



Losartán

100 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Losartán

100 mg



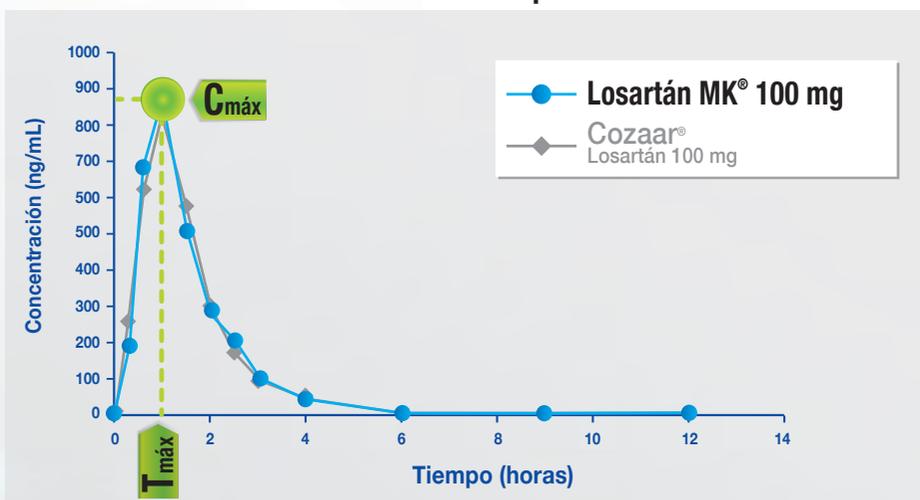
Estudio de Bioequivalencia realizado por
la Universidad de la Sabana*

► Certifica que Losartán MK[®] es Bioequivalente con el
producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC _(0-t)	C _{máx}	T _{máx}
Losartán MK [®] 100 mg	1010,2	866,7	1,0
Cozaar [®] 100 mg	1008,1	822,1	1,0

Curvas de Biodisponibilidad



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

* **Universidad de La Sabana:** Institución educativa 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:

Indicado como antihipertensivo.

Presentaciones:

Losartán MK[®], caja por 15 tabletas recubiertas de 50 mg

Losartán MK[®], caja por 15 tabletas cubiertas de 100 mg



Estudio de Bioequivalencia de dos formulaciones que contienen Losartán tabletas 100 mg

VARGAS M. MSc ⁽¹⁾, BUSTAMANTE C. MD MSc ⁽²⁾.

Resumen

Introducción

Este es un estudio farmacocinético en voluntarios sanos, abierto, longitudinal, aleatorizado, comparativo de 2 formulaciones en dosis única, con 8 días de lavado entre cada dosis, tendiente a evaluar la Biodisponibilidad de 2 formulaciones de Losartán. La evaluación de la Biodisponibilidad de los parámetros farmacocinéticos se efectuó a partir de las concentraciones plasmáticas de Losartán 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 Losartán 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 fin de establecer si son Bioequivalentes siguiendo los lineamientos del INVIMA, la FDA y la EMA.

Metodología

Este es un estudio de Bioequivalencia de 2 formulaciones de Losartán de 100 mg, tras la administración a voluntarios sanos en dosis única por espacio de dos periodos, cruzado y separados por 8 días como tiempo de lavado. El estudio farmacocinético se realizó en 24 voluntarios sanos.

