

Bosentan

**Estudio de
Bioequivalencia**



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

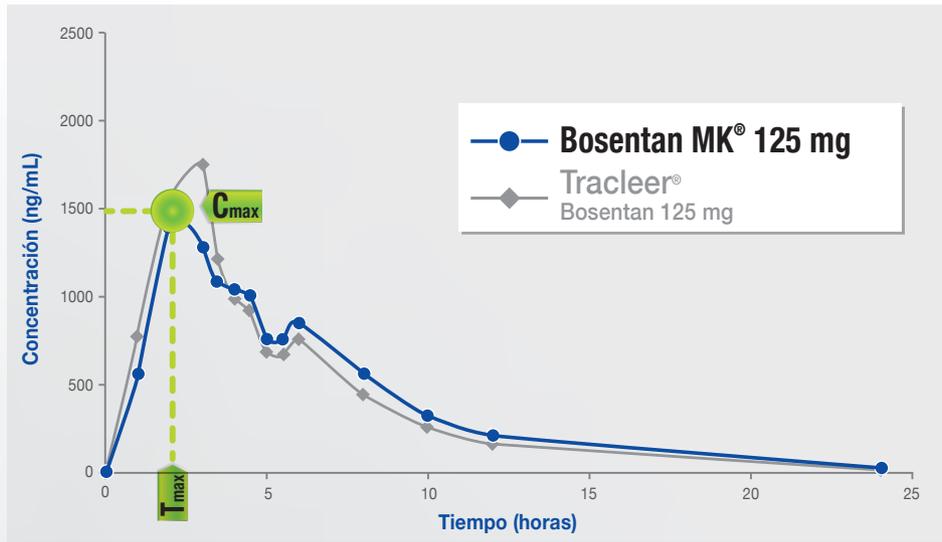
Bosent

Estudio de Bioequivalencia realizado Certifica que Bosentan MK® es Bioe

▶ Parámetros farmacocinéticos de Bosentan del producto Prueba (Tecnoquímicas S.A.) y el producto de Referencia (Tracleer®) bajo una dosis oral **pre-prandial** única de 125 mg

Parámetro Farmacocinético	Bosentan MK®	Tracleer®	Intervalo de Confianza del 90%
AUC _{0-t} ng.h/mL	9407,8 ± 3433,8	9300,1 ± 4135,1	93,58 - 113,81
AUC _{0-∞} ng.h/mL	9892,0 ± 3574,1	9654,8 ± 4112,1	94,82 - 113,76
C _{máx} ng/mL	1937,1 ± 1068,1	2088,9 ± 1344,6	83,04 - 109,71
T _{máx} (h)	3,2 ± 1,5	2,7 ± 0,9	

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Bosentan en condición pre-prandial (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.

