# Irbesartán

300 mg

## Estudio de Bioequivalencia

Tecnoquímicas

MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

# Irbesartán

300 mg

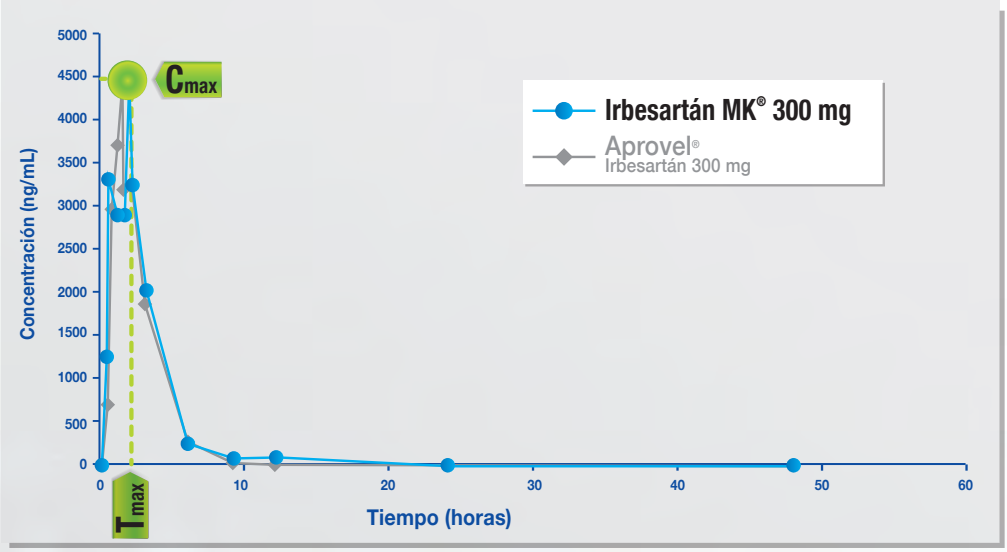
## Estudio de **Bioequivalencia** realizado por la **Universidad de La Sabana***

### Certifica que Irbesartán MK® es Bioequivalente con el producto Referente.

**Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos**

| Producto | $AUC_{(0-t)}$ | $C_{máx}$ | $T_{máx}$ |
|---|---|---|---|
| **Irbesartán MK® 300 mg** | 11935,0 | 4454,1 | 1,7 |
| Aprovel® 300 mg | 11354,6 | 4415,9 | 1,4 |

**Curvas de Biodisponibilidad**




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

*** Universidad de La Sabana:** Institución académica 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:**
Tratamiento de la hipertensión arterial. Puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos que no sean del mismo grupo farmacológico. Tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 con hipertensión arterial. En estos pacientes se reduce el rango de progresión y el grado de nefropatía.

**Presentaciones:**
Irbesartán MK®, caja por 14 tabletas cubiertas de 150 mg ó 300 mg

# Estudio de Bioequivalencia de Irbesartán tabletas 300 mg

*VARGAS M. MSc [1], BUSTAMANTE C. MD MSc [2].*


## Resumen

**Introducción**

Este es un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, abierto, longitudinal, aleatorizado, cruzado comparativo de 2 formulaciones en dosis única, con 8 días de lavado entre cada dosis, con la finalidad de evaluar la Biodisponibilidad de 2 formulaciones de Irbesartán. La determinación de la Biodisponibilidad para los parámetros farmacocinéticos se efectuó a partir de las concentraciones plasmáticas de Irbesartán en función del tiempo, después de la valoración de las muestras de sangre obtenidas de los voluntarios sanos.

**Objetivo**

Establecer el perfil farmacocinético de 2 formulaciones que contienen Irbesartán mediante el estudio y la descripción de su Biodisponibilidad con el fin de establecer la velocidad, cantidad absorbida y eliminación del principio activo de interés, con el propósito de documentar la disponibilidad *in vivo* de estas formulaciones y comparar su Biodisponibilidad con el fin de establecer si son Bioequivalentes siguiendo los lineamientos del INVIMA, la FDA y la EMA.

**Metodología**

**Clínica:** Este es un estudio de Bioequivalencia para dos formulaciones de Irbesartán de 300 mg, tras la administración a 24 voluntarios sanos de una dosis única de cada formulación, cruzado, con dos periodos separados por 8 días como tiempo de lavado.