Análítica: Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) utilizando un detector ultravioleta. ^(1,2,3,4)

Resultados: La concentración plasmática máxima (C_{\max}) para el producto de Prueba fue 866,7 ng/mL y para el producto de Referencia 822,1 ng/mL. Ambos productos obtuvieron una T_{\max} en 1,0 horas. El AUC_{0-t} para el producto de Prueba fue 1010,2 ng.h/mL y para el producto de Referencia 1008,1 ng.h/mL. El $AUC_{0-\infty}$ para el producto de Prueba fue 1045,5 ng.h/mL y para el producto de Referencia 1053,6 ng.h/mL. Ambos productos obtuvieron parámetros farmacocinéticos similares. Los intervalos de confianza para la proporción de las medias del C_{\max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ están contenidos en el intervalo de confianza del 80 al 125 % de la formulación de Referencia. El análisis estadístico demostró un IC90% para la C_{\max} entre 89,6 - 123,9 y un ratio 105,4. Para la AUC_{0-t} un IC90% 90,4 - 115,1 con un ratio en 90,4 y para la $AUC_{0-\infty}$ un intervalo entre 89,5 - 115,1 con un ratio de 101,5.

Conclusión: Losartán MK[®] de TECNOQUÍMICAS (Producto Prueba) y Cozaar[®] formulación de laboratorios MERCK SHARP & DOHME (Producto Referencia) presentan intervalos de confianza de los parámetros farmacocinéticos AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y C_{\max} en el rango establecido por las autoridades sanitarias para aceptar la hipótesis de Bioequivalencia. Podemos concluir que ambas formulaciones de Losartán son Bioequivalentes y por tanto intercambiables según lo describen la FDA, la EMA y la OMS.

Palabras clave: Bioequivalencia, Losartán.

1. Odontólogo, Farmacólogo, Director Científico Unidad de Farmacología Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia email: 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. email: 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 éste generalmente una nefropatía, una lesión vascular o bien un trastorno endocrino. Al tomar 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 sufre 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 la presión arterial sistólica por encima de 160 mm Hg y 9,2% por encima de 95 mm Hg de la presión diastólica.⁽⁷⁾

En la década de los años sesenta se iniciaron las investigaciones para explicar las causas de las variaciones en la respuesta biológica observadas durante la administración de formas farmacéuticas que contenían principios activos iguales, dosis y régimen de dosificación pero que producían respuestas diferentes. Estas observaciones dieron como resultado el advenimiento de una nueva ciencia, que hoy conocemos como BIOFARMACIA⁽⁸⁾, la cual estudia los factores farmacotécnicos 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 evolución de la enfermedad y de la terapia⁽⁹⁾. Uno de los capítulos de la biofarmacia, acerca del cual se ha publicado mucho 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 Losartán presentadas en forma de Tabletas de 100 mg para su administración oral.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Comparar la Biodisponibilidad de estas formulaciones de Losartán, 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:

Losartán MK[®] para administración oral que contienen 100 mg, fabricado y distribuido en Colombia por Tecnoquímicas.

Medicamento de Referencia:

Cozaar[®] para administración oral que contienen 100 mg, fabricado y distribuido por Merck.

Formulación	Forma Farmacéutica	Lote	Fecha Caducidad
Losartán MK [®]	Tabletas cubiertas	L2E1791	MAYO 2014
Cozaar [®]	Tabletas recubiertas	H014446	MARZO 2015

Losartán MK[®] de Tecnoquímicas corresponde a tabletas cubiertas de forma ovalada de color blanco impresas por una cara el logo de Tecnoquímicas TQ sobrepuestas, empacados en PVC y aluminio en blíster de 5 comprimidos de 100 mg.

Cozaar[®] corresponde a un comprimido recubierto de forma ovalada de color blanco impresas por una cara con los números 960, empacados en PVC y aluminio en blíster de 15 tabletas recubiertas de 100 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 y análisis

completo de orina y en las mujeres prueba de embarazo. Se incluyó la prueba de VIH y hepatitis.

Obtención del consentimiento informado

El estudio se hizo de acuerdo a 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, 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 sujetos 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 un 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 2400 Kcal promedio, con 85,4 g proteína, 78 g grasas y 390 g de carbohidratos. El medicamento se administró a las 6 am del día domingo, (Hora 0) a los 24 voluntarios.

