

Evaluación de la bioequivalencia de una nueva formulación farmacéutica de Micofenolato de Mofetilo



Dr. Francisco E. Estevez Carrizo

Médico Farmacólogo, Médico Internista, Profesor de Farmacología Clínica y Farmacoeconomía, UM

Dra. Silvia Ruiz

Jefa de Emergencia H.C.F.F.AA.

Br. I.Q. Bernardo Bellocq

Director Técnico de AllQuímica

Dra. Mónica Vega

Subjefa del Dpto. de Medicina del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.F.F.AA.), Directora de AllQuímica

Centro de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Montevideo, Ing. Luis P. Ponce 2507, Montevideo, Uruguay Tel.: +598 2706 7630

Laboratorio de Química Analítica AllQuímica SRL, Unidad de Farmacología Clínica. Chaná 2373, Montevideo, URUGUAY. Tel.: +598 2402 6272. Mail: allquim@adinet.com.uy

Centro Quirúrgico del Banco de Prótesis. Avenida Italia 5286, c.p. 11400 Montevideo. URUGUAY.

Patrocinador: *Laboratorios Clausen S.A., Acevedo Díaz 1513, Montevideo, Uruguay. Tel: 402 7519, Mail: laboratorio@clausen.com.uy*

RESUMEN

El Micofenolato de Mofetilo es el 2-morfolino-etil-éster del Ácido Micofenólico (MPA) un profármaco inmunosupresor, que junto con ciclosporina y corticoides, es eficaz en la supresión del rechazo de los injertos de órganos sólidos. El micofenolato de mofetilo se desarrolló específicamente para aumentar la biodisponibilidad oral del ácido micofenólico.

El objetivo del presente estudio es demostrar la intercambiabilidad de una nueva formulación farmacéutica oral sólida de Micofenolato de Mofetilo (Suprimun® 500 mg, Clausen / Micoflavin® 500 mg, Roemmers) en relación Cellcept® Roche (que se toma como Referencia) mediante la evaluación comparativa de las fracciones biodisponibles y velocidades de absorción en sujetos voluntarios sanos.

Se realizó un estudio a dosis única, cruzado, aleatorizado y balanceado. Se incluyeron 12 voluntarios varones de edades entre 18 y 45 años. Los sujetos se seleccionaron descartando enfermedades mediante la historia clínica, el examen físico y exámenes de laboratorio. El estudio fue conducido de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, cada voluntario firmó un formulario de consentimiento informado, el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Montevideo y autorizado por el Ministerio de Salud Pública (MSP).

El cociente de las medias geométricas (MG) de las áreas bajo la curva concentración vs. tiempo del producto de prueba y el de referencia ($MGP/MGR=1,10$) queda dentro del rango de bioequivalencia (0.80 – 1.25). El intervalo de confianza al

90% del cociente de las MG se extiende desde 1.00 a 1.22, o sea, que también queda incluido en el rango de bioequivalencia. Similares resultados se obtuvieron para la C_{max} y el T_{max} .

En las condiciones del presente estudio, ambos productos son bioequivalentes y por lo tanto intercambiables. Este es un ejemplo de profármaco con circulación enterohepática y con estrecho margen terapéutico, condiciones que imponen el estudio de la bioequivalencia. Se discute la necesidad de reglamentar estos estudios en el Uruguay.

Palabras clave: Micofenolato de Mofetilo; Profármaco, Circulación enterohepática, bioequivalencia; Voluntarios sanos.

Correspondencia: Dr. Francisco E. Estevez Carrizo. Centro de Ciencias Biomédicas, Universidad de Montevideo. Prudencio de Pena 2440, Montevideo, Uruguay. Mail: festevez@um.edu.uy



SUMMARY

Mycophenolate mofetil is the 2-morpholinoethyl ester of mycophenolic acid (MPA) an immunosuppressive agent that, together with cyclosporine and corticosteroids, is effective in suppressing solid-organ allograft rejection. Mycophenolate mofetil was specifically developed to increase oral bioavailability of mycophenolic acid.

The objective of the current study is to prove the interchangeability of a new oral solid pharmaceutical formulation of mycophenolate mofetil (Suprimum® 500 mg, Clausen/Micoflavin® 500 mg, Roemmers) relative to Cellcept® (taken as reference drug). This is accomplished through the comparative evaluation of bioavailable drug fractions and speed of absorption in healthy volunteers.

A single dose, crossover, randomized and balanced study was carried out. Twelve healthy male volunteers 18 to 45 years old were included in the study. Subjects were chosen by discarding illnesses through clinical records, physical examination and blood chemistry analysis. The trial was conducted in accordance with the World Medical Association recommendations e.g., each healthy volunteer signed an informed consent, the study protocol was approved by the Ethics Committee at the University of Montevideo and authorized by the local Ministry of Health.

The geometric mean (GM) of the areas under the curves (concentration vs. time) of test product divided by the reference product (GMT/GMR=1.10) lies within the bioequivalence range (0.80-1.25). The GM quotient confidence interval 90% spreads from 1.00 to 1.22, therefore, it is also included in the bioequivalence range. Similar results were obtained for the C_{max} and the T_{max}.