**Analítica:** Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) utilizando un detector ultravioleta. [1,2,3,4]

**Resultados:** Las concentraciones plasmáticas mostradas por los dos productos evidenciaron una $C_{máx}$ del orden de los 4454,1 ng/mL para el producto de Prueba y de 4415,9 ng/mL para el producto de Referencia. Una $T_{máx}$ de 1,7 horas para el producto de Prueba y 1,4 horas para el de Referencia; el $AUC_{0-t}$ para el producto de Prueba fue 11935,0 ng.h/mL y para el producto de Referencia 11354,6 ng.h/mL y el $AUC_{0-\infty}$ para el producto de Prueba fue 12846,9 ng.h/mL y para el producto de Referencia 12112,1 ng.h/mL. Se confirma que los dos productos estudiados tuvieron parámetros farmacocinéticos similares. Además, los intervalos de confianza para la proporción de las medias del $C_{máx}$ $AUC_{0-t}$ y $AUC_{0-\infty}$ de la formulación de Prueba y la formulación de Referencia están contenidos en el intervalo de confianza del 80% al 125% de la formulación de Referencia [2,9,10]. Al llevar estos parámetros a un análisis estadístico se encontraron intervalos de confianza del 90% para el parámetro $C_{máx}$ entre 83,0 – 113,9 con un ratio de 97,2; para el parámetro $AUC_{0-t}$ intervalos de confianza del 90% entre 92,1 – 116,7 con un ratio de 103,7 y para el parámetro $AUC_{0-\infty}$ intervalos de confianza del 90% entre 95,5 – 114,8 con ratio de 104,7. Estos intervalos se encuentran dentro de los rangos 80 – 125 solicitados por las entidades regulatorias nacionales e internacionales como la FDA y EMA para la declaración de Bioequivalencia.

**Conclusión:** Irbesartán MK® de TECNOQUÍMICAS (Producto Prueba) y Aprovel® formulación del laboratorio SANOFI AVENTIS (Producto Referencia) presentan intervalos de confianza de los parámetros $AUC_{0-t}$, $AUC_{0-\infty}$ y $C_{máx}$, dentro del rango establecido por las autoridades sanitarias para aceptar la hipótesis de Bioequivalencia. Podemos concluir que ambas formulaciones son Bioequivalentes y por tanto intercambiables según lo describen la FDA, la EMA y la OMS.


**Palabras clave:** Bioequivalencia, Irbesartán, Biodisponibilidad.

*1.* Odontólogo, Farmacólogo, Director Científico Unidad de Farmacología Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia e-mail: mauricio.vargas@unisabana.edu.co

*2.* Médico-farmacólogo, Profesor Titular de la Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia. Director de los programas de pregrado y posgrado de la Universidad de La Sabana. e-mail: carlos.bustamante@unisabana.edu.co

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial puede definirse como aquella condición en la cual la presión sanguínea en el árbol arterial es más alta de lo normal y puede ser considerada como un desorden *per se* o como una expresión de otras enfermedades.

En la mayoría de los casos no es posible encontrar una causa determinada, por lo cual se le denomina con el término de Hipertensión Esencial o Primaria. En menor proporción (10 a 15% de los casos) es factible el hallazgo de un factor causal específico, siendo este generalmente una nefropatía, una lesión vascular o bien un trastorno endocrino. Cuando se tomó como criterio que una cifra de tensión arterial por encima de 160/90 mm Hg constituye su diagnóstico, los estudios efectuados en diversos lugares del mundo señalaron que el 15 al 20% de la población sufría de hipertensión arterial. En Colombia los datos disponibles a través de la Primera Encuesta Nacional de Morbilidad señalaron que el 9,6% de los mayores de 15 años tenían presión arterial sistólica por encima de 160 mm Hg y 9,2% por encima de 95 mm Hg de presión diastólica.[7]

Por otra parte, en la década de los años sesenta se inició la investigación para explicar las causas de las variaciones en la respuesta biológica producidas por la administración de formas farmacéuticas que contienen iguales principios activos, dosis y régimen de dosificación. Estas observaciones dieron como resultado el advenimiento de una nueva ciencia que hoy conocemos como BIOFARMACIA[8], la cual estudia los factores farmaco-técnicos que afectan la respuesta biológica, es decir, aquellos que pueden ser controlados o modificados durante los procesos de diseño y formulación, así como los factores fisiológicos y patológicos dependientes del estado del paciente y la evolución de la enfermedad y de la terapia[9]. Uno de los capítulos de la Biofarmacia, acerca del cual se ha publicado más durante los últimos años, es el de la BIODISPONIBILIDAD.