an
125 mg

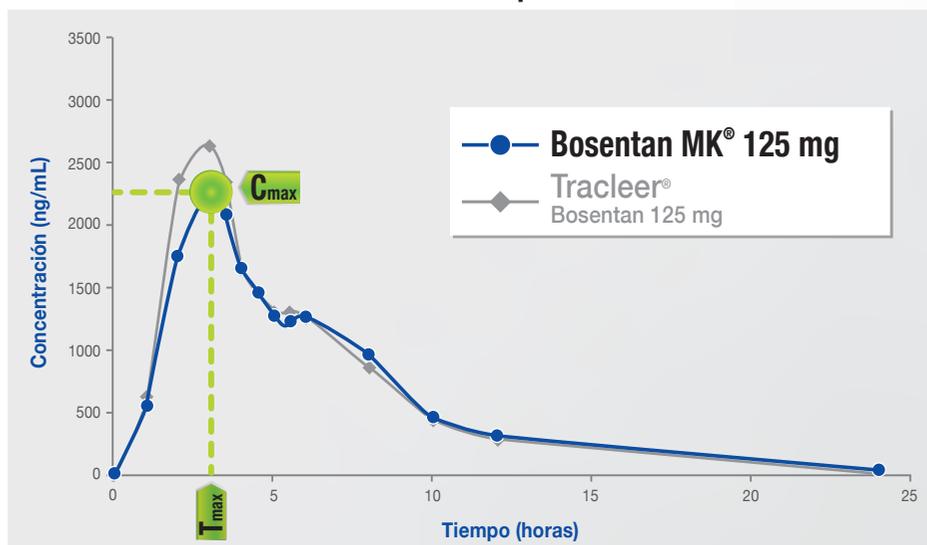


por la **Universidad de La Sabana**¹
equivalente con el producto Referente.

▶ **Parámetros farmacocinéticos de Bosentan del producto Prueba (Tecnoquímicas S.A.) y el producto de Referencia (Tracleer®) bajo una dosis oral post-prandial única de 125 mg**

Parámetro Farmacocinético	Bosentan MK®	Tracleer®	Intervalo de Confianza del 90%
AUC _{0-t} ng.h/mL	14367,3 ± 5650,3	15038,0 ± 5866,1	89,01 - 103,28
AUC _{0-∞} ng.h/mL	14650,2 ± 5734,5	15277,4 ± 5853,8	89,27 - 103,23
C _{máx} ng/mL	2737,9 ± 1185,7	3126,5 ± 1422,9	80,97 - 98,00
T _{máx} (h)	3,6 ± 1,6	3,0 ± 1,1	

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Bosentan en condición post-prandial (ng/mL en el tiempo)

Presentaciones:

Bosentan MK® frasco por 60 Tabletas Cubiertas de 62,5 mg

Bosentan MK® frasco por 60 Tabletas Cubiertas de 125 mg

Estudio de Bioequivalencia pre y post-prandial de dos formulaciones de Bosentan tabletas 125 mg en colombianos sanos

VARGAS M. OD, MSc⁽¹⁾, BUSTAMANTE C. MD, MSc⁽²⁾ VILLARRAGA EA. ⁽³⁾ MD, MSc

Universidad de La Sabana

Resumen

Este es un estudio farmacocinético de dos formulaciones que contienen Bosentan 125 mg, con el objetivo de comparar la Biodisponibilidad entre el producto de Prueba (Bosentan MK[®] del laboratorio Tecnoquímicas S.A., Colombia) y el producto de Referencia (Tracleer[®] del laboratorio Actelion Pharmaceuticals) en condiciones pre-prandial y post-prandial, para poder declarar la Bioequivalencia entre ambas formulaciones. Para esto se desarrolló un estudio cruzado de cuatro periodos y dos secuencias previamente aleatorizadas, abierto, con dosis única pre-prandial y post-prandial de 125 mg en 30 voluntarios sanos, con un tiempo de lavado de 8 días y la obtención de 14 muestras de plasma entre las 0 y 24 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 Bosentan en plasma. El promedio obtenido para el estudio pre-prandial para el parámetro C_{max} fue del orden de los 1937,1 ng/mL para el producto Prueba (T_{max} : 3,2 horas) y de 2088,9 ng/mL para el producto de Referencia (T_{max} : 2,7 horas); el ABC_{0-t} para el producto Prueba fue 9407,8 ng.h/mL y para el producto Referencia 9300,1 ng.h/mL y el ABC_{0-inf} para el producto Prueba fue 9892,0 ng.h/mL y para el producto Referencia 9654,8 ng.h/mL. En el estudio post-prandial mostró una C_{max} del orden de los 2737,9 ng/mL para el producto Prueba (T_{max} : 3,6 horas) y de 3126,5 ng/mL para el producto de Referencia (T_{max} : 3,0 horas). El ABC_{0-t} para el producto Prueba fue 14367,3 ng.h/mL y para el producto Referencia 15038,0 ng.h/mL y el ABC_{0-inf} para el producto Prueba fue 14650,2 ng.h/mL y para el producto Referencia 15277,4 ng.h/mL. Al llevar estos parámetros a un análisis estadístico se encontraron con Intervalos de Confianza del 90% para el estudio pre-prandial, para el parámetro C_{max} un intervalo de 83,04 – 109,71 con ratio de 95,45; para el parámetro ABC_{0-t} intervalos entre 93,58 – 113,81 con ratio de 103,20 y para el ABC_{0-inf} intervalos entre 94,82 – 113,76 con ratio de 103,86. Y para el estudio post-prandial, el parámetro C_{max} un intervalo de 80,97 – 98,00 con ratio de 89,08, para el parámetro ABC_{0-t} intervalos entre 89,01 – 103,28 con ratio de 95,88 y para el ABC_{0-inf} intervalos entre 89,27 – 103,23 con ratio de 96,00.