In the conditions of the current study, both products are bioequivalent and therefore interchangeable. This is a prodrug with enterohepatic circulation and narrow therapeutic window, conditions that warrant bioequivalence evaluation. The necessity to regulate this studies in Uruguay is discussed.

Key words: Mycophenolate mofetil, prodrug, enterohepatic circulation, bioequivalence, healthy volunteers.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de bioequivalencia tienen como objetivo fundamental demostrar la intercambiabilidad de dos productos equivalentes farmacéuticos, es decir formas farmacéuticas similares, con el mismo principio activo, excipientes similares y la misma potencia farmacológica (dosis). La demostración de la bioequivalencia entre dos productos farmacéuticos permite inferir la equivalencia terapéutica, es decir que, en similares indicaciones y regímenes posológicos, esos productos presentan la misma eficacia clínica y la misma seguridad en el uso.

El comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas define así el problema: “Los productos medicamentosos de fuentes múltiples (genéricos) deben satisfacer las mismas normas de calidad, eficacia, e inocuidad que el productos de origen. Además, se debe proporcionar una garantía razonable de que, según está previsto, son clínicamente intercambiables con los productos originales existentes en el mercado.// ... se debe demostrar la equivalencia terapéutica (bioequivalencia) y los datos correspondientes se incluirán en la documentación presentada junto con la solicitud de autorización de comercialización”⁽¹⁾.

El Micofenolato de Mofetilo [2-morfolino-etil-ester del Ácido Micofenólico], es un profármaco inmunosupresor, que administrado por vía oral dos veces por día junto con ciclosporina y corticoides suprime eficazmente el rechazo postoperatorio agudo de los allo-injertos renales cadavéricos. El Ácido Micofenólico (MPA), un producto de fermentación de *Penicillium stoloniferum*, es la especie molecular inmunosupresora activa. Actualmente se sabe que el efecto citostático del MPA sobre los linfocitos se debe a la unión específica y no competitiva a la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), un paso enzimático crítico para la síntesis de novo de los nucleótidos de guanina. El micofenolato de mofetilo se desarrolló específicamente para aumentar la biodisponibilidad oral del MPA⁽²⁾.

El micofenolato mofetil no se detecta en sangre luego de administración por vía oral, sin embargo, se lo pudo medir luego de administración intravenosa. De esto se infiere que el profármaco sufre una de-esterificación prácticamente completa en su primer paso por el hígado. Se detecta un segundo pico, luego del principal, que se verifica alrededor de 1 hora después de la ingesta oral, que aparece entre las 6 y 12 horas. Este fenómeno se debería a la recirculación enterohepática del glucoronido del MPA (MPAg) que es hidrolizado por la beta-glucoronidasa intestinal y se reabsorbe como MPA.

Los efectos adversos severos no se relacionan con las concentraciones de MPA o MPAG. De manera que en adminis-



tración crónica de dosis inmunosupresoras (1.5 a 3.0 g) no se constata dosis dependencia de los efectos adversos más frecuentes de micoferolato de mofetilo. Esto se condice con la baja frecuencia de intolerancia y toxicidad comunicados en los estudios farmacocinéticos a dosis única de hasta 2.0 g en voluntarios sanos^(2,3,4).

El objetivo del presente estudio es demostrar la intercambiableidad de una nueva formulación farmacéutica sólida de micoferolato de mofetilo (Suprimum® 500 mg, Clausen / Micoflavin 500 mg, Roemmers) en relación al innovador (Cellcept® 500 mg, Roche) mediante la evaluación comparativa de las fracciones biodisponibles y velocidades de absorción en voluntarios sanos.

VOLUNTARIOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio a dosis única, cruzado, aleatorizado y balanceado. Se incluyeron 12 voluntarios varones de edades entre 18 y 45 años. Los sujetos se seleccionaron descartando enfermedades (particularmente digestivas, hepáticas, renales, cardiovasculares, inmunoalérgicas, psiquiátricas) mediante: a) historia clínica, realizada por el investigador clínico asociado b) examen físico realizado por el investigador clínico asociado, y c) exámenes de laboratorio (creatininemia, glucemia, ionograma, funcional hepático, hemograma, proteinograma, orina completa, serología para VIH, serología para hepatitis B y C)⁽⁴⁾.

Comité Independiente de Ética

El estudio fue conducido de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial (como consta en la declaración de Helsinki, 1964, y las últimas enmiendas). El protocolo de este estudio fue sometido al Comité de Bioética del Centro de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Montevideo, y fue revisado y aprobado por la Sección de Evaluación y Control de Estudios Clínicos del Ministerio de Salud Pública (aprobado en 2003). Cada voluntario firmó un formulario de consentimiento informado.

Manejo de los voluntarios

Los voluntarios llegaron el día del estudio al Centro Clínico a la hora 7 a.m. con un ayuno de por lo menos 8 horas, se les colocó una cánula en una vena del brazo y se tomó la primera

muestra predosis (muestra 0). Posteriormente se administró en forma aleatoria uno de los dos productos con 200 ml de agua sin gas. Se efectúa un muestreo seriado de sangre venosa (10 ml en tubo con EDTA) en los siguientes tiempos luego de la toma del producto: 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48 horas.