Este es un estudio farmacocinético en voluntarios sanos con un régimen de dosis única, tendiente a evaluar la Biodisponibilidad de 2 formulaciones de Irbesartán presentadas en forma de tabletas de 300 mg para su administración oral.

## OBJETIVO DEL ESTUDIO

Comparar la Biodisponibilidad de dos formulaciones de Irbesartán, con el fin de establecer si son Bioequivalentes siguiendo los lineamientos del INVIMA, la FDA y la EMA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Productos en estudio

**Medicamento de Prueba:**
Irbesartán MK® para administración oral que contiene 300 mg, fabricado y distribuido en Colombia por Tecnoquímicas.
**Medicamento de Referencia:**
Aprovel® (Irbesartán) para administración oral que contiene 300 mg, fabricado y distribuido por Sanofi.

| Formulación | Forma Farmacéutica | Lote | Fecha Fabricación |
|---|---|---|---|
| Irbesartán MK® | Tabletas cubiertas | 1TEG1101P | 07 - 2011 |
| Aprovel® | Tabletas recubiertas | 1A715 | 10 - 2011 |

Irbesartán MK® de Tecnoquímicas corresponde a tabletas cubiertas de forma ovalada de color blanco; tienen impresas por una cara el logo de Tecnoquímicas empacados en PVC y aluminio en blíster de 7 tabletas de 300 mg.

Aprovel® corresponde a un comprimido recubierto de forma ovalada de color blanco, impresos por una cara con un corazón en bajo relieve y por la otra cara con los números 2873, empacados en PVC y aluminio en blíster de 14 comprimidos de 300 mg.

### Voluntarios

En el estudio participaron 24 sujetos sanos, 12 varones y 12 mujeres, no fumadores. La selección y diagnóstico de "sano" la hizo el coordinador médico del estudio con base en los criterios de inclusión, examen físico y pruebas de laboratorio clínico. Dichos criterios de inclusión fueron: voluntario sano, entre 19 y 40 años de edad, no fumador, con una relación peso/talla normal (IMC: 19-25), patrón de alimentación y pruebas de laboratorio clínico, para el caso de las mujeres prueba de embarazo negativa, y examen médico que demostraron su estado de buena salud. Los valores anormales en el examen médico o de laboratorio clínico, antecedentes de alcoholismo, enfermedades preexistentes que comprometan la funcionalidad hepática o renal, discrasias sanguíneas o proteinuria fueron considerados como factores de exclusión.

### Exámenes médicos

En la elaboración de la historia clínica se hizo énfasis en establecer los antecedentes de enfermedades previas, enfermedad hematológica, cardiovascular, gastrointestinal, hepática o renal, abuso de fármacos, drogas ilegales o alcoholismo. Como pruebas de laboratorio clínico se realizaron: hemograma completo, bilirrubina total y directa, creatinina, glicemia, proteínas totales, análisis

completo de orina y en las mujeres prueba de embarazo. Se incluyeron las pruebas de VIH y hepatitis.

### Obtención del consentimiento informado

El estudio se hizo de acuerdo con las normas internacionales de experimentación en humanos[10,11,12,13,14,15,16], se solicitó la aprobación del protocolo al Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana, se realizó una charla a los voluntarios que tuvo por finalidad explicar en detalle el estudio, con énfasis en el tipo de medicamento a utilizar, la dosis, las posibles reacciones adversas que presenta el fármaco, el volumen de sangre que se extraería en cada fase del estudio, el material con el que se obtendrían estas muestras, el personal encargado de obtenerlas y de supervisar la experiencia, las restricciones alimenticias a las que se verían enfrentados, y en general, toda la información que ellos requirieron para decidir libremente su participación en el estudio y firmar el consentimiento informado. En esta etapa el médico seleccionó los 24 voluntarios que finalmente participaron en el estudio.