Obtención de las muestras: Se obtuvieron muestras de sangre a los tiempos: 0,20 y 40 minutos, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 9 y 12 horas. Se eligieron estos tiempos de muestreo de acuerdo a la absorción, $C_{\text{máx}}$ y eliminación descrita en

la literatura del Losartán de 100 mg.^(5,6)

Tratamiento y almacenamiento de las muestras: Se recolectaron en tubos secos, se centrifugaron para separar el plasma el cual fue congelado a -20 °C 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 que el equipo, los componentes electrónicos, las operaciones analíticas, la columna de separación y las muestras a analizar. Constituye un sistema integral que puede evaluarse como tal.

Especificidad: Capacidad de 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.

Conclusión: No se observa ninguna respuesta en el tiempo de retención correspondiente al Losartán Potásico por parte de la fase móvil, el diluyente, el suero humano que pudiera interferir en los resultados. Por lo tanto el método analítico utilizado es específico para Losartán Potásico.

Precisión: Grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples muestreos provenientes de una misma muestra homogénea bajo las mismas condiciones de operación (mismo analista, misma muestra, mismos reactivos y mismo instrumento).

Precisión del sistema: Medición de la variabilidad del método debida al instrumento.

Procedimiento: Preparar una solución estándar en la concentración de trabajo señalada en el método analítico e inyectar 6 veces consecutivas.

Conclusión: El Sistema es preciso.

Precisión del Método: Medición de la variabilidad debida al conjunto de factores que intervienen en el método.

Procedimiento: Emplear una muestra de suero humano cargado a 125 ng/mL y valorar seis muestras independientes como se indica en el método analítico para la valoración en el mismo instrumento y por el mismo analista.

Conclusión: El Método es preciso.

Exactitud: Proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero. La exactitud de un procedimiento analítico debe establecerse en todo su intervalo.

Procedimiento: Preparar tres muestras de placebo cargado a tres niveles de concentración que incluya la nominal (100%) y a los extremos relacionados por el ensayo de la linealidad y valorar según método analítico.

Conclusión: El Método es exacto en las concentraciones de activo ensayado (75, 125 y 200 ng/mL). El factor concentración no influye en la variabilidad de los resultados.

Linealidad: Capacidad del método analítico para obtener resultados de la 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 200, 150, 125, 100 y 75 ng/mL del principio activo. De cada concentración seleccionada preparar y analizar tres soluciones.

Conclusión: El modelo de regresión es significativo, la respuesta depende de la concentración es decir el sistema es Lineal.

Límite de cuantificación: Mínima cantidad de analito que se puede determinar cuantitativamente con la adecuada precisión y exactitud. Es usado particularmente para impurezas y/o productos de degradación.

Procedimiento (Método de evaluación visual): Determinar la respuesta obtenida en la conformidad del sistema y/o la menor concentración de linealidad. Con base en este dato y teniendo en cuenta una respuesta lineal, realizar una dilución de la solución estándar donde crea que puede estar el límite de cuantificación. De acuerdo con la respuesta obtenida preparar nuevas diluciones ya sea por encima o por debajo de esta concentración y realizar tres réplicas de los tres últimos rangos más cercanos al límite de cuantificación.

Límite de detección: Mínima cantidad de analito detectada por un método analítico pero no necesariamente cuantificada como un valor exacto.

Procedimiento (Método de evaluación visual): Determinar la respuesta obtenida en la conformidad del sistema y/o la menor concentración de linealidad. Con base en este dato y teniendo en cuenta una respuesta lineal, realizar una dilución de la solución estándar donde crea que puede estar el límite de detección. Con base en la respuesta obtenida, realizar nuevas diluciones ya sea por encima o por debajo de esta concentración y realizar

tres réplicas de los tres últimos rangos más cercanos al límite de detección.

Conclusión: El Sistema presenta un límite de cuantificación de 25 ng/mL para Losartán Potásico.

El Sistema presenta un límite de detección de 12,5 ng/mL ppm para Losartán Potásico.