Se administró una única dosis de 1.000 mg de micoferolato de mofetilo en 2 comprimidos de prueba de 500 mg (Suprimum®, Clausen / Micoflavin® Rommers) o en comprimidos de referencia (Cellcept®, Roche). Cada voluntario ingirió nuevamente un comprimido de la marca que le correspondía en la siguiente sesión con un intervalo libre de por lo menos una semana.

Durante cada sesión del estudio se uniformizó la dieta, la ingesta de fluidos, el ejercicio y la postura del voluntario. Todas las comidas y líquidos ingeridos luego de la administración de los productos de referencia o de prueba fueron similares en cuanto a cantidad, composición y horario de administración para todos los participantes.

Los sujetos fueron advertidos de no tomar medicamentos desde 14 días antes ni durante el estudio. Se les instruyó para que se abstuvieran de comidas, bebidas o hábitos que modifican los parámetros hemodinámicos o las funciones gastro-intestinal, hepática o renal (por ej., alimentos o bebidas que contengan xantinas, alcohol, jugos de pomelo, fumar, etc.) desde dos días antes al estudio hasta dos días después del mismo. Por otra parte se estableció que durante la sesión podían deambular o permanecer sentados. No se permitieron ejercicios físicos durante el estudio.

El investigador principal estaba habilitado para retirar del estudio a un voluntario en caso de aparecer factores (intolerancia a la medicación, eventos adversos no esperados, afecciones intercurrentes, no cumplimiento de las indicaciones previas, etc.) que hubieran expuesto al voluntario a un riesgo innecesario y/o hubieran hecho difícil la ulterior interpretación de los resultados⁽⁴⁾.

Procesamiento de las Muestras

Cada muestra se procesó antes de una hora de extraída. Se separó el plasma de las muestras de sangre en centrifuga refrigerada a 4° C. El plasma sobrenadante se separó hacia otro tubo seco. Se almacenó en freezer a -20 C° a la espera de ser analizadas.

Las muestras plasmáticas se analizaron por cromatografía líquida de alta performance con detección UV de acuerdo a una técnica adaptada de Tsina y col.⁽⁵⁾. El MPA y el estándar



interno (Pentobarbital) se sembraron sobre plasma humano a efectos de producir una curva de calibración. Cada standard de calibración se inyectó en una columna de extracción sólida C18 preacondicionada y se permitió gotear el contenido hasta que estuviera seca. La columna se eluyó con metanol: buffer acetato y una alícuota de 50 μ l se inyectó en la columna del cromatógrafo (BDS Hypersil C18 250 x 4.6 mm x 5 μ m + "guard column" C18 de Keystone Scientific, Bellanfonte, PA, USA). La fase móvil consistió en acetonitrilo y solución acuosa de ácido fosfórico al 0.05% en la proporción 45:55.

El límite de cuantificación (LOQ) fue el calibrador más bajo: 0.097 μ g/ml (Media=0.1014 μ g/ml ; Precisión=2.1%; Exactitud=104.4%). La curva de calibración fue lineal entre 0.09 y 39.89 μ g/ml ($Y=12.1x-0.0458$; $R^2=0.9998$). Intra-ensayo: a) Precisión (CV%) varió entre 4.1 y 8.3% y, b) Exactitud (% de desviación del verdadero valor) varió entre 89 y 108%. Inter.-ensayo: a) Precisión (CV%) varió entre 2.48 y 5.33% y, b) Exactitud (% de desviación del verdadero valor) varió entre 96 y 108%. La recuperación de MPA, determinado a través del análisis de muestras sembradas con el fármaco en estudio, varió entre 81.5 y 91.4%.

Evaluación Farmacocinética: una vez obtenidos los datos de concentración del ácido micofenólico en sangre, mediante un programa escrito en la planilla Excel de Microsoft®, se graficaron las curvas concentración vs. tiempo correspondientes para cada voluntario, una con el fármaco de prueba y otra con el fármaco de referencia. A partir de estas curvas concentración vs. tiempo se computó el Área Bajo la Curva desde el tiempo 0 hasta el último punto de concentración medido (ABC0-48). El programa calcula el parámetro Ke mediante una regresión Log-Lineal de los puntos de concentración vs. tiempo en la fase final de eliminación y, tomando el último punto de la curva (C48) calcula el ABC48-inf. luego suma (ABC0-48 + ABC48-inf.) obteniendo el ABC0-inf. (ABC Total). A partir de las mismas curvas se obtienen la concentración máxima (Cmax) y la latencia a la Cmax (tmax).

La fracción del ABC48-inf fue 13,5% del área total para el producto de Referencias y 16,3% para el producto de Prueba. Estos valores están por debajo del límite de tolerancia para el área residual (20%)⁽⁶⁾.

Evaluación estadística: para evaluar estadísticamente la bioequivalencia en primer lugar se define la mínima probabilidad aceptable de equivocarnos cuando decimos que dos productos son bioequivalentes, esta probabilidad no puede exceder el 5%⁽⁷⁾. Para cumplir con este requisito se han desarrollado

procedimientos estadísticos mediante los cuales la bioequivalencia queda establecida por la hipótesis alternativa (H1), con lo cual el riesgo de equivocación queda reducido al error de tipo I con una probabilidad asociada alfa = 5% (probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es verdadera, o lo que es lo mismo, de concluir que dos productos son bioequivalentes cuando en realidad no lo son).