### Desarrollo del estudio

Tres días antes del inicio de cada fase del estudio, los voluntarios debieron abstenerse de ingerir medicamentos, alcohol y cualquier alimento o bebida que contuviera metilxantinas. Estas restricciones se mantuvieron durante todo el tiempo en que se obtuvieron las muestras. El día anterior al estudio fueron ingresados los voluntarios en la Clínica Universidad de La Sabana de la ciudad de Chía, con el fin de garantizar una alimentación estandarizada desde la noche anterior y el ayuno de 10 horas. El equipo para la toma de las muestras estuvo conformado por un médico y dos enfermeras licenciadas. Con la utilización de vacutainer, se obtuvo una muestra de sangre por venopunción del miembro superior, a la que se denominó tiempo cero. Posteriormente, cada sujeto recibió 1 tableta del producto estudiado, el cual fue ingerido con 200 mL de agua. El ayuno se mantuvo hasta 2 horas después del inicio del estudio y los voluntarios permanecieron en reposo durante las primeras 12 horas. El esquema de alimentación fue el siguiente: a las 2 horas de inicio del estudio se sirvió el desayuno, a las 6 horas el almuerzo y a las 11 horas la cena. El tipo de alimentación correspondió a una dieta habitual para la población colombiana, la cual contenía 2,400 Kcal, 84 g de proteínas, 78 g de grasas y 390 g de carbohidratos. El medicamento se administró a las 6 a.m. del día domingo, (Hora 0) a los 24 voluntarios.

**Obtención de las muestras:** Se obtuvieron muestras de sangre en los tiempos: 0,20 y 40 minutos, 1; 1,5; 2; 3; 6; 9; 12; 24 y 48 horas. Se eligieron estos tiempos de muestreo de acuerdo con la absorción, $C_{máx}$ y eliminación descrita en la literatura del Irbesartán de 300 mg. [5,6]

**Tratamiento y almacenamiento de las muestras:** Se recolectaron en tubos secos y se centrifugaron para separar el plasma, el cual fue congelado a -20ºC hasta su procesamiento y análisis.

### Método de cuantificación

Se evaluó la linealidad, sensibilidad, reproducibilidad y exactitud del método empleado[1,2,3,4] para la detección del compuesto parental en el plasma de los voluntarios.

### Conformidad del sistema

Verificación de que la resolución y la reproducibilidad del sistema cromatográfico sean adecuadas para el análisis a realizar. Se basa en el concepto de que el equipo, los componentes electrónicos, las operaciones analíticas, la columna de separación y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal.

**Procedimiento:** Preparar una solución estándar como se indica en el método analítico y crear una secuencia que contenga 6 inyecciones consecutivas.

**Especificidad:** Evaluar de manera inequívoca el analito en la presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.

**Selectividad:** Capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito y aquellos componentes previsibles, tales como impurezas conocidas y productos de degradación conocidos o desconocidos.

### Criterios de aceptación

**Especificidad:** No se debe obtener ninguna señal por parte de la fase móvil, el diluente, el suero humano y los productos de degración del principio activo que puedan interferir con el tiempo de retención del principio activo.
**Selectividad:** El pico obtenido como respuesta del Compuesto Relacionado A del Irbesartán debe ser diferenciable respecto al Irbesartán.
**Conclusión:** No se observa ninguna respuesta en el tiempo de retención correspondiente al Irbesartán por parte de la fase móvil, el diluente, el suero humano y el Compuesto Relacionado A de Irbesartán que pudiera interferir en los resultados.

### Precisión del sistema

**Criterio de Aceptación:** El coeficiente de variación o desviación estándar relativa para las 6 réplicas debe ser ≤ 2,0 %.

| Determinación | Áreas |
|---|---|
| 1 | 20085304 |
| 2 | 20280937 |
| 3 | 20037341 |
| 4 | 20078868 |
| 5 | 20222435 |
| 6 | 20124686 |
| | |
| n | 6 |
| X | 20138262 |
| Sx | 93960,42 |
| CV | 0,5% |

### Precisión del método

**Procedimiento:** Emplear una muestra de suero humano cargado a 3 ppm y valorar 6 muestras independientes como se indica en el método analítico para la valoración en el mismo instrumento y por el mismo analista.

