50-2.0mm, 2µm de Merck y en la fase móvil se aplicó la mezcla de buffer fosfato de potasio monobásico 0,02 M: acetonitrilo en proporción 67:33 v/v.

Para la preparación de las muestras de plasma se emplearon los siguientes equipos: balanza analítica Ohaus serie Adventurer, balanza electrónica Adventurer SL AS3101, agitador Vortex, Fisher Scientific, agitador magnético Multistation marca IKA, purificador de agua Simplicity Millipore, medidor de pH WTW Inolab 740, cronómetro Fisher Scientific, cabina extractora de gases y humos C4 Control de Contaminación Ltda., Congelador -80°C. Revco y microcentrifuga Eppendorf 5415D.

### Análisis estadístico

Las variables farmacocinéticas valoradas fueron Concentración Máxima ( $C_{máx}$ ), Área Bajo la Curva de Concentración-Tiempo (AUC), vida media ( $t_{1/2}$ ) y fracción o constante de eliminación ( $K_e$ ). En la determinación de las concentraciones de Atorvastatina en plasma se aplicó un método bioanalítico sensible, específico, exacto y reproducible.

En la determinación de Bioequivalencia se aplicaron dos pruebas unilaterales de ANOVA para demostrar si se presentaban diferencias significativas entre ambos productos, en el intervalo de confianza del 90% para las medias geométricas de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{máx}$ . Para declarar la Bioequivalencia, las razones entre el producto Prueba y el de Referencia (T/R) tienen que estar entre el rango 0,8 - 1,25. El tiempo necesario para la concentración máxima ( $T_{máx}$ ) fue analizado en el marco de velocidad e inicio de efecto con respecto a eficacia.

## RESULTADOS

### Equivalencia Farmacéutica

Las pruebas de contenido de Atorvastatina por tableta recubierta y disolución permitieron concluir que Atorvastatina MK® y Lipitor® son Equivalentes Farmacéuticos. Se verificó el cumplimiento de las especificaciones y atributos críticos para el control de calidad de las muestras de los productos "Atorvastatina MK® 20 mg tabletas recubiertas" de Tecnoquímicas S.A., y "Lipitor® 20 mg tabletas" de Pfizer S.A. Por lo tanto, ambas muestras cumplieron los criterios determinantes de eficacia *in vivo* con marcadores sustitutos como: Cantidad declarada (90% a 110%) del principio activo Atorvastatina [Producto A: 20 mg/tableta (103,0%); Producto B: 19,7 mg/tableta (98,4%)]; Uniformidad de contenido Producto A: 101,6%, S: 1,4; Producto B: 101,1%, S: 1,2 (Valor de Aceptación: S < 15%) y Porcentaje de disolución promedio en 30 minutos o menos: [Producto A: 96,17%; Producto B: 90,67%]. Factor de Similitud por el que se compara el perfil de disolución:  $f_2 = 82,97$  ( $f_2 > 50$ ). Los ensayos fueron realizados en el laboratorio especializado de análisis de la Universidad de Antioquia. Los resultados y el cumplimiento de las especificaciones de calidad demostraron la Equivalencia Farmacéutica entre ambos productos. (Tabla 3). (Gráfico 1 y 2).

**Tabla 3.** Resultados de atributos fisicoquímicos del producto de Prueba y el de Referencia

ATRIBUTO	Atorvastatina MK® Tabletas 20 mg	Lipitor® (Atorvastatina) Tabletas 20 mg
Descripción	Caja con un Blíster por 10 tabletas	Caja con un Blíster por 10 tabletas
Número Registro Sanitario	INVIMA 2012 M-014601	INVIMA 2007 M-006613 R1
Número de lote de fabricación	0E1446A	018559V
Fecha de vencimiento	Mayo 2012	Septiembre de 2013
Fecha de Análisis	08 de Agosto de 2010	06 de agosto de 2010
Peso promedio (g/tableta)	0,3017	0,3071
Caracteres organolépticos		
Forma	Capsular	Capsular
color	Blanco	Blanco
Olor	Característico	Característico
Aspecto	Tableta recubierta septada en una de sus caras y en la otra el logotipo MK	Tableta recubierta tiene en una de sus caras la concentración 20 mg y en la otra las iniciales PD 156
Valoración de Atorvastatina	Método: HPLC - UV	Método: HPLC - UV
Límites: no menos de 90% ni mas de 110% de la cantidad declarada del principio activo	Atorvastatina MK® 19,7 mg/Tableta 98,4% de la cantidad declarada	Lipitor® 20,0 mg/Tableta 100,3% de la cantidad declarada