El método estadístico para evaluar la bioequivalencia de dos productos se basa en el Mínimo Intervalo de Confianza al nivel de probabilidad del 90% (IC90%) para el cociente de las medias (Prueba/Referencia) del parámetro considerado. La decisión a favor de la bioequivalencia resulta de la inclusión del IC90% para el cociente $\mu P/\mu R$ (o la diferencia $LN\mu P-LN\mu R$) de las medias poblacionales en el respectivo entorno de bioequivalencia, asumiendo un modelo multiplicativo o aditivo, respectivamente.

En el primer caso se calcula la media geométrica (previa transformación logarítmica de los datos) a partir de los cocientes individuales. El entorno (rango) de bioequivalencia varía entre de 0.8 y 1.25 para el ABC0-48 y entre 0,70 y 1,43 para la Cmax (Según Deletti y col. 1992)⁽⁸⁾. Sin embargo para el modelo aditivo se calcula la mediana y el rango (recorrido entre el máximo y mínimo valor). El entorno de bioequivalencia se expresa en términos de la diferencia absoluta, por ejemplo, en el caso del tmax se calcula $\pm 20\%$ horas de la media del parámetro para la formulación de referencia.

A efectos de evaluar la diferencia entre grupos y el efecto de las variables independientes se utilizó un test de ANOVA factorial. En la descomposición del ANOVA se tienen en cuenta aquellas variables (factores) que operan un efecto sobre la varianza de la muestra (formulaciones, periodos, sujetos, secuencia del tratamiento, etc). Se realizó transformación logarítmica de los datos crudos antes del análisis, para los parámetros que se derivan de medidas de concentración como el ABC y la Cmax.

En el caso del tmax, la comparaciones estadísticas se computaron mediante tests estadísticos no-paramétricos (Wilcoxon Matched Pairs Test y Sign Test STATISTICA® Microsoft para PC). Se utilizaron parámetros estadísticos tales como Media Geométrica (MG), intervalo de confianza al 90% (IC90%) , desvío estándar (SD) , rango, etc., para describir las variables farmacocinéticas de interés. Todos las rutinas de inferencia estadística del software fueron validados manualmente con datos de la literatura⁽⁷⁻⁹⁾.

Registro de efectos adversos: La ocurrencia de efectos adversos se consigno en una planilla especialmente diseñada para tales efectos, cuando espontáneamente el voluntario las



refirió o mediante preguntas neutras. No se registraron efectos adversos severos ni intolerancias durante el estudio, para ninguno de los dos productos.

RESULTADOS

Se comunican los resultados de 12 voluntarios cuyas curvas de concentración plasmática de MPA vs. tiempo han sido completadas al final del estudio de acuerdo al protocolo oportunamente presentado al Comité de Bioética y a la Autoridad Sanitaria Nacional (MSP). Es de destacar que el ABC residual del estudio (una medida de la calidad del muestreo) fue de aproximadamente 13 y 16% para el producto de Referencia y de Prueba respectivamente. Los requisitos aceptados por las agencias regulatorias participantes de la ICH (International Conference on Harmonization) señalan que el ABC residual no debe sobrepasar el 20% del ABC total.

En la Figura 1 se observa el perfil de concentraciones plasmáticas medias en función del tiempo del producto Prueba y de Referencia entre 0 y 48 horas. Se observa que las curvas promedios son prácticamente superponibles a no ser por las primeras muestras hasta aproximadamente la hora y media. Durante este lapso el producto de prueba muestra concentraciones ligeramente más altas. Entre las 4 y las 10 horas se observa un discreto aumento de las concentraciones cons-

tatándose un segundo máximo a las 6 horas. Este segundo máximo se debería a la recirculación enterohepática del MPA-glucoronido que se hidroliza en la luz intestinal y se reabsorbe como MPA.

En la Figura 2 se observa la curva concentración plasmática de MPA vs. tiempo para el producto de referencia (Cellcept®) en el voluntario 103, evidenciándose en forma ostensible la segunda Cmax producto de la circulación entero-hepática del ácido micofenólico. En la Figura 3 se muestra lo mismo que en la anterior para el producto de prueba (Suprimun®).

Se realizó el análisis de varianza factorial (ANOVA) del ABC0-48 para los factores “Fórmulas”, “Períodos”, “Sujetos” de estudio y “Secuencias” de administración de los tratamientos (estas últimas “encajadas” en Sujetos). El efecto de la “Formulaciones” (los productos en estudio) no es estadísticamente significativo ($p=0,14$). También se observa que el efecto “Períodos” tampoco es estadísticamente significativo ($p=0,72$) por lo cual descartamos efectos de grupo; sin embargo, el efecto “Sujetos” (varianza interindividual entre los voluntarios sanos) es estadísticamente significativo ($p=0,01$). Esto último podría estar reflejando diferencias en el clearance sistémico entre los participantes del estudio. Es importante hacer notar que el efecto “Secuencias” no es estadísticamente significativo ($p=0,88$) lo cual nos permite asegurar que no se verifica una interacción “Tratamiento X Período”. Este hecho