**Criterio de Aceptación:** El coeficiente de variación o desviación estándar relativa para las 6 muestras debe ser ≤ 2,0 %.

| Determinación | % Recuperación |
|---|---|
| 1 | 100,2 |
| 2 | 100,5 |
| 3 | 100,7 |
| 4 | 99,3 |
| 5 | 99,3 |
| 6 | 99,6 |
| | |
| n | 6 |
| X | 99,9 |
| Sx | 0,62 |
| CV | 0,6% |

### Linealidad

Capacidad del método analítico para obtener resultados de prueba que sean proporcionales ya, sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración del analito en muestras en un intervalo dado. Se habla de linealidad del sistema cuando la recta de regresión se realiza sobre el analito puro y de linealidad del método cuando la recta de regresión se obtiene mediante ensayos realizados sobre el analito adicionado a la matriz.

**Procedimiento:** Preparar una solución madre del estándar analítico y del placebo cargado con una concentración tal que permita obtener, mediante diluciones, soluciones con concentraciones de 500, 2000, 3000, 4000 y 7000 ng/mL del principio activo. De cada concentración seleccionada preparar y analizar 3 soluciones.

### Análisis farmacocinético

El análisis farmacocinético fue realizado empleando el programa WinNonlin 5.3 (Pharsight Corporation, Cary USA), mediante un análisis no compartimental.

La Concentración máxima ($C_{máx}$) y el Tiempo para alcanzarla ($T_{máx}$) se obtuvieron directamente a partir de los resultados de las concentraciones plasmáticas, tal como lo recomiendan actualmente la FDA[8] y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA).[9]

El $AUC_{total}$ se calculó mediante la suma de las AUC parciales: a) $AUC_{0-t}$ entre el tiempo cero y el último tiempo con concentraciones detectables, calculada mediante la regla trapezoidal; y b) $AUC_{t-\infty}$, calculada como el cociente C/K, siendo C la última concentración detectable y K la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco. Para determinar el número de puntos utilizados en el cálculo de K, WinNonlin comienza la regresión a partir de los últimos tres puntos detectables, calculando $R^2$ ajustado al número de puntos añadiendo en cada paso un cuarto, quinto... punto. Se estima entonces la pendiente de la recta de eliminación con los puntos que proporcionen el $R^2$ ajustado más alto mediante una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones. [10,11]

La constante de eliminación (K), la vida media ($t_{1/2}$), el aclaramiento (Cl) y el tiempo de residencia medio (MRT), ajustados a la Biodisponibilidad, se calculan tras realizar el análisis no compartimental. El Volumen de distribución (Vd), ajustado a la Biodisponibilidad (F), se obtiene a partir de la pendiente de la recta de regresión (K) mediante la expresión Vd/F = Cl/K. [10,11]

Los resultados de las variables farmacocinéticas se describen en la Tabla 1. Se resumen los valores de cada uno de los voluntarios para la formulación estudiada, promediados por tiempo de muestreo para cada producto estudiado.

**TABLA 1. Concentraciones plasmáticas (µg/mL) de Irbesartán después de la administración de 300 mg a 24 voluntarios sanos**