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 clave: Bioequivalencia, Bosentan, Hipertensión pulmonar, Endotelina, Farmacocinética.

AUTORES:

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. Programas de Pregrado y posgrado en Farmacología Clínica de la Universidad de La Sabana.
Email: carlos.bustamante@unisabana.edu.co

3. Médico, Farmacólogo, Coordinador médico de los estudios biofarmacéuticos.
Email: augustovillarraga@gmail.com

enfermedades preexistentes que comprometieran la funcionalidad hepática o renal, discrasias sanguíneas o proteinuria.

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

Variable Demográfica	Promedio obtenido (n=29)
Edad (años)	28 ± 7,3
Talla (cm)	174 ± 5,4
Peso (kg)	70 ± 6,6
IMC (kg/m ²)	23 ± 2,3

Exámenes médicos y pruebas de laboratorio clínico

Se realizaron pruebas de hemograma completo, bilirrubina total y directa, creatinina, glicemia, proteínas totales, análisis completo de orina, Elisa para VIH, anticuerpos contra hepatitis C y B y electrocardiograma.

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 [11].

El Consentimiento Informado contiene todos los puntos que cumplen con las exigencias antes mencionadas y luego de una charla los voluntarios que decidieron participar en el estudio, firmaron dicho documento.

Diseño del Estudio

Se utilizó un diseño abierto, aleatorizado, cruzado de cuatro periodos, dos secuencias, con un tiempo de lavado de 8 días. Tres días antes del inicio de cada periodo, los voluntarios debieron abstenerse de ingerir, alcohol y cualquier alimento o bebida que contuviera metilxantinas. Estas restricciones se mantuvieron durante todo el tiempo en que se obtuvieron las muestras.

Administración del fármaco

Los voluntarios para el estudio pre-prandial, tuvieron un ayuno de 10 horas previas a la administración del medicamento, el cual se suministró con 200 mL de agua en dosis de 125 mg de Bosentán [12] y dos horas después, se dio alimentación estandarizada a cada uno de los voluntarios.

Para el estudio post-prandial los voluntarios recibieron el

desayuno estandarizado y 30 minutos después recibieron el medicamento, el cual se suministró con 200 mL de agua en dosis de 125 mg de Bosentán.

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) debidamente estandarizados por el departamento de Nutrición de la Clínica Universidad de La Sabana.

Con la utilización de un Vacutainer®, se obtuvo una muestra de sangre de cada voluntario por venopunción en el miembro superior, inmediatamente antes de suministrar el medicamento, muestra denominada tiempo cero. A cada voluntario se le extrajeron 14 muestras de sangre venosa en los siguientes tiempos: 0, 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas. Las muestras fueron rotuladas para su identificación y centrifugadas a 3,000 rpm durante 30 minutos. El plasma fue trasvasado a un tubo previamente rotulado y luego congelado a -20°C para su posterior análisis. Después de 8 días de tiempo de lavado se repitió la administración completando los cuatro periodos de los estudios en ayunas y post-prandial.

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) acogiendo las recomendaciones de la FDA para demostrar adecuada especificidad, linealidad, precisión y exactitud [13].