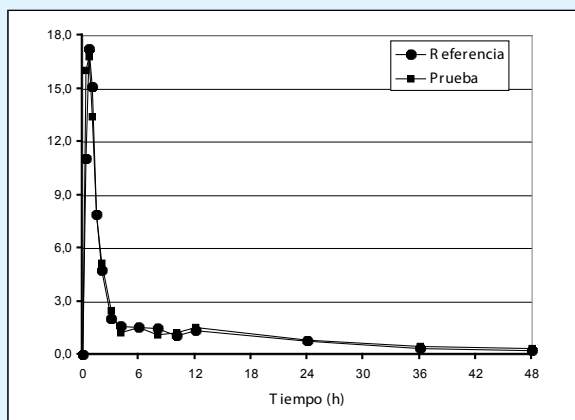


Figura 1. Curvas promedio de concentración plasmática en función del tiempo (48 horas) de los productos de micofenolato mofetilo de Prueba y de Referencia.

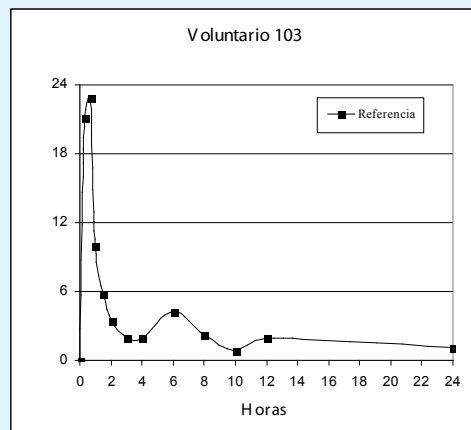


Figura 2. Curva concentración vs. tiempo para el voluntario 103 luego de tomar el producto de referencia 500 mg x 2 comprimidos. Nótese el segundo pico a las 6 horas determinado por la circulación entero-hepática del MPA.



nos indica que se realizó una correcta aleatorización de los tratamientos entre los sujetos del estudio.

En la Tabla I se observa la estimación de la bioequivalencia entre los productos estudiados tomando como parámetro farmacocinético el ABC₀₋₄₈. Como se observa el cociente de las medias geométricas del ABC del producto de prueba y el de referencia (MG=1,10) cae dentro del rango de bioequivalencia (0.80 – 1.25). El IC90% de la MG se extiende desde 1.00 a 1.22, con esto se cumple el segundo criterio para concluir la bioequivalencia entre dos equivalentes farmacéuticos, o sea, que el intervalo de confianza también queda incluido en el rango de bioequivalencia. Estos resultados permiten

concluir la bioequivalencia para la fracción biodisponible de micofenolato de mofetilo. O sea podemos asegurar con un alto grado de certeza (más del 90%) que las fracciones de las dosis administradas de micofenolato de mofetilo que se absorbieron desde las dos formulaciones estudiadas; son esencialmente iguales.

El producto de Prueba tiende a ser más biodisponible que el producto de Referencia. Este leve exceso de biodisponibilidad se nota en la primera hora y media, luego las curvas se emparejan y siguen una cinética prácticamente idéntica (inclusive la recirculación enterohepática).

La C_{max} también cumple con los criterios de bioequivalen-

Voluntario	ABC ₀₋₄₈ Referencia*	ABC ₀₋₄₈ Prueba*	LnABC _R	LnABC _P	LnP-LnR	ABC _P /ABC _R
101	46,92	58,30	3,85	4,07	0,22	1,24
102	54,91	65,31	4,01	4,18	0,17	1,19
103	73,10	80,40	4,29	4,39	0,10	1,10
104	68,50	59,80	4,23	4,09	-0,14	0,87
105	73,60	62,50	4,30	4,14	-0,16	0,85
106	37,70	51,10	3,63	3,93	0,30	1,36
107	94,55	68,00	4,55	4,22	-0,33	0,72
108	68,00	82,85	4,22	4,42	0,20	1,22
109	28,50	40,90	3,35	3,71	0,36	1,44
110	52,70	61,07	3,96	4,11	0,15	1,16
111	57,44	70,46	4,05	4,26	0,20	1,23
112	62,83	70,30	4,14	4,25	0,11	1,12
Suma	718,8	770,99	48,58	49,76		
MA	59,90	64,25	4,05	4,15	0,0986	1,12
MG					1,10	
SD _R					0,2134	
IC90%					0,1013	
MG+IC90%					1,22	
MG-IC90%					1,00	

MA- Media Aritmética
MG.- Media Geométrica
SD_R= Desvío estándar residual (calculado a partir de la varianza residual del ANOVAfactorial).
ABC.- Area Bajo la Curva (ug.ml-1.h)
IC90%.- Intervalo de Confianza al 90%

Tabla I. Evaluación de la bioequivalencia entre las ABC del producto de Prueba y el producto de Referencia.