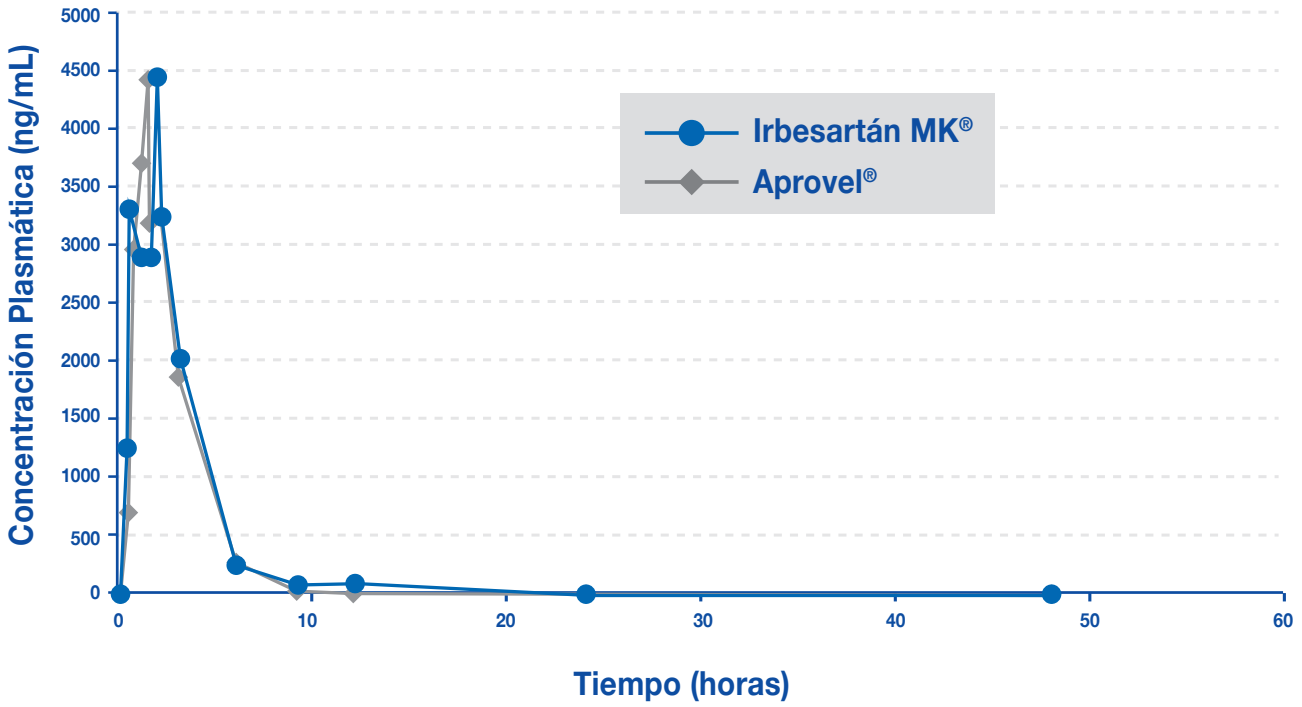
| Tiempo (Horas) | Producto Prueba | Producto Referencia |
|---|---|---|
| 0 | 0,0 | 0,0 |
| 0,3 | 1299,5 | 700,8 |
| 0,6 | 3325,3 | 2977,5 |
| 1 | 2891,3 | 3706,9 |
| 1,5 | 2896,4 | 3208,2 |
| 2 | 3213,1 | 3254,4 |
| 3 | 2023,2 | 1879,3 |
| 6 | 270,0 | 304,8 |
| 9 | 118,9 | 60,9 |
| 12 | 96,0 | 34,2 |
| 24 | 6,2 | 4,4 |
| 48 | 0,0 | 0,0 |
| **Cmax** | **4454,1** | **4415,9** |

## RESULTADOS

El estudio inició con 24 sujetos y no hubo ningún abandono. Los voluntarios fueron de raza mestiza y representativos de la población colombiana, con una edad promedio de 27,8 años y entre los 19 y 40 años y un peso medio de 61,0 kg, variando entre los 45 y 81 kg, una talla media de 164,8 cm, fluctuando entre los 149 y 181 cm, y con un IMC promedio de 22,3, entre 18,7 y 24,8.

En la Gráfica 1 se presenta el promedio de las formulaciones estudiadas. En la Tabla 1 se observan las concentraciones plasmáticas de los fármacos estudiados. En la Tabla 2 se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos en el estudio de Bioequivalencia de Irbesartán de 300 mg.

**GRÁFICA 1. Representación gráfica de los promedios de la Concentración Plasmática vs. Tiempo de 2 productos que contienen Irbesartán 300 mg**



## ANÁLISIS DE BIOEQUIVALENCIA

En la Tabla 2 se resume el análisis estadístico, con el intervalo de confianza (IC) estándar para una significación estadística del 90% (formulación Prueba/formulación de Referencia).

