



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**



Rosuvastatina
40 mg



Estudio Bioequivalencia Rosuvastatina MK® MARZO 2019, Diseño Farmacéutico Tecnoquímicas S.A.

**Estudio de
Bioequivalencia**



Rosuvastatina

40 mg



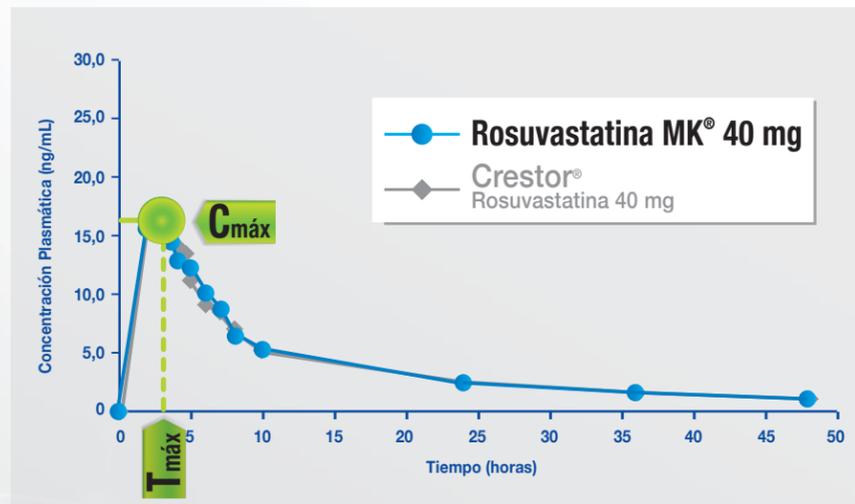
Estudio de Bioequivalencia realizado por la Universidad de La Sabana¹

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

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC _(0-t)	C _{máx}	T _{máx}
Rosuvastatina MK [®] 40 mg	191,7	21,1	3,2
Crestor [®] 40 mg	194,1	20,4	3,3

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Rosuvastatina ng/mL en el tiempo

1. 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:

Hipercolesterolemia primaria (tipo IIA, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como coadyuvante cuando resulta insuficiente la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos.
Hipercolesterolemia familiar homocigótica como coadyuvante de una dieta y de otros tratamientos hipolipemiantes, o si tales tratamientos son inadecuados.

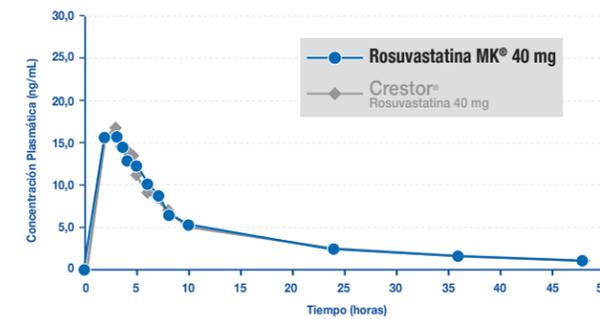
Presentaciones:

Rosuvastatina MK[®], caja por 7 tabletas recubiertas de 10 mg ó 20 mg
Rosuvastatina MK[®], caja por 7 tabletas cubiertas de 40 mg

En el caso de la Rosuvastatina, la incorporación de una forma Bioequivalente al tratamiento farmacológico de las dislipidemias, contribuye con el objetivo clínico de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

En respuesta a esta evidencia, el presente estudio realizado entre el producto de Prueba de Tecnoquímicas S.A. y Crestor[®] de AstraZeneca en la población colombiana, demuestra la intercambiabilidad de estas dos formulaciones.^[17,18,19,23]

GRÁFICA 1. Curva de Biodisponibilidad (Concentración vs. Tiempo) obtenido posterior a una dosis en ayuno de 40 mg de Rosuvastatina del producto de Prueba (Tecnoquímicas S.A.) y del producto de Referencia (Crestor[®] de AstraZeneca).



CONCLUSIÓN

La formulación de Rosuvastatina fabricada por Tecnoquímicas S.A. producto de Prueba y la formulación fabricada por AstraZeneca (Crestor[®]), producto de Referencia tienen parámetros farmacocinéticos que permiten declarar la Bioequivalencia entre las dos formulaciones.