Voluntario	C _{max} Referencia	C _{max} Prueba	Ln C _{maxR}	Ln C _{maxP}	LnP-LnR	C _{maxP} /C _{maxR}
101	20,5	26,3	3,02	3,27	0,25	1,28
102	15,7	18,6	2,75	2,92	0,17	1,18
103	22,9	21,4	3,13	3,06	-0,07	0,93
104	23,2	24,3	3,14	3,19	0,05	1,05
105	23,4	18,5	3,15	2,92	-0,23	0,79
106	15,4	17,2	2,73	2,84	0,11	1,12
107	27,4	22,6	3,31	3,12	-0,19	0,82
108	12,2	13,1	2,50	2,57	0,07	1,07
109	8,7	26,4	2,16	3,27	1,11	3,03
110	29,2	32,4	3,37	3,48	0,10	1,11
111	5,4	11,4	1,69	2,43	0,75	2,11
112	33,4	20,0	3,51	3,00	-0,51	0,60
Suma	237,4	252,2	34,48	36,08		
MA	19,8	21,0	2,87	3,01	0,1333	1,26
MG					1,14	
SD _R					0,4356	
IC90%					0,2068	
MG+IC90%					1,41	
MG-IC90%					0,93	

MA- Media Aritmética
MG.- Media Geométrica
SD_R= Desvío estándar residual (calculado a partir de la varianza residual del ANOVAfactorial).
C_{max}.- Concentración Máxima (ug.ml-1)
IC90%.- Intervalo de Confianza al 90%

Tabla II.- Evaluación de la bioequivalencia entre las C_{max} del producto de Prueba y el producto de referencia.



cia analizados para el ABC0-48. En este caso el análisis de la varianza muestra un cuadro similar al anterior por lo cual le caben las mismas consideraciones. La Tabla II muestra el análisis de bioequivalencia para la Cmax. Vemos que la media geométrica queda incluida en el rango de bioequivalencia para la Cmax (0.70-1.43), al igual que el IC90% (0.93-1.41). Por lo tanto también concluimos la bioequivalencia para este parámetro farmacocinético del micofenolato.

Como se muestra en la Tabla III las medianas de las Tmax de ambos productos son iguales y los rangos se superponen ampliamente. El Sign Test y el test de Wicoxon para muestras apareadas (ambos tests son independientes del tipo de distribución de los datos) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las Tmax de ambos productos. Aquí también podemos concluir la bioequivalencia para este parámetro que evalúa la latencia a la concentración máxima y por lo tanto indirectamente nos ofrece una estimación de la velocidad de absorción de los productos estudiados.

De manera que con este parámetro se completa la evaluación de la biodisponibilidad de estos productos. Por un lado

se tiene evidencia sólida que apoya la bioequivalencia de la fracción biodisponible y por el otro la comparación de las Tmax demuestra la bioequivalencia en relación a la velocidad con que se verifica el proceso.

Eventos Adversos: no se detectaron por parte del médico a cargo ni los voluntarios comunicaron espontáneamente eventos adversos serios y/o comunicados en otros estudios (Bullingham y col., 1996; 3), en relación con la ingesta de los productos en estudio, excepto por el voluntario 101 que relató dolor al caminar en la zona subrotuliana sin inflamación al día siguiente de la ingesta del producto de Prueba y el voluntario 104 que refirió cefaleas temporo-occipitales ocho horas luego de la ingesta del producto de Referencia. Los signos vitales registrados (PA, frecuencia del pulso, respiración, temperatura axilar, etc.) estuvieron dentro de los rangos de normalidad

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El presente artículo muestra el diseño clínico, los requerimientos ético-regulatorios, la analítica, el manejo farmacocinético y el paradigma estadístico de un estudio de bioequivalencia realizado en nuestro país.

La evaluación de la bioequivalencia de las formulaciones de inmunosupresores genéricos es un requisito regulatorio

Voluntario	Tmax (Horas)	
	Referencia	Prueba
101	0,67	0,33
102	0,33	0,67
103	0,67	0,67
104	1,00	0,67
105	0,67	0,67
106	1,00	0,33
107	0,67	0,33
108	1,00	0,33
109	0,67	1,00
110	0,33	0,33
111	0,67	1,50
112	1,00	0,67
Mediana	0,67	0,67
Rango	0,33-1,00	0,33-1,50
Wilcoxon (N=12;T=16, Z=0,77;P=0,44)		
Sign Test (Nnt=9; Z=0,67; P=0,50)		

Tabla III.- Análisis de la Tmax para los productos de Prueba y de Referencia.

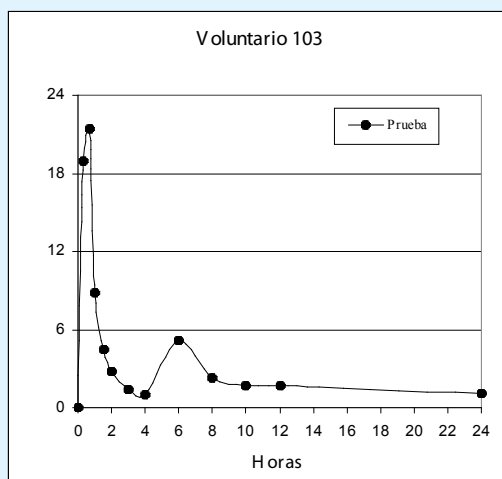


Figura 3. Curva concentración vs. tiempo para el voluntario 103 luego de tomar Suprimum® 500 mg x 2 comprimidos. Nótese el segundo pico a las 6 horas determinado por la circulación entero-hepática del MPA.



ineludible. Esto es así, dado que se trata de productos cuya efectividad (sobrevida del injerto y/o del paciente) depende en gran medida de la reproducibilidad de la biodisponibilidad de las formas farmacéuticas (comprimido, cápsula, etc.). Los productos farmacéuticos orales pueden tener problemas de permeabilidad a través del epitelio intestinal, de disolución en el medio acuoso gastro-intestinal, etc. El micofenolato de mofetilo se absorbe bastante bien por vía oro-enteral, pero tiene dos características que complican su performance biofarmacéutica. En primer lugar es una pro-droga (el Micofenolato de Mofetilo se de-esterifica completamente en el hígado a MPA) y en segundo lugar se sintetiza glucoronido de MPA que tiene recirculación enterohepática (desconjugándose en la luz del intestino y volviéndose a absorber como MPA) (ver figuras 2 y 3).