Se empleó un método bioanalítico de cuantificación de Bosentan en plasma por medio de cromatografía líquida de ultra alta resolución con detector de espectrometría de masas tandem UHPLC-MS/MS, en modo de ionización por electrospray (ESI) [14, 15, 16].

Se empleó Acetonitrilo como agente de precipitación de proteínas. La separación del analito se logró con una columna Zorbax Eclipse plus C18 RHHT 2,1 x 5 mm, 1,8 µm, 253 bar a temperatura de 40°C. Se realizó elución isocrática con fase móvil compuesta por Ácido Fórmico 0,1%: Acetonitrilo 25:75, a un flujo constante de 0,158 mL/min. El tiempo total de las corridas fue 2,5 min. Bosentan se detectó con un modo de ionización ESI+ y monitoreando el ion 552. El volumen de inyección en el UHPLC fue de 2,0 µL.

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_{máx}) y el tiempo para alcanzarla (t_{máx}) se obtuvieron directamente a partir de los resultados de las concentraciones plasmáticas, tal como lo recomiendan

INTRODUCCIÓN

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ETA y ETB), disminuyendo la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

El Bosentan es un inhibidor no selectivo de los receptores A y B de la endotelina que, en estudios a corto plazo frente a placebo, produjo una mejoría de la capacidad funcional y la distancia recorrida en el test de 6 minutos de marcha (T6M) [4, 5]. Sus beneficios clínicos se han demostrado en grupos específicos como Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática [6], enfermedades del tejido conectivo [7], Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HTPTEC) [8] y cardiopatías congénitas (CC) [9]. Entre sus virtudes, que comparte con el sildenafil, se encuentran la comodidad de su administración oral y el perfil favorable de efectos adversos. Por ello se utiliza como fármaco de primera línea en pacientes con HAP moderadamente sintomática, clásicamente clase funcional III, a los que posteriormente se incorporó la clase II [10]. Este estudio tuvo como objetivo establecer la Bioequivalencia de dos formulaciones de Bosentán 125 mg tableta al comparar su Biodisponibilidad posterior a una dosis única entre el Producto de Prueba de Tecnoquímicas S.A. (Colombia) y Tracleer® de Actelion Pharmaceuticals (producto de Referencia) en condición pre-prandial y post-prandial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Formulaciones en estudio

Medicamento Prueba

Bosentan MK® tableta de 125 mg, fabricado y distribuido en Colombia por Tecnoquímicas S.A. Lote EX4E01.

Medicamento de Referencia

Tracleer® Bosentán tableta de 125 mg, fabricado y distribuido por Actelion Pharmaceuticals & Biotoscana. Lote EP100P0104.

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

Se reclutaron y culminaron el estudio pre-prandial 30 voluntarios sanos y el estudio post-prandial 29 voluntarios sanos, hombres, no fumadores, en un rango de edad promedio de 28 años (18-46 años), un peso medio de 70 kg (59-84 kg) y una talla media de 174 cm (160-184 cm) y con un IMC promedio 23,1 kg/m² (19,1-25,9 kg/m²). (Tabla 2.)

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. Fueron considerados como factores de exclusión antecedentes de alcoholismo,

TABLA 1. Resultados de las pruebas fisicoquímicas de producto de Prueba y Referencia.

Característica fisicoquímica	Producto Prueba	Producto Referencia
Aspecto	Núcleos capsulares, con inscripción 125 en una cara y ranurada por la otra, libre de defectos y partículas extrañas.	Comprimido color rosa pálido, oblonga, en uno de los lados está escrito 125, libre de partículas extrañas.
Identificación	El tiempo de retención de la muestra, es similar al estándar. Cumple	El tiempo de retención de la muestra, es similar al estándar. Cumple
Uniformidad de Dosis por Variación de peso	L1 menor o igual a 15. L=2,57	L1 menor o igual a 15. L=11,14
Disolución	No menos del 80% de la cantidad declarada se disuelve en 60 minutos. Promedio: 95%	No menos del 80% de la cantidad declarada se disuelve en 60 minutos. Promedio: 93%
Valoración - Bosentan	90,0% - 110,0% (Rotulado 125 mg) 127,2 mg Tableta 101,8 %	90,0% - 110,0% (Rotulado 125 mg) 134,7 mg Tableta 107,7 %

