



BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE UNA FORMULACION ORAL DE OLANZAPINA DEL MERCADO NACIONAL, RESPECTO A LA FORMULACION DE REFERENCIA INTERNACIONAL

(Relative bioavailability for an oral formulation of olanzapine in relation to the international reference formulation)

Iván Saavedra⁽¹⁾, Alejandra Alarcón^(1,4), Rodrigo Bustamante⁽²⁾, Dante Cáceres⁽³⁾, M. Eugenia Letelier⁽⁴⁾ y Luis Quiñones⁽¹⁾

RESUMEN / ABSTRACT

Olanzapina es un nuevo antipsicótico tienobenzodiazepínico estructuralmente relacionado con clozapina. Esta droga ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos, con baja incidencia de efectos adversos. Olanzapina posee varias formulaciones de orígenes múltiples de fabricación, muchos de ellos sin estudios de equivalencia terapéutica para asegurar su calidad, seguridad y eficacia. Ello sugiere la necesidad de someterlos a estos estudios comparativos de biodisponibilidad. Objetivos: Determinar la biodisponibilidad relativa de un producto similar de 10 mg de olanzapina en comprimidos comercializado en Chile, Olivin®, respecto al producto referencia del mercado, Zyprexa® de Eli Lilly. Métodos: Estudio aleatorio, cruzado, doble ciego en 21 voluntarios, hombres sanos, que recibieron en ayuno de 12 horas una dosis oral única de 10 mg de Olanzapina. La determinación del fármaco se realizó por un método validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Resultados: Los parámetros calculados con un límite de confianza de 90% se ubicaron dentro del rango de bioequivalencia aceptado por la FDA de 80 – 125%, no encontrándose entre ellos diferencias estadísticamente significativas para ambos productos: C_{max} : 11,41 ± 2,75 & 11,30 ± 2,64 ng/mL ($p = 0,96$), ABC_{0-t} : 142,9 ± 35,4 & 142,6 ± 39 ng/mL/h ($p = 0,969$), y $ABC_{0-\infty}$: 232,6 ± 68,5 & 254,75 ± 104,1 ng/mL/h ($p = 0,578$) de cada producto. Tampoco se encontró diferencias para los parámetros: t_{max} , K_a , K_e , $t_{1/2}$ y Cl, encontrados para cada producto. Conclusión: Los resultados farmacocinéticos indican que Olivin® es bioequivalente al innovador Zyprexa®, pudiéndose intercambiar.

Palabras claves: Bioequivalencia, Farmacocinética, Olanzapina.

Olanzapine is a new thienobenzodiazepinic antipsychotic related to clozapine. This drug have shown great efficacy in the treatment of schizophrenic patients, with low incidence of adverse reactions. Olanzapine have several formulations from multiple origins in the market, many of them without therapeutic equivalence studies to ensure its quality, safety and efficacy. This suggest the necessity to submit them to comparative bioavailability studies. Objectives: To assess the relative bioavailability of Olanzapine between similar tablets Olivin® de Alpes Chemie and the original, Zyprexa® of Ely Lilly. Methods: A randomized, cross-over and double blind study was performed in 21 healthy volunteers who received a single oral dose of the generic and innovator brand, with a 14 day washout period between each single dose (10 mg). Multiple blood samples were collected after each administration and plasma olanzapine concentrations were determinate by a validated HPLC assays. Results: The 90% confidence intervals for all parameters were within the range of 80-125% interval was used for determine bioequivalence, who is proposed by the US FDA no statistically significant differences were found in the mean parameters used for bioequivalence: C_{max} : 11,41 ± 2,75 & 11,30 ± 2,64 ng/mL ($p = 0,96$), AUC_{0-t} : 142,9 ± 35,4 & 142,6 ± 39 ng/mL/h ($p = 0,969$), $AUC_{0-\infty}$: 232,6 ± 68,5 & 254,75 ± 104,1 ng/mL/h ($p = 0,578$), neither in other pharmacokinetics parameters t_{max} , K_a , K_e , $t_{1/2}$ y Cl. Conclusion: Pharmacokinetic results concluded that the test and reference olanzapine tablets formulations are bioequivalent and consequently can be considered interchangeable between them.

Key words: Bioequivalent, Pharmacokinetics, Olanzapine.