REFERENCIAS

- Paul D. Martin, PhD, Mike J. Warwick, PhD, Aaron L. Dane, MSc, Steve J. Hill, BSc, Petrina B. Giles, Paul J. Phillips, Eva Lenz, PhD (2003) Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of Rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clinical Therapeutics* Volume 25, Issue 11, Pages 2822-2835
- NCCPC THE NATIONAL COLLABORATING CENTER FOR PRIMARY CARE. (2010) Guideline LIPID MODIFICATION: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Royal College of General Practitioners*.
- Ridker PM, Danielson F, Fonseca FAH et al. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular event in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med*;359:2195-2207.
- LaRosa JC. (2001) Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol*; 88 (3): 291-3
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. (2003) Statin effects beyond lipid lowering - are they clinically relevant? *Eur Heart J* 24 (3): 225-48
- Laufs U, Bohm M, Gertz K, et al. (2002). The hydrophilic HMG-CoA reductase inhibitor Rosuvastatin regulates endothelial NO synthase and ischaemic stroke in vivo [abstract no. 1370]. *Circulation* 106 (19 Suppl.): II272
- Hermann M, Ruschitzka F, Camici G, et al. (2002). Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in a rat model of normocholesterolemic mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* Sep; 40: 439-40
- Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. (2001) A new HMG-CoA reductase inhibitor, Rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* Jun; 133 (3): 406-12
- Werner N, Priller J, Laufs U, et al. (2002). Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy- γ -3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1; 22 (10): 1567-72
- Susic D, Varagic J, Ahn J, et al. (2003). Beneficial pleiotropic vascular effects of Rosuvastatin in two hypertensive models. *J Am Coll Cardiol* 17; 42 (6): 1091-7
- Jones SP, Gibson MF, Rimmer III DM, et al. (2002). Direct vascular and cardioprotective effects of Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 18; 40 (6): 1172-8
- Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. (2003). Effects of Rosuvastatin on nitric oxide-dependent function in aorta and corpus cavernosum of diabetic mice: relationship to cholesterol biosynthesis pathway inhibition and lipid lowering. *Diabetes*; 52 (9): 2396-402
- Declaración de Helsinki de la Asociación médica Mundial (2008). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la: 59^a Asamblea General Seoul, Korea, Octubre http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioanalytical Method Validation 2013
- Tiwari G. *Pharmaceutical Methods*. Bioanalytical method validation an updated review. Oct-Dec 2010
- Wille. S.R. *Accred Qual Assur* (2011) 16: 279-292
- Food and Drugs Administration (2009) January, Guidance for industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMA (2001). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London, 26 July, Note for guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence
- Perry R (2010), Perspectives on the bioequivalence and therapeutic equivalence of generic formulations: An overview of the landscape, *Clin Ther. Sep*; 32(10):1796-7
- WHO Technical Report series, 937, (2006) WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, Fortieth Report, Geneva, Annex 7, http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_937_eng.pdf
- Li Y, Jiang X, Lan K, Zhang R, Li X and Jiang Q. (2007). Pharmacokinetic Properties of Rosuvastatin After Single-Dose, Oral Administration in Chinese Volunteers: A Randomized, Open- Label, Three-Way Crossover Study. *Clin Ther*; 29:2194- 2203.
- Jun Gao, Dafang Zhong, Xiaotao Duan, Xiaoyan Chen. (2007). Liquid chromatography/negative ion electrospray tandem mass spectrometry method for the quantification of Rosuvastatin in human plasma: Application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 856: 35-40
- Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability, WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty Four Report (WHO Technical Report Series, N° 9337), WHO 22006.

dentro del rango 80-125% de aceptabilidad. Además, el AUC último parámetro no debe ser menor que el 80% del parámetro de AUC total.

Informe de los eventos adversos

No se presentaron eventos adversos, lo cual se registró según las normativas INVIMA, Disposición N° (1067/08), que define como grave o no grave al evento, y luego en función de su definición, como relación probable, posible o no relacionado con la medicación del estudio. Dado que el tamaño de la muestra no tiene suficiente poder estadístico, los casos sólo se informan como recibido de la unidad de investigación y sin estimación estadística.