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_{0-∞}, calculada como el cociente C/K, siendo C la última concentración detectable y K la pendiente de la recta obtenida a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco mediante una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones [17-18]. La constante de eliminación (Ke), 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_{máx}, AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, T_{máx} y la velocidad de eliminación (Ke) de cada una de las formulaciones estudiadas.

TABLA 3. Parámetros farmacocinéticos del producto Prueba (Tecnocómicas S.A.) y el producto de Referencia (Tracleer®) seguidos de una dosis única oral pre-prandial de 125 mg

Parámetro (unidad)	Producto Prueba	Producto Referencia
C _{máx} (ng/mL)	1937,1 ± 1068,1	2088,9 ± 1344,6
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	9407,8 ± 3433,8	9300,1 ± 4135,1
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	9892,0 ± 3574,1	9654,8 ± 4112,1
T _{máx} (h)	3,2 ± 1,5	2,7 ± 0,9
Tiempo vida media (h)	3,7 ± 1,5	3,7 ± 1,5
K _e (1/h)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1

TABLA 4. Parámetros farmacocinéticos del producto Prueba (Tecnocómicas S.A.) y el producto de Referencia (Tracleer®) seguidos de una dosis única oral post-prandial de 125 mg

Parámetro (unidad)	Producto Prueba	Producto Referencia
C _{máx} (ng/mL)	2737,1 ± 1185,7	3126,5 ± 1422,9
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	14367,3 ± 5650,3	15038,0 ± 5866,1
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	14650,2 ± 5734,5	15277,4 ± 5853,8
T _{máx} (h)	3,6 ± 1,6	3,0 ± 1,1
Tiempo vida media (h)	3,0 ± 1,1	2,8 ± 0,8
K _e (1/h)	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1

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. Se tuvo en cuenta el criterio de Bioequivalencia de la FDA y EMA, es decir ratio para AUC y C_{máx} entre 80-125 luego de la transformación logarítmica con un IC del 90%.

Informe de los eventos adversos

Los eventos adversos que se presentaron se dividen según las condiciones pre-prandial y post-prandial así: Estudio pre-prandial: 6,7 % bochorno, 5,0% cefalea, 3,3% epistaxis y somnolencia y dolor torácico inspiratorios 1,7% cada uno, todos de leve intensidad. Para el estudio post-prandial los resultados fueron: cefalea 6,9%, bochorno 5,2% y somnolencia 1,7%, todos de leve intensidad y se registraron y reportaron según las disposiciones del INVIMA [19]. 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 (f1) de 4,8 dentro del rango de cumplimiento 0-15 y un factor de similitud (f2) de 82 que cumple igualmente con el rango de cumplimiento para esta variable 50-100. (Tabla 2)

El método analítico mostró ser específico, al no hallarse interferencias de los componentes de la matriz en la identificación y cuantificación de Bosentan. La precisión se demostró con coeficientes de variación inferiores al 20% para los niveles bajo (25 ng/mL) y menores al 15% en el nivel medio (100 ng/mL) y en el nivel alto (500 ng/mL). 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 25 ng/mL y el límite de detección de 0,1 ng/mL y la muestra resultó ser estable durante el procesamiento y en los ciclos de congelación/descongelación.

El estudio contó con la participación de 29 voluntarios sanos de nacionalidad colombiana que completaron los cuatro periodos de los estudios pre-prandial y post-prandial y que fueron incluidos en el análisis farmacocinético y estadístico. Los datos demográficos se resumen en la tabla 2.