**TABLA 2. Análisis de Bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos obtenidos y su intervalo de confianza del 90% entre los límites 80 - 125.**

| | Unidades | Ratio% P/R | IC estándar 90% (Prueba / Referencia) | |
|---|---|---|---|---|
| Ln ($C_{máx}$) | hr | 97,26 | 83,05 | 113,9 |
| Ln ($AUC_{0-t}$) | ng/mL | 103,71 | 92,12 | 116,77 |
| Ln ($AUC_{0-\infty}$) | hr*ng/mL | 104,74 | 95,51 | 114,86 |

Como se muestra en la Tabla 2, el cálculo del intervalo de confianza de los datos con transformación logarítmica mostró valores inferiores al 20% para el $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-t}$ y para la $C_{máx}$. Los intervalos de confianza del 90% de todas las variables farmacocinéticas se encuentran dentro de los valores aceptados por la FDA y por la Comunidad Económica Europea en sus guías de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para aceptar la hipótesis de Bioequivalencia entre las dos formulaciones en estudio.

### Consideraciones finales

No se detectaron reacciones adversas en los voluntarios sujetos a la administración de los medicamentos de estudio, tanto de Referencia como de Prueba, en ninguno de los dos periodos del estudio.

* El método analítico fue preciso y la variabilidad de los resultados se atribuye a los voluntarios.

* No se presentaron pérdidas de muestras por descongelamiento o por otros factores en el proceso analítico, lo cual demuestra que el protocolo seguido durante el almacenamiento, transporte y análisis de las muestras es seguro y confiable.

* Con el fin de garantizar que los voluntarios participantes en el estudio no sufrieron ningún daño o lesión en su organismo como consecuencia de su participación en el estudio, se practicó un examen físico dos semanas después de haber finalizado el estudio.

El examen físico realizado a todos los voluntarios participantes reportó resultados normales en cada uno de los voluntarios; esto fue constatado por el Coordinador Médico del estudio, Dr. Edgar Augusto Villarraga, MD, MSc, quien fue el responsable de realizar los exámenes físicos dos semanas después de haber finalizado el estudio y determinó que todos los voluntarios se encontraban en buen estado de salud, cerrando así la historia clínica.

### Discusión

En muchos países, antes de obtener los permisos sanitarios para comercializar los medicamentos, se exige garantizar su calidad y seguridad. Los medicamentos multifuente demuestran su eficacia a través de estudios de Bioequivalencia con el medicamento Referencia, con el fin de acreditar su Equivalencia Terapéutica[17]. Este fue un estudio farmacocinético en voluntarios sanos con un régimen de dosis única, tendiente a evaluar la Bioequivalencia de dos formulaciónes de Irbesartán de 300 mg.

La evaluación de la Bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos se efectuó a partir de las concentraciones plasmáticas de Irbesartán en función del tiempo, después de la valoración de las muestras de sangre obtenidas de los voluntarios sanos.

## CONCLUSIONES

IRBESARTÁN MK® DE TECNOQUÍMICAS (Producto Prueba), e IRBESARTÁN formulación de LABORATORIOS SANOFI AVENTIS, APROVEL® (Producto Referencia), presentan intervalos de confianza de los parámetros $C_{máx}$, $AUC_{0-t}$ y $AUC_{0-\infty}$ del Irbesartán, dentro del rango establecido por las autoridades sanitarias para aceptar la hipótesis de Bioequivalencia. Podemos concluir que ambas formulaciones son Bioequivalentes y por tanto intercambiables según lo describen la FDA [9], la EMA [10], la OMS y la resolución número 1400 de 2001[2].

En este estudio se demostró que la formulación de Irbesartán MK® de TECNOQUÍMICAS es una formulación adecuada para realizar la entrega del principio activo de manera eficaz y segura, porque presenta concentraciones adecuadas comparativamente sin desencadenar picos que conlleven a efectos tóxicos y se mantiene en los rangos terapéuticos dentro de la eficacia esperada.

Finalmente, en este estudio se demostró la Bioequivalencia de la formulación de Prueba Irbesartán con respecto al de Referencia Aprovel®, bajo iguales condiciones clínicas, cumpliendo con los requisitos establecidos en las regulaciones nacionales e internacionales [2,8,9,10]. Esto se observa al analizar la Tabla 1 correspondiente a los niveles plasmáticos promedios con relación al tiempo. Con relación a la forma de entrega de la formulación de Prueba, podemos ver que es adecuada según lo evidencia el promedio de las concentraciones plasmáticas mostradas por los dos productos, con una $C_{máx}$ del orden de los 4454,1 ng/mL para el producto de Prueba y de 4415,9 ng/mL para el producto de Referencia, la cual es alcanzada en una $T_{máx}$ de 1,7 horas para el producto de Prueba y 1,4 horas para el de Referencia; el $AUC_{0-t}$ para el producto de Prueba fue 11935,0 ng.h/mL y para el producto de Referencia 11354,6 ng.h/mL, y el $AUC_{0-\infty}$ para el producto de Prueba fue 12846,9 ng.h/mL y para el producto de Referencia 12112,1 ng.h/mL.