RESULTADOS

Los resultados analíticos del contenido de principio activo, uniformidad de dosis y prueba de disolución cumplieron con las especificaciones exigidas para la declaración de Equivalencia Farmacéutica, como se puede observar en la Tabla 1. Los perfiles de disolución comparativa muestran un factor de diferencia (f_1) de 2,6, dentro del rango de cumplimiento 0-15 y un factor de similitud (f_2) de 74 que cumple igualmente con el rango de cumplimiento para esta variable 50-100.

El método analítico mostró ser específico, al no hallarse interferencias de los componentes de la matriz en la identificación y cuantificación de Rosuvastatina. La precisión se demostró con coeficientes de variación inferiores al 15% para los niveles bajo (1,0 ng/mL, CV: 8,33%), medio (50 ng/mL, CV: 4,36%) y alto (100 ng/mL, CV: 2,21%). La exactitud se determinó comparando la relación de áreas de muestras contra 5 curvas de calibración del sistema y se obtuvieron desviaciones menores al 20% para la menor concentración de las curvas y menos del 15% para las demás concentraciones, cumpliendo así con la especificación. El límite de cuantificación fue de 1 ng/mL y el límite de detección de 0,1 ng/mL y la muestra resultó ser estable a diferentes condiciones (periodos de 6 y 24 horas), con ciclos de congelación/descongelación.

El estudio contó con la participación de 30 voluntarios sanos de ambos géneros (50% mujeres y 50% hombres) de nacionalidad colombiana que completaron ambos periodos y que fueron incluidos en el análisis farmacocinético y estadístico. Los datos demográficos se resumen en la Tabla 2. Ambos tratamientos fueron bien tolerados, sin la presencia de eventos adversos.

En la Tabla 3 se muestran los promedios de los parámetros farmacocinéticos obtenidos de todos los voluntarios (promedio \pm SD) y en la Tabla 4 los intervalos de confianza del 90% de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente, análisis realizados para determinar la Bioequivalencia entre el producto de Prueba de Tecnoquímicas S.A. y Crestor® de AstraZeneca.

TABLA 4. Intervalos de confianza del 90% de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente de dos formulaciones que contienen Rosuvastatina (producto Prueba y Referencia) después de su administración a voluntarios sanos.

	Unidades	Ratio%	IC estándar 90% (Prueba/Referencia)	
Ln(T_{max})	hr	95,94	83,54	110,17
Ln(C_{max})	ng/mL	104,21	89,46	121,39
Ln(AUC_{last})	hr*ng/mL	96,93	82,01	114,58
Ln(AUC_{all})	hr*ng/mL	97,97	84,30	113,86

DISCUSIÓN

El control de los costos de los medicamentos es una búsqueda constante de los gobiernos^[19], por ello el uso de productos multifuente, que demuestren seguridad y buen perfil de riesgo / beneficio, a través de investigaciones validadas para ello como los estudios de Bioequivalencia, permiten inferir la intercambiabilidad de los productos genéricos versus los productos de Referencia sin necesidad de repetir los estudios clínicos en pacientes^[20].

La OMS recomienda en sus guías para la realización de estudios de Biodisponibilidad comparativa, realizar las pruebas *in vivo* en los productos multifuentes para evaluar una dosis y un aumento súbito de la concentración plasmática del fármaco, lo cual fue evaluado en el presente estudio^[20]. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que valoraron los cambios farmacocinéticos de Rosuvastatina al suministrarse sin alimentos^[1, 21, 22].

La declaración de la Equivalencia Farmacéutica permitió calificar los atributos de calidad *in vitro* de ambas formulaciones. El diseño de este estudio con voluntarios sanos, dos periodos, dos secuencias, única dosis, cruzado, minimiza la variabilidad y permite evaluar los efectos de la formulación. El método analítico utilizado fue selectivo, preciso, exacto y robusto. Los 30 voluntarios completaron el estudio y no se presentaron eventos adversos con ninguna de las dos formulaciones estudiadas. El periodo de lavado fue mayor a las 7 vidas medias de eliminación recomendadas y garantizó la ausencia del efecto de arrastre entre los periodos.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la Bioequivalencia de dos formulaciones de Rosuvastatina 40 mg.