Rango: Intervalo entre los niveles más alto y mas bajo del analito, incluyendo estos niveles, dentro de los cuales se ha demostrado que hay un nivel aceptable de precisión, exactitud y linealidad, según el método establecido.

Procedimiento: Determinar los resultados de precisión, exactitud y linealidad para los valores mínimo y máximo en que se haya desarrollado la validación.

Conclusión: En un rango de 75 ng/mL a 200 ng/mL del valor óptimo del producto evaluado, existe precisión, exactitud y linealidad.

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 ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo para alcanzarla ($T_{m\acute{a}x}$) 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) $AUC_{0-\infty}$, 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 donde se observan los valores promediados por tiempo de muestreo de todos los voluntarios para cada producto estudiado.

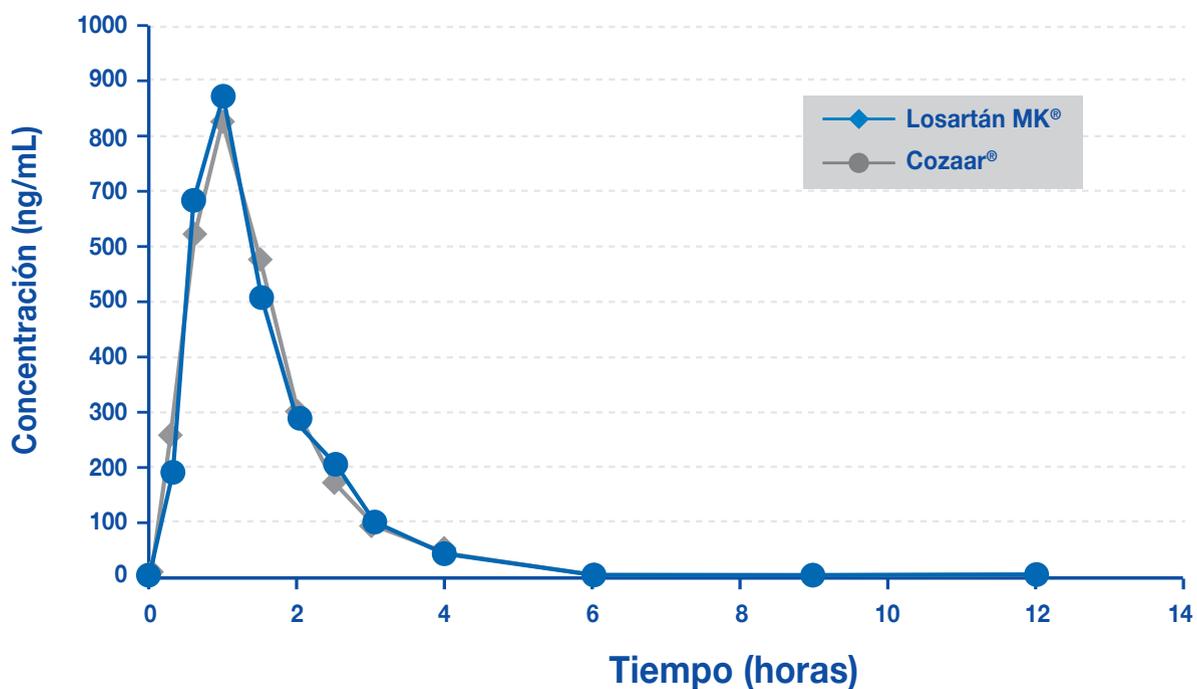
RESULTADOS

El estudio se 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 26 años, entre los 18 y 42 años, peso medio de 62 kg variando entre 46 y 83 kg y una talla media de 165 cm fluctuando entre 150 y 183 cm y con un IMC promedio de 22 entre 19 y 25.

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas ($\mu\text{g/mL}$) de Losartán después de la administración de 100 mg a 24 voluntarios sanos.