Continuación Tabla 1

ATRIBUTO	Atorvastatina MK® Tabletas 20 mg	Lipitor® (Atorvastatina) Tabletas 20 mg
Valoración de Atorvastatina	Método: HPLC - UV	Método: HPLC - UV
Límites: no menos de 90% ni mas de 110% de la cantidad declarada del principio activo	Atorvastatina MK® 19,7 mg/Tableta 98,4% de la cantidad declarada	Lipitor® 20,0 mg/Tableta 100,3% de la cantidad declarada
Uniformidad de dosis (%)	Método: HPLC - UV	Método: HPLC - UV
Límite: Valor de aceptación de 15% cuando el ensayo se realiza con 10 unidades	Atorvastatina MK® Promedio 101,1% S:1,2 Valor: 2,9%	Lipitor® Promedio 101,1% S:1,4 Valor: 3,4%
Prueba de disolución (HPLC-UV) Atorvastatina Medio	Buffer Fosfato 0,05 M. pH 6,8. 900 mL a 37°C	Buffer Fosfato 0,05 M. pH 6,8. 900 mL a 37°C
Aparato rpm	2,75 rpm	2,75 rpm
Tiempo (30 min) Tolerancia (Q): 80%	% Atorvastatina MK® S1: 89, 86, 97, 86, 93, 93	% Lipitor® S1: 99, 96, 97, 97, 90, 98
S1: % principio activo disuelto Límite: Cuando el ensayo se realiza con seis unidades (6) ninguna unidad debe ser menor del 85% de la cantidad declarada de Atorvastatina		

Gráfico 1. Perfil de disolución de Atorvastatina tabletas x 20 mg

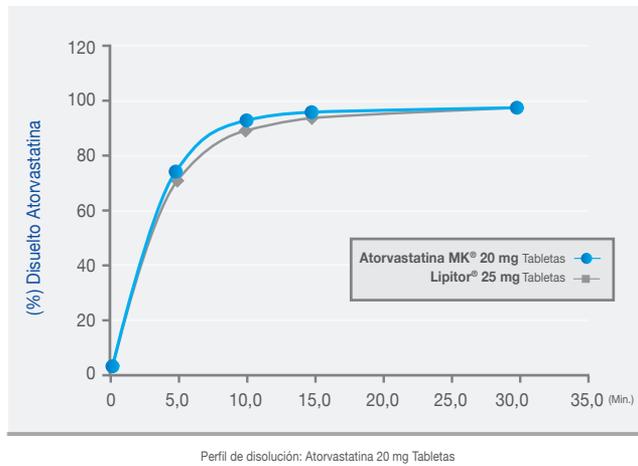
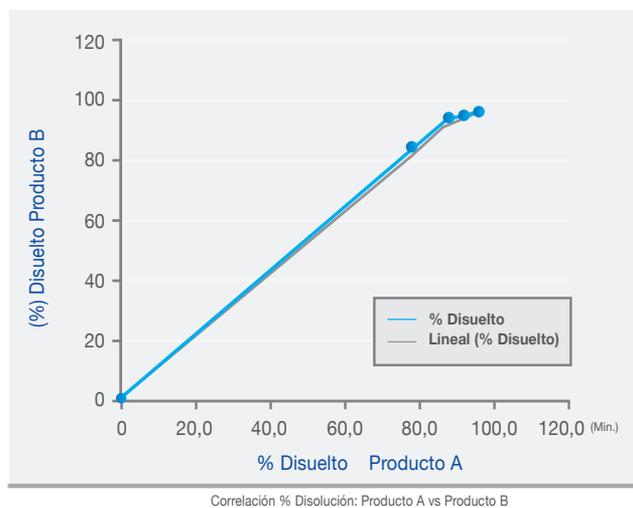