Se confirma que los dos productos estudiados tuvieron parámetros farmacocinéticos similares.

Además, los intervalos de confianza para la proporción de las medias del $C_{máx}$, $AUC_{0-t}$ y $AUC_{0-\infty}$, de la formulación de Prueba y la formulación de Referencia, están contenidos en el intervalo de confianza del 80% al 125% de la formulación de Referencia [2,9,10]. Al llevar estos parámetros a un análisis estadístico, se encontraron con intervalos de confianza del 90% para el parámetro $C_{máx}$ un intervalo de 83,0 – 113,9 con un ratio de 97,2; para el parametro $AUC_{0-t}$ intervalos entre 92,1 – 116,7 con un ratio de 103,7 y $AUC_{0-\infty}$ intervalos entre 95,5 – 114,8 con un ratio de 104,7. Estos intervalos se encuentran dentro de los rangos 80 – 125 solicitados por entidades regulatorias nacionales e internacionales, como FDA y EMA, para aceptar la hipótesis de Bioequivalencia entre las dos formulaciones.

## BIBLIOGRAFÍA


**1.** United States Pharmacopeia USP vigente cap. <621>, <711>, <724>, <1092> y <1225>.

**2.** ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Methodology. November 6 de 1996.

**3.** Jaime Rojas- Héctor Galván. Curso Taller Validación de Métodos Analíticos en Control de Calidad y Estabilidad de Medicamentos Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. 1997.

**4.** Validación Métodos Analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. México A.C

**5.** Ficha técnica del producto APROVEL® marca comercial del Grupo de Compañías SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC 174 avenue de France F-75013 Paris - Francia.

**6.** Goldman JM . How I treat chronic myeloid leukemia in the Irbesartan era. Blood 2007;110:2828-2837.

**7.** Hans R Brunner. The New Angiotensin II Receptor Antagonist, Irbesartán: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. American Journal of Hypertension, Volume 10, Issue 12, Supplement 1, December 1997, Pages 311S-317S.

**8.** Food and Drugs Administration., January 2009, Guidance for industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence.

**9.** U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, FDA. Guidance for Industry. October, 2010 Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations.

**10.** The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMA. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London, 26 July 2001, Note for guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence.

**11.** Wagner J. G., 1971, Biopharmaceutics and Relevant pharmacokinetics. First edition. Drug Intelligence Publications. Hamilton. IL., 12,177.

**12.** Cid E., Control de la calidad Biofarmacéutica de Medicamentos. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas Universidad de Chile. 1992.:325-344.

**13.** Se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos de 2001.(Resolución numero 01400 de agosto 24 de 2001).

**14.** Se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (08430 de octubre 4 de 1993).

**15.** Establece la obligatoriedad de implementar el correspondiente programa de Farmacovigilancia para todos los titulares de registro sanitario de Medicamentos yproductos fitoterapeuticos (Resolución numero 9455 de mayo 28 de 2004).

**16.** Declaración de Helsinki de la Asociación médica Mundial.Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la: 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la: 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, 52ª Asamblea General - Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

**17.** Laguna-Goya N, Blázquez-Pérez A, Pozo-Hernández C. Legislación sobre autorización de genéricos. Farm Hosp. 2006; 30(6): 379-84.

MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Sistema
Cardiovascular

# Irbesartán

150 mg - 300 mg

Tecnoquímicas

# MEDICAMENTOS TOTALMENTE CONFIABLES

Material de uso exclusivo para la Fuerza de Promoción y Ventas MK, no va dirigido al consumidor.
Para mayor información línea gratuita ***01 8000 52 33 39*** o visite nuestra página web
***www.tecnoquimicas.com***

Tecnoquímicas