Bullingham y col. (1998) revisan una serie de parámetros farmacocinéticos del ácido micofenólico, tomados de la literatura, luego de administrar micofenolato de mofetilo a voluntarios sanos (dosis orales e intravenosas) así como a un grupo

de pacientes con artritis reumatoidea estable que, por lo demás, eran sanos. Se puede observar, en la Tabla IV, el análisis de los datos combinados de todos los estudios disponibles con voluntarios sanos (n=129) a los cuales se les administró Micofenolato de Mofetilo. Este pool de datos proviene en parte de estudios publicados, mostrados en la misma tabla. Se observa que el valor de ABC en los estudios con sujetos sanos que toman 1 g de Micofenolato de Mofetilo, es similar a los valores experimentales comunicados en el presente estudio (ver Tabla IV).

Estos datos validan la metodología del estudio, con lo cual se refuerza la fiabilidad de las conclusiones en cuanto a la bioequivalencia a dosis única entre las formulaciones estudiadas. Por lo tanto, en las condiciones del presente estudio, se puede concluir que el producto evaluado (Suprimum® 500 mg comprimidos) es bioequivalente con el producto de Referencia (Cellcept® 500 mg Roche) y, por lo tanto, podemos inferir la equivalencia terapéutica entre ambos productos la cual sustenta la intercambiabilidad.

Es necesario sancionar una normativa que reglamente las condiciones para llevar a cabo estos estudios que garanticen la intercambiabilidad entre los productos genéricos y sus correspondientes originales. Sólo entonces estaremos en condiciones de llevar adelante una política de medicamentos en base a reglas claras que ambienten la transparencia y la equidad en nuestro mercado farmacéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Serie de Informes Técnicos 863. "Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas". 34° informe. Organización Mundial de la Salud. Ginebra (1994).
2. Bullingham RES, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil. Clin Pharmacokinet. (1998) 34, 6:429-455.
3. Bullingham R, Monroe S, Nicholls A, Hale M. Pharmacokinetics and Bioavailability of Mycophenolate Mofetil in Healthy Subjects after single dose oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol. (1996), 36,4: 315-324.
4. Estevez FE. Estudios de Bioequivalencia: Enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en al evaluación de medicamentos genéricos. Rev Med Uruguay (2000) 16: 133-143.
5. Tsina I, Chu F, Hama K, y col. Manual and automated (robotic) high performance liquid chromatography method for the determination of mycophenolic acid and its glucuronide conjugate in human plasma. J Chromatog B. (1996) 675:119-129.
6. Rowland M. & Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications Second Edition. Lea & Febiger. Philadelphia,

Grupo	Voluntarios sanos	Voluntarios sanos	Voluntarios sanos	Pacientes con AR	Voluntarios sanos	Voluntarios sanos
Dosis (g)	1.0	1.5	1.5	2.0	1.0	1.5
Via	po	po	iv	po	po	po
n	6	12	12	10	129	36
Parámetros farmacocinéticos del ácido micofenólico						
C _{max}	24.3±5.7	34.0±7.1	47.2±9.3	23.8±11.6	24.5±9.5	32.8±8.2
T _{max}	0.6±0.1	1.0±0.04	0.99±0.41	1.0 (0.5-2.0)	0.8±0.4	0.9±0.4
T _{1/2}	-----	17.9±6.5	16.6±5.8	-----	16±6	17±6
ABC	29.0±5.8	101±23.4	108±26.0	79.9±23.0	63.9±16	84.2±26
Cl _R	1.5±0.8	1.17(0-4.6)	0.56(0-2.1)	-----	-----	1.2±1.4

C_{max}.- Concentración máxima mcg/mL; T_{max}.- Latencia a la C_{max} (Horas); T_{1/2}.- Vida media de eliminación (Horas); ABC.- Área bajo la curva (ug/mL.Hr); Cl_R.- Clearance Renal (ml/min).