Gráfico 2. Porcentaje de disolución de producto A (Lipitor®) vs producto B (Atorvastatina MK®)



Participantes

Un total de 79 personas acudieron voluntariamente a la convocatoria realizada para el estudio. Al finalizar el proceso inicial de selección, 34 personas fueron retiradas del estudio por no cumplir los criterios mínimos de participación o por desistimiento del ensayo y 45 asistentes aceptaron ser sometidas a la revisión médica para sujetos voluntarios sanos, con capacidad para consentir voluntariamente su participación. Posterior a la valoración médica, 5 personas no fueron incluidas por criterio médico, 9 inscritos decidieron no continuar y 31 asistentes se sometieron a las pruebas de laboratorio clínico. Con base en los resultados obtenidos, 6 participantes fueron excluidos del proceso y 24 personas resultaron aptas para el estudio. Tres voluntarios de la selección final participaron en la prueba piloto. A pesar de que la fase clínica fue iniciada con los 24 voluntarios seleccionados, uno de los participantes fue retirado en el segundo periodo por presentar varicela. Finalmente, el estudio de Bioequivalencia se realizó con 23 voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 18 y 35 años. (Tabla 4).

Tabla 4. Descripción Demográfica de los Voluntarios

Voluntario Número	Código	Edad (años)	Peso* (kg)	Talla (m)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
26	ARM-26	20	68	1,72	23,0
27	JJHO-27	29	76	1,65	27,9
16	AELA-16	19	54	1,65	19,8
19	JMOC-19	22	56	1,55	23,3
7	OMSL-7	23	69	1,71	23,6
6	JAPR-6	20	80	1,80	24,7
15	JAGR-15	22	79	1,82	23,8
12	RRG-12	33	80	1,72	27,0
11	JALG-11	29	82	1,75	26,8
10	CDTE-10	20	63	1,64	23,4
9	JJMV-9	25	88	1,72	29,7
17	APA-17	26	89	1,83	26,6
8	GAAM-8	22	81	1,83	24,2
21	SJRQ-21	26	65	1,72	22,0
22	ELPR-22	23	65	1,69	22,8
25	FARM-25	22	70	1,70	24,2
18	GATP-18	20	80	1,80	24,7
20	HFM-20	26	79	1,72	26,7
2	ACP-2	21	65	1,87	18,6
3	VMBP-3	26	70	1,76	22,6
4	EJOH-4	25	74	1,76	23,9
5	GENR-5	18	70	1,69	24,5
1	MVG-1	18	102	1,94	27,1
23	IDOG-23	20	120	2,04	28,8

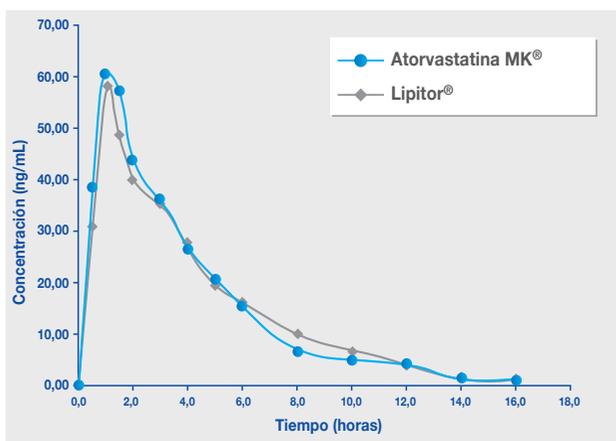
Evaluación de Biodisponibilidad

Los promedios de los parámetros de Bioequivalencia que se observan en la siguiente tabla muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos. (Tabla 5) (Gráfico 3). ▶