Tiempo (Horas)	Producto Prueba	Producto Referencia
0	0,0	0,0
0,3	192,3	248,6
0,6	680,2	619,2
1	504,0	570,0
1,5	299,6	286,9
2	281,6	286,8
3	198,3	168,8
6	99,2	93,3
9	33,4	41,9
12	3,5	0,7
24	0,0	0,0
48	0,0	0,0

GRÁFICA 1. Representación Gráfica de los promedios de las concentraciones plasmáticas de las dos formulaciones de Losartán 100 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 (intervalo de confianza) 80-125

	Unidades	Ratio P/R	IC estándar 90% (Prueba / Referencia)	
Ln (C_{\max})	hr	105,44	89,68	123,97
Ln (AUC_{0-t})	ng/mL	102,07	90,47	115,15
Ln ($AUC_{0-\infty}$)	hr*ng/mL	101,51	89,52	115,1

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_{\max} . 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 del medicamento 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 presentó pérdida 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 el examen físico 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, seguridad y eficacia. Los medicamentos multifuente demuestran su eficacia a través de los estudios de Bioequivalencia con el medicamento de 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 2 formulaciones de Losartán de 100 mg.

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

CONCLUSIONES

LOSARTÁN MK® DE TECNOQUÍMICAS (Producto Prueba) y LOSARTÁN FORMULACIÓN DE LABORATORIOS MERCK SHARP & DOHME Cozaar® (Producto Referencia) presentan intervalos de confianza de los parámetros, C_{\max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ del Losartán, 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 Losartán 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 rangos terapéuticos dentro de la eficacia esperada.

Finalmente, en este estudio se demostró la Bioequivalencia de la formulación de Prueba Losartán MK® con respecto al de Referencia Cozaar®, 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, evidenciando una C_{\max} del orden de los 866,7 ng/mL para el producto Prueba y de 822,1 ng/mL para el producto de Referencia. La T_{\max} se alcanza en 1,0 horas para el producto Prueba y 1,0 horas para el de Referencia, el AUC_{0-t} para el producto Prueba fue

1010,2 ng.h/mL y para el producto Referencia 1008,1 ng.h/mL y el $AUC_{0-\infty}$ para el producto Prueba fue 1045,5 ng.h/mL y para el producto Referencia 1053,6 ng.h/mL.

Se confirma que los 2 productos estudiados tuvieron parámetros farmacocinéticos similares. Además, los intervalos de confianza para la proporción de las medias del, $C_{\text{máx}}$, 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 $C_{\text{máx}}$ con un intervalo de 89,6 – 123,9 con un ratio de 105,4 para el parámetro AUC_{0-t} intervalos entre 90,4 – 115,1 con un ratio de 90,4 y $AUC_{0-\infty}$ intervalos entre 89,5 – 115,1 con un ratio de 101,5.

Estos intervalos se encuentran dentro de los rangos 80 – 125 solicitados por las entidades regulatorias nacionales e internacionales como FDA y EMA para declarar la Bioequivalencia entre ambos productos.

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. MW Lo, MR Goldberg, JB McCrea Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans Clin Pharmacol Ther., 58 (1995), pp. 641–649.
6. Ficha técnica del producto COZAAR® marca comercial del Grupo de Compañías MERCK SHARP & DOHME marca registrada de E.I. DuPont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, Estados Unidos.
7. Hans R Brunner. The New Angiotensin II Receptor Antagonist, Losartan: 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. Resolución numero 01400 de agosto 24 de 2001. Se establece la Guía de Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos de 2001).
14. Resolución 08430 de octubre 4 de 1993. Se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
15. Resolución numero 9455 de mayo 28 de 2004. Establece la obligatoriedad de implementar el correspondiente programa de Farmacovigilancia para todos los titulares de registro sanitario de Medicamentos y productos fitoterapéuticos.
16. Declaración de Helsinki de la Asociación médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la: 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

Losartán

50 mg - 100 mg



Tecnóquímicas



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**



Tecnóquímicas