En la tabla 3 se muestran los promedios de los parámetros farmacocinéticos obtenidos de todos los voluntarios (promedio \pm SD) en el estudio pre-prandial y en la tabla 4 los mismos datos para el estudio post-prandial. En la tabla 5 se muestran los intervalos de confianza del 90% de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente para el estudio en condición pre-prandial y en la tabla 6 los mismos valores para la condición post-prandial.

TABLA 5. Intervalos de confianza del 90% de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente de las dos formulaciones Bosentan estudiadas después de su administración en condición pre-prandial a voluntarios sanos.

	Unidades	Ratio%	IC estándar 90 % (Prueba/Referencia)	
Ln(C _{máx})	ng/mL	95,45	83,04	109,71
Ln(AUC _{last})	hr*ng/mL	103,20	93,58	113,81
Ln(AUC _{all})	hr*ng/mL	103,86	94,82	113,76

TABLA 6. Intervalos de confianza del 90% de los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente de las dos formulaciones Bosentan estudiadas después de su administración en condición post-prandial a voluntarios sanos.

	Unidades	Ratio%	IC estándar 90 % (Prueba/Referencia)	
Ln(C _{máx})	ng/mL	89,08	80,97	98,00
Ln(AUC _{last})	hr*ng/mL	95,88	89,01	103,28
Ln(AUC _{all})	hr*ng/mL	96,00	89,27	103,23

DISCUSIÓN

El control de los costos de los medicamentos es una búsqueda constante de los gobiernos [20], 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, son estudios que permiten inferir la intercambiabilidad de los productos genéricos versus los productos de referencia sin necesidad de repetir los estudios clínicos en pacientes [21], por lo que son la mejor alternativa para los pacientes y el sistema financiero de un país.

En sus guías para la realización de estudios de Biodisponibilidad comparativa, la OMS recomienda realizar las pruebas *in vivo* en los productos multifuente para evaluar una dosis y un incremento de la concentración plasmática del fármaco; el presente estudio cumple con este requerimiento en condición pre-prandial y post-prandial. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que valoraron los cambios farmacocinéticos de Bosentan al suministrarse sin alimentos [22, 23].

La realización del estudio *in vitro*, donde se compararon las dos formulaciones estudiadas, permitió declarar la Equivalencia Farmacéutica y calificar los atributos de calidad de las mismas. El diseño de un estudio con voluntarios sanos, en condiciones pre-prandiales y post-prandiales, cruzado con cuatro periodos, dos secuencias, con dosis única, minimiza la variabilidad y permite evaluar los efectos de la presencia o no de alimentos en el proceso de absorción del medicamento al igual que nos permite comparar las formulaciones entre sí en estas condiciones.

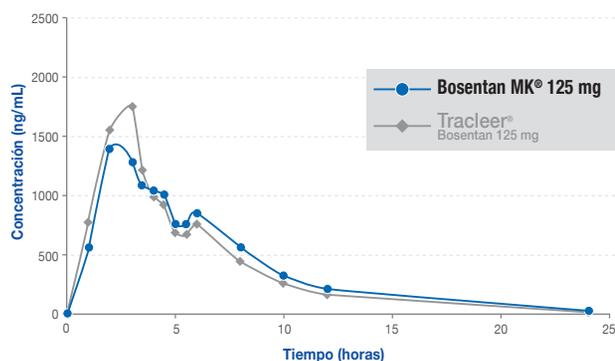
El método analítico utilizado fue selectivo, preciso, exacto y robusto.

Completaron el estudio 29 voluntarios de los 30 incluidos inicialmente y no se presentaron eventos adversos serios con ninguna de las dos formulaciones estudiadas ni en las condiciones pre-prandiales o post-prandiales. 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.