**Tabla 5. Concentración y Área Bajo la Curva (AUC) de los productos A y B. 24 voluntarios.**

Tiempo (h)	Producto A Concentración Promedio (ng/mL)	Producto B Concentración Promedio (ng/mL)	Producto A Concentración AUC(ng/mL)h	Producto A Concentración AUC(ng/mL)h
0,00	0,19	0,15		
0,50	30,62	38,43	7,70	9,64
1,00	51,32	60,43	22,24	24,79
1,50	48,81	57,26	26,78	29,50
2,00	39,99	43,94	22,20	25,30
3,00	35,35	36,24	37,67	40,09
4,00	27,75	27,06	31,55	31,65
5,00	19,63	20,49	23,69	23,78
6,00	16,30	15,70	17,97	18,10
8,00	10,19	6,47	26,50	22,18
10,00	6,54	5,06	16,73	11,54
12,00	3,78	4,20	10,32	9,27
14,00	1,89	1,51	5,67	5,71
16,00	1,44	0,94	3,33	2,45
<b>Total</b>			<b>252,35</b>	<b>253,98</b>

**Gráfica 3. Curva de Biodisponibilidad de ambos productos.**



### Eventos adversos

Durante la fase clínica, dos voluntarios presentaron cefalea. Uno de ellos se recuperó espontáneamente y el otro fue manejado con la administración de una ampolla intramuscular de diclofenaco. Finalmente, ambos voluntarios se recuperaron completamente y el médico coordinador calificó como poco probable la asociación de los eventos con los medicamentos de ensayo.

## DISCUSIÓN

Con el fin de comprobar la Equivalencia Farmacéutica de los productos, el estudio demostró que la velocidad y grado de absorción no son estadísticamente diferentes cuando se administran a los sujetos voluntarios en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones experimentales, por lo cual se asume que las concentraciones del principio activo que llegan a la sangre ejercerán efectos terapéuticos o tóxicos similares, sin diferencias significativas.

De esta manera, se valoraron *in vivo* las medidas farmacocinéticas de cantidad de fármaco y velocidad de absorción (AUC,  $C_{máx}$  y  $T_{máx}$ ) en adultos sanos aplicadas a la comparación de los productos con respecto a los resultados promedio en el intervalo de confianza del 90% para el rango entre 80% y 125% [0,8 a 1,25 en los datos de transformación logarítmica].

Lo anterior permite afirmar que en este estudio se valoraron indicadores de seguridad, eficacia y calidad por los cuales se deduce que el producto de Prueba en ensayo es una alternativa terapéutica del producto de Referencia, y que es posible ofrecer la intercambiabilidad entre estos con base en la similitud en la velocidad y la cantidad de principio activo liberado y absorbido desde cada uno puesto que el requerimiento primario para enunciar la intercambiabilidad entre el producto de Prueba y el Referente es la demostración de Bioequivalencia entre ellos.

El método bioanalítico desarrollado y validado en el laboratorio de la Unidad de Estudios Biofarmacéuticos de CIDEIM, con base en la cromatografía líquida con detección ultravioleta, para la cuantificación de Atorvastatina en plasma humano, con Carbamazepina como estándar interno, demostró el cumplimiento de los criterios de linealidad, precisión y exactitud, bajo las condiciones analíticas aplicadas en el rango de concentración probado.

La comparación correlativa entre los dos perfiles de disolución demostró la correspondencia uno a uno en el comportamiento de cada producto, en más del 99% de los datos obtenidos *in vitro* [ $R^2= 0,9988$ ].

Los análisis sucesivos entre parámetros medidos *in vivo* como área bajo la curva de concentración plasmática en el tiempo ( $AUC_{0-t}$ ) y área bajo la curva de concentración plasmática acumulada en el tiempo, los valores de disolución en el mismo periodo de tiempo, calculados como porcentaje y cantidad correspondiente de contenido disuelto de Atorvastatina, mostraron relación significativa entre ambos productos [correlación IVIVc]. Por lo tanto, se señala la eficacia de las pruebas *in vitro* para el pronóstico de las características de absorción de Atorvastatina de las tabletas de liberación inmediata, similares a las aquí probadas.