Tabla IV.- Parámetros farmacocinéticos (media+/-sd) para dosis única de micofenolato mofetil en individuos sanos en ayunas o pacientes con artritis reumatoidea en ayunas [tomado y modificado de Bullingham et al. (1998)]



- London (1989).
- Schulz H-U, Steinijans VW. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* (1992) 30, (Suppl. 1): S1-S6.
 - Deletti E, Hauschke D, Steinijans W. Sample size determination : Extended tables for the multiplicative model and bioequivalence ranges of 0.9 to 1.11 and 0.70 to 1.43. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* (1992) 30, (Suppl. 1): S59-S62.
 - Estevez Carrizo FE, Ruiz S, Belloq B, Leal MT, Siri MT, del Campo MJ. Simultaneous Itraconazole Bioequivalence Assessment and CYP3A Phenotyping in South American Subjects *Int J Clin Pharmacol Ther.* (2005) 43, 2:109-116

BIOMEDICINA

Revista del Centro de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Montevideo. Observatorio de la Salud

NORMAS DE PUBLICACIÓN

BIOMEDICINA es la Revista del Centro de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Montevideo, publicación periódica científico tecnológica, del referido centro y su Observatorio de la Salud, encargada de la difusión de revisiones, artículos originales y de diseminación técnica de autores que libremente presenten sus textos al Comité Editorial y Panel de Revisores Independientes, de acuerdo a las Normas de Publicación vigentes. Se aceptarán artículos en idioma: español, portugués, inglés y francés.

Estructura Tipo de la Revista

Cada número se compone de:

- Prólogo Editorial.
- Capítulo Salud Pública: sección dedicada a la salud, enfermedad y ciencias biomédicas en las comunidades (salud pública, epidemiología, bioética, administración de servicios de salud, salud ambiental, etc.), con dos áreas:
 - artículos originales
 - artículos de revisión
- Capítulo Medicina Clínica: sección dedicada a la salud, enfermedad y ciencias biomédicas en el individuo, para todas las especialidades médicas y de salud, con tres áreas:
 - artículos originales
 - artículos de revisión
 - artículos de normatización diagnóstica y terapéutica en temas de interés
- Mundo de la Salud. Área informativa de noticias, actividades y bibliografías de interés en salud.
- Normas de publicación.

Se contará con versión escrita y versión "on line", a texto completo, de la Revista.

Periodicidad

Se publicará un volumen anual, compuesto por tres números de aparición cuatrimestral.

Periódicamente se propondrán números especiales, bajo forma de suplementos, de contenidos temáticos específicos dedicados a un tema, una especialidad o un problema que se considere de interés prioritario por el Centro de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Montevideo.

Información para los autores

- Los trabajos y artículos podrán enviarse por correo electrónico a: observatoriosalud@um.edu.uy, o por correo ordinario a Centro de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Montevideo, Prudencio de Pena 2440, 11600 Montevideo, Uruguay. Los originales enviados por correo ordinario deberán presentarse impresos -en hojas A4- y en disquette, escritos en Microsoft Word.
- La fecha límite de recepción de originales es el décimo día hábil de noviembre para el segundo número del año 2005, el décimo día hábil de marzo para el primer número, el décimo día hábil de julio para el segundo número

- el décimo día hábil de noviembre para el tercer número.
- Los artículos originales deberán tener una extensión mínima de 2 páginas y máxima de 10; los de revisión deberá tener una extensión mínima de 5 páginas y máxima de 15.
- El texto original irá acompañado de los siguientes datos:

a. Página del título:

- título del artículo y en su caso, subtítulo. Deberá ser representativo del contenido del trabajo
- nombre completo de cada autor, con la mención del más alto grado académico y cargos docentes o científicos que ocupan
- correo electrónico de los autores, institución en la que trabajan y dirección.

b. Resúmenes y palabras clave: se elaborarán dos resúmenes de 150 palabras como máximo, uno en el idioma original y otro en idioma inglés y francés. A cada uno de los resúmenes seguirán palabras clave representativas del contenido del artículo.

c. Estructura del texto: en general, aunque no necesariamente, constará de las siguientes secciones: introducción, objetivos, metodología, resultados, discusión, conclusiones, agradecimientos.

d. Bibliografía: las referencias bibliográficas se ubicarán al final y serán numeradas consecutivamente en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Se presentarán de la siguiente forma:

- Artículo de revista:* apellidos e iniciales de los autores (de la bibliografía nacional se citarán todos, para la extranjera, hasta los tres primeros, seguido de "et al"). Título del artículo. Título de la publicación abreviado. Año; volumen, número o fascículo (entre paréntesis): números de páginas inicial y final.

Ejemplo: Puppo Touriz H, Toma JA, Puppo Bosch D. Suicidio. *Rev Psiquiatr Urug* 1981; 46(274):159-174

- Libros:* apellidos e iniciales de los autores. Título del libro. Número de edición. Ciudad de publicación: editorial, año. Páginas o volumen.

Ejemplo: Rocha Hernando E, Martínez Brotons F, Monreal Bosch M, editores. Manejo práctico del paciente con tromboembolismo venoso. Madrid: Ed. Acción Médica, 2002; p.11-29

- Material electrónico:* datos de la revista o libro electrónico, fecha en que fue consultado, dirección URL.

Ejemplo: More SS. Factors in the emergent of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [revista electrónica] 1995; 1(1) [consultado 05-06-2004]: Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

e. Ilustraciones: son todos los esquemas, gráficos, tablas, dibujos o fotos, que contribuyen a aclarar el texto. Se presentarán en hojas independientes, numerados correlativamente y con leyendas explicativas concisas. Las fotografías se remitirán en blanco y negro o color, o bien en archivos fotográficos electrónicos, con una alta resolución de pulgadas.

5. El Consejo Editorial se reserva el derecho a sugerir modificaciones en los originales, para adecuarlos al estilo de la sección en que se incluyan y a las normas de presentación de originales.