En la Gráfica 1, se presentan las curvas de la representación gráfica de las medias de las concentraciones plasmáticas vs tiempo donde se puede observar que son similares. Por otra parte, las medias de AUC_{0-t} y C_{max} no fueron significativamente diferentes y los intervalos de confianza del 90% de las proporciones (Prueba /Referencia) para los criterios medios logarítmicamente transformados de AUC_{0-t} y C_{max} cumplen con el intervalo solicitado por la FDA^[17] y la EMA^[18] (Tabla 4).

Estudio de Bioequivalencia de dos formulaciones que contienen Rosuvastatina Tabletas 40 mg en colombianos sanos

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

RESUMEN

Este es un estudio farmacocinético de dos formulaciones que contienen Rosuvastatina 40 mg, con el objetivo de comparar la Biodisponibilidad entre el producto Prueba (Rosuvastatina del laboratorio Tecnoquímicas S.A., Colombia) y el producto de Referencia (Crestor® del laboratorio AstraZeneca) para poder declarar la Bioequivalencia entre ambas formulaciones. Para esto se desarrolló un estudio en 30 voluntarios sanos, abierto, dos periodos y dos secuencias previamente aleatorizadas, cruzado, dosis única en ayuno de 40 mg, tiempo de lavado de 7 días entre cada período y la obtención de 14 muestras de plasma entre las 0 y 48 horas.

El método analítico utilizado fue cromatografía líquida de ultra alta resolución con detector de espectrometría de masas tándem, UHPLC MS/MS para la identificación y valoración de Rosuvastatina en plasma. El promedio obtenido para la C_{max} fue de 21,1 ng/mL para el producto Prueba y de 20,4 ng/mL para el producto de Referencia, alcanzada en un T_{max} de 3,2 horas para el producto Prueba y 3,3 horas para el de Referencia. El AUC_{0-t} para el producto Prueba fue de 191,7 ng.h/mL y para el producto Referencia de 194,1 ng.h/mL y el $AUC_{0-\infty}$ para el producto Prueba fue de 234,6 ng.h/mL y para el producto Referencia de 298,0 ng.h/mL.

El intervalo de confianza del 90% para el parámetro C_{max} está entre 89,4 – 121,4 con ratio de 104,2; para el parámetro AUC_{0-t} el IC90% está entre 82,0 – 114,6 con ratio de 96,9 y para la $AUC_{0-\infty}$ el IC90% se encontró entre 84,3 – 113,9 con ratio de 97,9. De acuerdo a las guías europeas y a la FDA para la investigación de Bioequivalencia, el intervalo de confianza se encuentra en los rangos permitidos para la declaración de la Bioequivalencia e intercambiabilidad del producto de Tecnoquímicas S.A. con el producto de Referencia.

Palabras claves: Bioequivalencia, Rosuvastatina, Colesterol, Estatina, Farmacocinética.

CORRESPONDENCIA:

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 Rosuvastatina pertenece a la familia de las estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, etc.) y como ellas actúa como un inhibidor competitivo y selectivo de la enzima HMG-CoA reductasa^[1]. Desde el punto de vista clínico, diferentes guías internacionales incluyen el uso de las estatinas en la prevención cardiovascular primaria y secundaria.

Así mismo, con la Rosuvastatina se ha demostrado la prevención cardiovascular primaria en personas normolipídicas con la proteína C reactiva (PCR) alta^[2,3].

Al igual que otras estatinas, la Rosuvastatina demostró varios efectos beneficiosos sobre blancos múltiples que pueden ser independientes de sus efectos hipolipemiantes aunque aún no se ha determinado si estos se traducen en beneficios clínicos^[4,5]. Estos efectos pleiotrópicos incluyen mejoras de la función endotelial^[6,7], efectos antiinflamatorios^[8], efectos cardiovasculares y antiateroscleróticos^[9,10], efectos protectores vasculares y protectores cardiocerebrales^[11], y mejoras en la función neural^[12].

Este estudio tuvo como objetivo establecer la Bioequivalencia de dos formulaciones de Rosuvastatina 40 mg tabletas al comparar su Biodisponibilidad posterior a una dosis única entre el Producto de Prueba de Tecnoquímicas S.A. (Colombia) y Crestor® de AstraZeneca (producto de Referencia).