La correlación entre áreas parciales bajo la curva y acumuladas, como índices de la cantidad de Atorvastatina absorbida en el tiempo, valoradas para los dos productos en iguales horarios de muestreo y el promedio de la concentración en 23 sujetos voluntarios, indican la estrecha concordancia en el comportamiento *in vivo* entre los productos A y B en más de 99% de los datos comparados ( $R^2= 0,9997$ ).

El análisis de los parámetros farmacocinéticos para los productos A y B permite observar el comportamiento equivalente para el periodo de eliminación de Atorvastatina desde cada producto, el Área Bajo la Curva acumulada de cada uno y el Área Bajo el primer momento de la Curva, con lo cual se respalda el comportamiento *in vivo* semejante de las muestras en comparación, tras su administración oral a 23 voluntarios en la misma dosis. Las diferencias cuantitativas en los parámetros farmacocinéticos valorados no permiten inferir mayor riesgo de seguridad con uno u otro producto, después de la ▶

observación continua durante 16 horas. De esta manera, los resultados cuantitativos obtenidos en cada parámetro ratifican la analogía entre los productos.

El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima con cada producto [ $T_{\text{máx}}$ ] fue de 1,0 hora, igual para los Productos A y B.

Los análisis estadísticos referidos sobre Biodisponibilidad comparada concluyen que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las muestras de los productos en ensayo.

Los análisis *in vitro* demostraron que los productos “Atorvastatina MK<sup>®</sup> 20 mg tabletas recubiertas” de Tecnoquímicas S.A. y “Lipitor<sup>®</sup> 20 mg tabletas recubiertas” de Pfizer S.A. cumplieron los requerimientos verificados para ambos productos en las pruebas de control de calidad, razón por la cual fueron incluidos en los ensayos *in vivo* de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

Fueron verificados estadísticamente los razonamientos para el rechazo de las hipótesis nulas que planteaban diferencias significativas para la razón de los promedios geométricos obtenidos con los productos en el intervalo 80% a 125% y la aceptación de las hipótesis alternativas para la diferencia de los promedios logarítmicos (Log R - Log T) de las variables críticas AUC y  $C_{\text{máx}}$  en el rango de 0,8 a 1,25. Por lo cual se demostró la Bioequivalencia, lo que admite la consideración de sustitución e intercambiabilidad entre ellos, durante la dispensación en el uso terapéutico. Según lo establecido en normas y guías armonizadas por autoridades sanitarias, científicas y técnicas, como las referenciadas.

### Conclusiones

Se concluye la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas entre el producto “Atorvastatina MK<sup>®</sup> 20 mg tabletas recubiertas” de Tecnoquímicas S.A. y “Lipitor<sup>®</sup>” (Atorvastatina) 20 mg tabletas recubiertas de Pfizer S.A., con base en las características fisicoquímicas *in vitro* y de farmacocinética *in vivo*, en voluntarios sanos. Por lo tanto, este estudio demostró el cumplimiento de los criterios para Equivalencia Farmacéutica y Bioequivalencia como sustentación de la Equivalencia Terapéutica entre los productos comparados.

## REFERENCIAS

1. Latorre, M.C. Política Farmacéutica Nacional. Medicamentos Genéricos/Calidad. Organización Panamericana de la Salud. Medicamentos Genéricos. 2005 agosto. <http://www.paho.org>
2. Pezzella Silvana. Registro de Medicamentos: Secreto a voces. Veneconomía Hemeroteca. 2002 Octubre. Vol. 20 No. 1. [http://www.veneconomy.com/site/files/articulos/artEsp3297\\_2244.pdf](http://www.veneconomy.com/site/files/articulos/artEsp3297_2244.pdf)
3. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Ministerio de Protección Social,

Colombia. “Lipitor<sup>®</sup>”/“Atorvastateg<sup>®</sup>”. [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

4. BRUNTON, Laurence L., LAZO, John S., PARKER, Keith L. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima Edición. McGraw.Hill. España, 2006. ISBN 0-07-142280-3. Página 933 y ss

5. National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. U.S. National Library of Medicine. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>