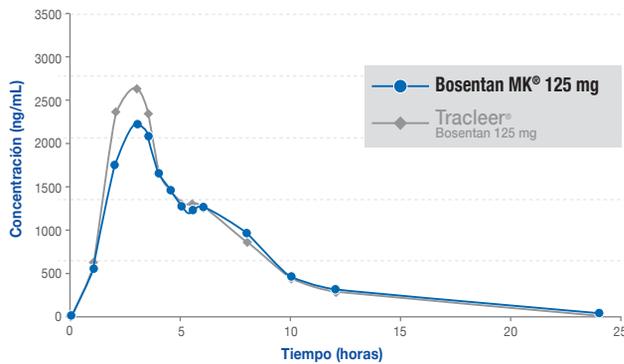
Este estudio tuvo como objetivo evaluar la Bioequivalencia de dos formulaciones de Bosentan 125 mg. En la Gráfica 1 y 2, se presentan las curvas de las medias de las concentraciones plasmáticas vs tiempo donde se puede observar que son similares en condiciones pre-prandiales, al igual que las dos formulaciones incrementan su absorción en condiciones post-prandiales. Por otra parte, los parámetros biofarmacéuticos hallados cumplen con el intervalo solicitado por la FDA [17] y la EMA [18] tanto en condiciones pre-prandiales como post-prandiales. (Tabla 5 y 6), lo cual nos permite declarar la Bioequivalencia y por tanto Intercambiabilidad entre las dos formulaciones estudiadas.

En el caso de Bosentan, la incorporación de una formulación Bioequivalente al tratamiento farmacológico de la Hipertensión Arterial Pulmonar contribuye con el objetivo clínico y el control de los costos de dicha patología.

GRÁFICA 1. Curva de Biodisponibilidad (Concentración vs. Tiempo) obtenida posterior a una dosis pre-prandial de 125 mg de Bosentan del producto de Prueba (Tecnquímicas S.A.) y del producto de Referencia (Tracleer® de Actelion Pharmaceuticals).



GRÁFICA 2. Curva de Biodisponibilidad (Concentración vs. Tiempo) obtenida posterior a una dosis post-prandial de 125 mg de Bosentan del producto de Prueba (Tecnoquímicas S.A.) y del producto de Referencia (Tracleer® de Actelion Pharmaceuticals).



En respuesta a esta evidencia, el presente estudio realizado entre el producto de Prueba de Tecnoquímicas S.A. y Tracleer® de Actelion Pharmaceuticals en población colombiana, demuestra la posibilidad de hacer intercambiabilidad de estas dos formulaciones. [17,18,19,24]

Las dos formulaciones estudiadas tuvieron parámetros farmacocinéticos similares en cada una de las dos condiciones estudiadas, pre-prandial y post-prandial, sin embargo se evidencia un incremento en la cantidad de principio activo absorbido en condiciones post-prandiales, como se puede observar en la tabla 7.

Esto es consistente con el estudio realizado por Dingemans et al. en 2002 sobre la influencia de la ingesta de alimentos en la farmacocinética de Bosentan [25], donde se observó un incremento porcentual tanto para la C_{max} como para el AUC, aunque menor al de este estudio (22% y 10%, respectivamente). Reportan además una variación de aproximadamente 100% con una mayor dosis (500 mg). Nuestro estudio se sitúa en la mitad del rango entre estos resultados con una variación aproximada del 50%.

TABLA 7. Comparación de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con dosis pre y post-prandiales de Bosentan 125 mg.

	Incremento de los parámetros en condición Pre-prandial Vs Post-prandial			
PRE-PRANDIAL	C_{max} Pru	C_{max} Ref	AUC _{0-t} Pru	AUC _{0-t} Ref
	1937,1	2088,9	9407,8	9300,1
POST-PRANDIAL	C_{max} Pru	C_{max} Ref	AUC _{0-t} Pru	AUC _{0-t} Ref
	2737,9	3126,5	14367,3	15038
% Incremento	41%	50%	53%	62%

No obstante, esta variación no debería ser relevante desde el punto de vista clínico, dado que Bosentan tiene una amplia ventana terapéutica además de que aún no ha sido establecida una relación clara entre concentración y efecto terapéutico. [25]

CONCLUSIÓN

De acuerdo a las guías europeas y de la FDA para la investigación de Bioequivalencia el intervalo de confianza de los ratios de AUC y C_{max} entre la formulación de Bosentan fabricada por Tecnoquímicas S.A. (producto de Prueba) y la formulación fabricada por Actelion Pharmaceuticals & Biotoscana (Tracleer®), (producto de Referencia), 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.