MATERIALES Y MÉTODOS

Formulaciones en estudio

Medicamento Prueba

Rosuvastatina tableta de 40 mg, fabricado y distribuido en Colombia por laboratorios Tecnoquímicas S.A. Lote 3P3123.

Medicamento de Referencia

Crestor® Rosuvastatina tableta de 40 mg, fabricado y distribuido por AstraZeneca. Lote KF476.

Las propiedades fisicoquímicas como la valoración del principio activo y la uniformidad de dosis, fueron evaluadas para el producto de Prueba y el de Referencia y están resumidas en la Tabla 1 para poder declarar la Equivalencia Farmacéutica de estos antes del desarrollo del estudio *in vivo*.

Sujetos

Culminaron el estudio 30 voluntarios sanos, de ambos sexos, 15 mujeres y 15 hombres, no fumadores, en un rango de edad promedio de 32 años (19-49 años), un peso medio de 61 kg (48-84 kg) y una talla media de 161 cm (143-176 cm) y con un IMC promedio de 23,2 kg/m² (19,0-27,7 kg/m²). Tabla 2.

TABLA 1. Resultados de las pruebas fisicoquímicas de los productos de Prueba y de Referencia.

Característica fisicoquímica	Producto Prueba	Producto Referencia
Descripción	Tableta redonda biconvexa de color rosado	Tableta oblonga biconvexa de color rosado
Valoración Rosuvastatina Sódica	105,5% de lo rotulado	102,7% de lo rotulado
Disolución	94%	93%
	97%	94%
	97%	93%
	97%	95%
	102%	94%
95%	101%	
Uniformidad de dosis	L1<15	L1<15

TABLA 2. Datos demográficos de los voluntarios incluidos en el análisis farmacocinético y estadístico.

Variable Demográfica	Promedio obtenido (n=30)
Edad (años)	32 ± 8,6
Talla (cm)	161 ± 8,3
Peso (kg)	61 ± 8,8
IMC (kg/m ²)	23 ± 2,1

A todos los voluntarios se les practicó un examen médico y pruebas de laboratorio antes de la fase clínica para confirmar su estado de salud. Antecedentes de alcoholismo, enfermedades preexistentes que comprometieran la funcionalidad hepática o renal, discrasias sanguíneas o proteinuria, fueron considerados como factores de exclusión.

Exámenes médicos y pruebas de laboratorio clínico

Como pruebas de laboratorio clínico se solicitaron hemograma completo, bilirrubina total y directa, creatinina, glucemia, proteínas totales, análisis completo de orina, Elisa para VIH, anticuerpos contra hepatitis C y B, electrocardiograma y en las mujeres prueba de embarazo.

Obtención del Consentimiento Informado

El protocolo y el Consentimiento Informado fueron autorizados por el Comité de Ética en Investigación Clínica de La Universidad de la Sabana (CEIC) el cual se rige por los lineamientos jurídicos y éticos de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social (Colombia), de la Conferencia Mundial de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas de las instituciones que conducen investigación en seres humanos y por los principios de la Asamblea Médica Mundial publicados en la declaración de Helsinki, última revisión año 2008^[13].

Se realizó una charla a los voluntarios, que tuvo por finalidad explicar en detalle el estudio, haciendo énfasis en el tipo de medicamento a utilizar, la dosis, las posibles

reacciones adversas al fármaco, el volumen de sangre que se extraería en cada fase del estudio, el material con que se obtendrían estas muestras, el personal encargado de obtenerlas y de supervisar la experiencia, las restricciones en la dieta a las que se verían enfrentados y en general, toda la información que ellos requirieron para decidir libremente su participación en el estudio. Posteriormente, cada uno de ellos firmó un formato de consentimiento informado.

Diseño del Estudio

Se utilizó un diseño abierto, aleatorizado, dos periodos, dos secuencias, cruzado y un tiempo de lavado de 7 días entre cada periodo. Tres días antes del inicio de cada periodo, 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. Todos los voluntarios fueron aleatorizados para asignarlos a la secuencia de tratamiento.