6. U.S. National institutes of Health, Health and Human Services. LIPITOR (Atorvastatin) tablet, film coated. [Physicians Total Care Inc.]. 2009 August. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=10a7ba02-42d6-4cae-8904-b256e2da5496#nlm34090-1>

7. Medicines Compendium Medicines.org.uk. Lipitor. Summary of Product Characteristics Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 04/06/2010. [http://emc.medicines.org.uk/medicine/1424/SPC/Lipitor\\_10mg,\\_20mg,\\_40mg,\\_80mg\\_Tablets](http://emc.medicines.org.uk/medicine/1424/SPC/Lipitor_10mg,_20mg,_40mg,_80mg_Tablets)

8. BMI CLASSIFICATION. Organización Mundial de la Salud: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 2004 Last update: 24/08/2008. [Documento Electrónico disponible en: [http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)]

9. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975. 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983. 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989... 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. [FEMEBA: <http://www.femeba.org.ar/index.php?op=4>]

10. Shein-Chung Chow. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. CRC Press 1999

11. World Health Organization. WHO Technical Report Series 937. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 9 Additional guidance for organizations performing *in vivo* bioequivalence studies. 2006 [http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS937/WHO\\_TRS\\_937\\_\\_annex9\\_eng.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex9_eng.pdf)

12. Health Canada pursuant to Part C, Division 1 or 8 of the Food and Drug Regulations. Draft Comprehensive Summary - Bioequivalence (CS-BE) (Module 1.4.2). (version: 2004-05-06). [Documento Electrónico]. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmps/alt\\_formats/hpfb-dgp-sa/pdf/prodpharma/csbe\\_sgbe-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmps/alt_formats/hpfb-dgp-sa/pdf/prodpharma/csbe_sgbe-eng.pdf)