REFERENCIAS

1. Guo L, Liu YJ, Xie ZL. (2014) Safety and tolerability evaluation of oral bosentan in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 18(5):638-45.
2. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. (2009) *Rev Esp Cardiol*, 62: 1464 e. Disponible en versión electrónica: www.revesp.cardiol.org.
3. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar. 2010. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.
4. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. (2001) Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*; 358:1119-23.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. (2002) Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*; 346:896-903
6. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. (2005) Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*; 25:244-9.
7. Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, Van den Hoogen FH, et al. (2008) Long-term effects of Bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*; 67:1222-8
8. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. (2008) Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENE-FIT: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*; 52:2127-34
9. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. (2006) Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 114:48-54
10. Galie N, Rubin Lj, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. (2008) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 371:2093-100
11. Declaración de Helsinki de la Asociación médica Mundial (2008). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la: 59ª Asamblea General Seul, Korea, Octubre http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
12. Jones K., O'Donovan D., Horowitz M., Russo A., Lei Y., Hausken T. (2006) Effects of Posture on Gastric Emptying, Transpyloric Flow, and Hunger After a Glucose Drink in Healthy Humans. *Dig Dis Sci* 51:1331-1338.
13. Guidance for industry. Bioanalytical Method validation U.S. department of Health and Human Service. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for veterinary Medicine (CVM). Sep 2013
14. Gulshan Bansal, Ranjit Singh, Balraj Saini, Yogita Bansal. (2013) ESI-MS and LC-ESI-MS studies to characterize forced degradation products of bosentan and a validated stability-indicating LC-UV method *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 72 186- 197
15. Guidance on Validation of bioanalytical methods (2009) Committee for medicinal products for human use (CHMP), European medicines agency (EMA) *Acced Qual Assur* (2011) 16:279-292
16. Alptug Atila, Murat Ozturk, Yucel Kadioglu, Zekai Halici, Didar Turkan, Muhammed Yayla, Harun Un. (2014) Development and validation of UFLC-MS/MS method for determination of bosentan in rat plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 97, 25 August, Pages 33-38
17. Food and Drugs Administration (2009) January, Guidance for industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence
18. 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
19. Circular 600-0326 de INVIMA (31 de Octubre de 2012) que aclara la Resolución 2004009455 de 2004 de INVIMA
20. 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
21. 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
22. Jignesh M. Parekha, Dhaval K. Shahb, Mallika Sanyalc, Manish Yadavd, Pranav S. Shrivastav (2012). Development of an SPE-LC-MS/MS method for simultaneous quantification of bosentan and its active metabolite hydroxybosentan in human plasma to support a bioequivalence study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 70, 462- 470
23. Xiangjun Q, Jianlong Z, Zhe W, Zhisheng X, Ren-ai X. (2014) Simultaneous determination of bosentan and glimepiride in human plasma by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Volume 95, July, Pages 207-212
24. Multisource (Generic) Pharmaceuticals Products: Guidelines On Registration Requirements to Establish Interchangeability, (2006) WHO Expert Committee On Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty Four Report (WHO Technical Report Series, N° 9337).
25. Dingemans, J. et al., (2002), Influence of Food Intake and Formulation on the Pharmacokinetics and Metabolites of Bosentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, *J Clin Pharmacology*; 42: 283-289.



MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES

Bosentan



62,5 mg - 125 mg



Totalmente Confiable

Bosentan