Administración del fármaco

Los voluntarios tuvieron un ayuno de 10 horas previas a la administración del medicamento, que se suministró con 200 mL de agua en dosis de 40 mg de Rosuvastatina, ^[5] es decir 1 tableta de 40 mg a cada voluntario y dos horas después, se dio alimentación estandarizada a cada uno de los voluntarios. Durante el periodo de internación en la clínica se suministraron tres comidas completas (desayuno, almuerzo y cena) y dos refrigerios (uno en la mañana y uno en la tarde).

El equipo para la toma de las muestras estuvo conformado por un médico y una enfermera licenciada. Con la utilización de un Vacutainer®, se obtuvo una muestra de sangre por venopunción en el miembro superior inmediatamente antes de suministrar el medicamento, a la que se denominó muestra de tiempo cero. Todos los voluntarios recibieron el producto Prueba o el producto Referencia según aleatorización y se tomaron 14 muestras de sangre venosa de acuerdo en los siguientes tiempos: 0; 2; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 10; 24; 36 y 48 horas. Las muestras fueron rotuladas para su identificación y centrifugadas a 3000 rpm durante 30 minutos. El plasma fue trasvasado a tubo previamente rotulado y congelado a -20°C para su posterior análisis. Después de 7 días de tiempo de lavado se repitió la administración completando el segundo periodo de estudio.

Validación del método analítico.

La validación se realizó de acuerdo al procedimiento de validación de metodología bioanalítica establecido por QUASFAR M&F S.A. (PL-021)

Para la preparación de la solución estándar de Rosuvastatina se pesaron 11,2 mg de Rosuvastatina cálcica con precisión de 0,1 mg en un balón aforado de 100 mL, se completó a volumen con metanol y se sonizó por 5 minutos, se tomó una alícuota de 1 mL en un balón aforado de 10 mL, se completó a volumen con metanol y se homogenizó.

De esta solución se tomó una alícuota de 1 mL en un balón aforado de 10 mL, se completó a volumen con Ácido acético 1M:Metanol 1:1 y se homogenizó. El límite de Cuantificación fue de 1 ng/mL y el límite de Detección de 0,1 ng/mL ^[14,15,16].

Análisis farmacocinético

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

La concentración máxima (C_{max}) y el tiempo para alcanzarla (T_{max}) se obtuvieron directamente a partir de los resultados de las concentraciones plasmáticas, tal como lo recomiendan actualmente la FDA ^[17] y la Agencia Europea para la evaluación de medicamentos (EMA) ^[18]. 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 garantizando el cálculo de al menos el 80% de la AUC con la última muestra, 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 mediante una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones ^[10]. La constante de eliminación (K_e), la vida media ($t_{1/2}$), el aclaramiento (Cl) y el tiempo de residencia medio (MRT), ajustados a la Biodisponibilidad, se calcularon tras realizar el análisis no compartimental. Los resultados de las variables farmacocinéticas se resumen en la Tabla 3 con los valores de C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, T_{max} y la velocidad de eliminación (K_e) de cada una de las formulaciones estudiadas.

TABLA 3. Parámetros farmacocinéticos de Rosuvastatina del producto Prueba (Tecnoquímicas S.A.) y el producto de Referencia (Crestor®) seguidos de una dosis única oral en ayuno de 40 mg.

Parámetro (unidad)	Producto Prueba	Producto Referencia
C_{max} (ng/mL)	21,1 ± 9,6	20,4 ± 10,2
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	191,7 ± 94,2	194,1 ± 97,0
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	234,6 ± 126,8	298,0 ± 176,4
T_{max} (h)	3,2 ± 1,2	3,3 ± 1,1
K_e (1/h)	0,113 ± 0,166	0,082 ± 0,103

Análisis estadístico

Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para determinar posibles efectos para cada factor de variación por secuencia, periodo o sujetos. Para esto se utilizó el F-test con un nivel de significancia estadística de 5% ($\alpha=0,05\%$). La comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos transformados de las dos formulaciones fue realizada utilizando el programa estadístico WinNonlin versión 5.3. El siguiente criterio de Bioequivalencia se estableció en el protocolo: El intervalo de confianza del 90% de C_{max} de Prueba / C_{max} de Referencia y AUC última Prueba / AUC última de Referencia, deben estar