12. Health Canada pursuant to Part C, Division 1 or 8 of the Food and Drug Regulations. Draft Comprehensive Summary - Bioequivalence (CS-BE) (Module 1.4.2). (version: 2004-05-06). [Documento Electrónico]. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt\\_formats/hpfb-dgp-sa/pdf/prodpharma/csbe\\_sgbe-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt_formats/hpfb-dgp-sa/pdf/prodpharma/csbe_sgbe-eng.pdf)
13. Zarghi, A., A. Shafaati, et al. (2005). "A simple and rapid HPLC method for the determination of atorvastatin in human plasma with UV detection and its application to pharmacokinetic studies." *Arzneimittelforschung* 55(8): 451-4.
14. Bahrami, G., B. Mohammadi, et al. (2005). "Determination of atorvastatin in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV detection." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 826(1-2): 41-5.
15. Shen, H. R., Z. D. Li, et al. (2006). "HPLC assay and pharmacokinetic study of atorvastatin in beagle dogs after oral administration of atorvastatin self-microemulsifying drug delivery system." *Pharmazie* 61(1): 18-20.
16. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for the industry. Bioanalytical Method Validation. 2001 May. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf>
17. Buehler G.J. The FDA Process for Approving of Generic Drugs. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) U.S. 2002 October 29. <http://www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/ucm090215.htm>
18. IMS Health, National Sales Perspectives, December 2009; National Prescription Audit, December 2009. En: National Conference of State Legislatures. Health Cost Containment and Efficiencies NCSL Briefs for State Legislators. Use of Generic Prescription Drugs and Brand-Name Discounts. June 2010. <http://www.ncsl.org/portals/1/documents/health/GENERIC-2010.pdf>
19. Homedes Núria, López Linares Roberto And Ugalde Antonio. Generic drug policies in Latin America. The International Bank For Reconstruction And Development / The World Bank. 2005 march. <http://siteresources.worldbank.org/healthnutritionandpopulation/resources/281627-1095698140167/homedes-genericdrugfinal.pdf>
20. The textbook of Pharmaceutical Medicine. Wiley Blacwell and BMJI Books. 6 th Edition. Edited by John P. Griffin. 2009, ISBN 978-4051-8035-1. Pp 100 ss
21. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Division of Bioequivalence in the Office of Generic Drugs, Office of Pharmaceutical Science, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Draft Guidance for Industry Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs. April 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM134846.pdf>
22. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, et. Al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239
23. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment Panel III) Final Report on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. *Circulation* 2002; 106:3143. Downloaded from [circ.ahajournals.org](http://circ.ahajournals.org) by on October 4, 2010 <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/106/25/3143>
24. The Merck Manuals Online Medical Library. Disorders of Nutrition and Metabolism. Cholesterol Disorders. Last full review/revision August 2008 by Anne Carol Goldberg. <http://www.merck.com/mmhe/sec12/ch157/ch157a.html>
25. Fernández-Britto Rodríguez José E., Castillo Herrera José A., Taquechel Tusiente Neptalí, Barriuso Andino Aurora y Vilaú Falcón. Aterosclerosis, Colesterol y Pared Arterial: Algunas Reflexiones. *Rev Cubana Invest Biomed* 1999; 18(3):169-75. Public Health Agency of Canada. Cardiovascular Disease, Risk Factors. Date Modified: 2009-10-23. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/index-eng.php>
26. Public Health Agency of Canada. Cardiovascular Disease, Risk Factors. Date Modified: 2009-10-23. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/index-eng.php>
27. Khandave SS, Onkar SV, Sawant SV and Joshi SS (2010) Evaluation of Performance of the Truncated Area Under Curve (AUC) as a Primary Pharmacokinetic Parameter in Bioequivalence Studies. *J Bioequiv Availab* 2: 077-080. doi:10.4172/jbb.1000035. Volume 2(4): 077-080 (2010) – 077. <http://www.omicsonline.org/ArchiveJBB/2010/July/01-JBB-02-077.pdf>
28. Tamboli AM, Todkar P, Zope P, Sayyad FJ (2010) An Overview on Bioequivalence: Regulatory Consideration for Generic Drug Products. *J Bioequiv Availab* 2:086-092. doi: 10.4172/jbb.1000037. <http://www.omicsonline.org/ArchiveJBB/2010/July/01-JBB-02-086.pdf>
29. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Office of generics drugs. Draft Guidance on Amlodipine Besylate; Atorvastatin Calcium. Recommended May 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm162399.pdf>
30. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Office of Generic Drugs Division of Bioequivalence Update Frequency: Quarterly. Dissolution Methods Disclaimer. Data Current through: January 11, 2010. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp\\_SearchResults\\_Dissolutions.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm)

31. Shargel L., WO-PONG S. and YU B.C. A. Applied Biopharmaceutics And Pharmacokinetics. Fifth Edition. McGraw Hill. United States of America, 2005. ISBN 0-07- 137550-3

32. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937 Annex 8 Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO Model List of Essential Medicines immediate release, solid oral dosage forms. 2006; 391 - 437.  
[http://healthtech.who.int/pq/info\\_general/documents/-TRS937/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf#page=403](http://healthtech.who.int/pq/info_general/documents/-TRS937/WHO_TRS_937_eng.pdf#page=403)

33. Latorre, M.C. Política Farmacéutica Nacional. Medicamentos Genéricos/Calidad. Organización Panamericana de la Salud. Medicamentos Genéricos. 2005 agosto.  
<http://www.paho.org>

34. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added). 59th WMA General Assembly, Seoul, 2008 October.  
<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

35. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Ministerio de Protección Social, Colombia. "Lipitor<sup>®</sup>" / "Atorvastateg<sup>®</sup>". [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

36. Emami Jaber. In vitro - In vivo Correlation: From Theory to Applications. J Pharm Pharmaceut Sci, 2006 9 (2): 169-189. [http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS92/Jaber\\_Emami/190\\_Revised\\_Final\\_rev2.pdf](http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS92/Jaber_Emami/190_Revised_Final_rev2.pdf)

37. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975. 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983. 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989. 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996. 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. 53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added). 55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added). 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Documento electrónico CIMEF: <http://200.63.74.27/fundación/documentos/0000000089.pdf>



**MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES**



*Tecnóquímicas*