INTRODUCCIÓN

Olanzapina es un nuevo antipsicótico que corresponde a un derivado tienobenzodiazepínico^[1] estructuralmente relacionado con la Clozapina, químicamente es 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b]^[1,5] benzodiazepina. Esta droga ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de pacientes con

síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, presentando una baja incidencia de síntomas extrapiramidales y una mínima perturbación en los niveles plasmáticos de prolactina^[2,3]. En estudios clínicos controlados se ha demostrado que es efectiva en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y psicosis de naturaleza esquizo-afectiva^[4, 5]

Correspondencia: Dr. I. Saavedra. Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Casilla 70.111, Santiago – 7, Chile. isaavedr@med.uchile.cl

Estudios in vitro en células de homogenizado de cerebro o en líneas celulares, han demostrado que la droga es afín con los receptores 5-HT_{2A/C} serotoninérgico, D₁₋₄ dopaminérgico, histamina H₁, α , adrenérgico y muscarínico M₁₋₅^[1, 6, 7]. Varios autores han demostrado que a dosis de 5 a 20 mg se obtienen niveles plasmáticos desde 5 a 50 $\mu\text{g/L}$ en el estado estacionario. Aunque no ha sido establecido su rango terapéutico, se han descrito concentraciones mínimas efectivas mayores a los 9 $\mu\text{g/L}$ ^[8, 9, 10].

La droga es metabolizada en forma extensa en el hígado por hidroxilación, N-oxidación, N-dealquilación y N-glucuronidación produciendo metabolitos inactivos^[11]. También se ha demostrado que tanto el metabolismo y los resultados de la determinación de sus niveles plasmáticos son alterados por interacciones de las drogas concomitantes comúnmente usadas en el tratamiento de pacientes de Salud mental, razón por la cual se recomienda la medición de los niveles plasmáticos^[12].

Estudios de Biodisponibilidad con dosis de 10 mg realizados en individuos de poblaciones caucásicas demuestran: concentración máxima, C_{máx} de 15,3 (13,2 a 17,59) ng/mL, tiempo al cual se llega a la C_{máx} o tiempo máximo t_{máx} de 7,0 (4 a 10) h, área bajo la curva de tiempo cero a infinito, ABC de 578 (486 a 669) ng/mLh, clearance, Cl/F de 18,5 (15,2 a 21,8) L/h, volumen de distribución; Vd/F de 765 (660 a 880) L y tiempo de vida media de eliminación, t_{1/2} de 29,6 (25,5 a 33,7) h^[13]. La aparición en el mercado de medicamentos similares de orígenes múltiples de fabricación, sin estudios de equivalencia terapéutica con el innovador del mercado, sugiere la necesidad de someterlos a estos estudios comparativos. Para el caso de Olanzapina, el innovador es Zyprexa, desarrollado por la compañía Eli Lilly y presentado en comprimidos de uso oral. Si la biodisponibilidad de los productos similares, que aparecen en el mercado al vencer la patente del innovador, no difiere de la del producto original, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) demuestran equivalencia terapéutica o bioequivalencia, permitiendo la intercambiabilidad entre productos, bajando el costo del tratamiento y dándole al cuerpo médico y farmacéutico es una prueba de seguridad y eficacia del medicamento^[14, 15, 16]. De acuerdo a la Food and Drugs Administration (FDA) "Dos productos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, cuyas velocidades y cantidades de absorción no muestran diferencias significativas cuando son administrados en la misma dosis molar, bajo similares condiciones experimentales, ya sea en dosis simple o en dosis múltiple."^[17] El presente estudio tuvo como objetivo establecer la bioequivalencia de Olivín®, uno de los similares multiorigen del innovador, registrado en Chile como genérico de marca por Alpes Chemie, con Zyprexa®, de Eli Lilly producto original en el mercado internacional.

VOLUNTARIOS, MATERIALES Y MÉTODOS.

El estudio se realizó administrando ambos productos a un grupo de 25 voluntarios sanos en dos tratamientos a través de un diseño experimental cruzado, aleatorio y de doble ciego. Un médico, integrante del grupo, reclutó 30 voluntarios, de los cuales seleccionó 24 hombres, sanos, con edades que fluctuaron entre los 18 y 44 años (promedio: 26,56 \pm 8,81 años), peso promedio de 74,36 \pm 10,46 K (rango de 63 a 105 K), estatura promedio de 173,36 \pm 7,25, (rango 159 a 186 cm.) La selección se hizo con un examen médico riguroso y exámenes de laboratorio clínico:

hemograma y VHS, orina completa, VIH, glicemia, uremia, proteinemia, fosfatasas alcalinas, bilirubinemia, transaminasas oxálica y pirúvica y creatinemia. Las iniciales de nombres y apellidos y las características antropométricas aparecen en la Tabla 1. Luego, cada voluntario certificó con su firma el consentimiento para participar en el estudio. El protocolo y consentimiento informado fueron aprobados previamente por la Comisión de Ética para Estudios en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Número	Iniciales	Edad (años)	Peso (Kg)	Altura (cm)
1	N.V.G.	40	74	172
2	C.V.D.	20	63	173
3	M.Q.A.	20	77	186
4	V.H.G.	23	105	181
5	F.A.R.	20	92	185
6	C.R.I.	25	67	166
7	J.L.S.	27	65	165
8	A.L.M.	48	75	178
9	R.A.F.	29	69	165
10	H.P.R.	35	94	168
11	M.T.G.	18	70	187
12	J.S.C.	18	67	177
13	A.S.B.	22	67	176
14	F.V.P.	18	84	180
15	C.L.N.	18	64	173
16	C.G.Q.	38	63	159
17	J.T.M.	20	74	179
18	V.J.F.	35	80	172
19	P.Y.C.	20	67	173
20	M.Z.G.	26	83	178
21	C.A.O.	21	72	170
22	J.C.V.	44	75	163
23	F.M.B.	21	66	166
24	I.B.G.	22	66	168
25	V.G.S.	36	80	174
PROMEDIO		26,56	74,36	173,36
SD		8,81	10,46	7,25

TABLA 1. Características antropométricas de los voluntarios.

Se incluyó en el estudio un grupo de hombres adultos sanos, con apellidos hispanoamericano, no fumadores, no consumidores de drogas de abuso ni alcohol. Sin alergias a medicamentos. Sin terapias concomitantes y certeza de no haber consumido medicamentos ni haber participado en otro estudio de esta naturaleza a lo menos dos meses antes. Con exámenes de laboratorio normales y declarados aptos para el estudio por el médico. Durante ambos tratamientos los voluntarios estuvieron recluidos en un recinto con comodidades para sentarse, recostarse, leer, escribir, escuchar música, ver televisión y películas. Sus movimientos y circulación fueron limitados (idas al baño o circulación en la sala) hasta 12 horas después de la administración. La alimentación consistió en una dieta diseñada por una profesional nutricionista. Dos horas después de administrada la dosis de Olanzapina, los voluntarios tomaron desayuno, a las cinco horas almuerzo, a las ocho horas una colación y a las diez horas la comida. Después se retiraron a sus hogares, volviendo el día después a las 8:00 para extraer la muestra de las 24 horas. El producto considerado como patrón de comparación Producto A, Referencia, fue ZYPREXA® comprimidos de 10 mg de Olanzapina de ELI LILLY de Chile Ltda., bajo licencia de

Eli Lilly S. A., Ginebra, Suiza, registrado en el Instituto de Salud Pública ISP N1, F – 0228/02. Patente de invención N° 39448 y N° 39495, adquirido en farmacia. El producto farmacéutico a evaluar, Producto B, Test, fue OLIVIN® comprimidos de 10 mg. de Olanzapina, fabricado por Instituto Farmacéutico Labomed S. A. para Alpes Chemie S. A. y distribuido en Chile por Volta S. A., registrado en el Instituto de Salud Pública de Chile con el N° F 14.433/04, adquirido en farmacia. Se le solicitó a un profesional Químico Farmacéutico, ajeno al grupo de investigación, que en confidencia y frente a un Notario confeccionara el doble ciego rotulando frascos de color ámbar con tapa, las muestras como “Producto A” o “B”, anotara su decisión junto a los datos de número de serie, lote, fechas de elaboración y expiración de los productos y lo informara, en sobre sellado, el que se abrió al final del estudio. Previo al inicio del estudio, ambos productos fueron sometidos a análisis físico-químicos y de disolución para controlar y verificar su calidad. Una vez aprobados el proyecto y el consentimiento informado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, se reclutaron los 30 voluntarios que fueron citados en ayunas para extraerles sangre y solicitarles una muestra de orina, para exámenes de Laboratorio y, para practicarles el examen médico completo. De este primer grupo, el médico eligió 24 voluntarios que fueron citados a la primera sesión de estudio, de manera que llegaran con un ayuno de doce horas, una semana después de la selección. En la sala los esperaban el médico, dos enfermeros universitarios, el jefe de proyecto y el resto del equipo. Los profesionales procedieron a realizar la randomización la que se hizo mediante números generados al azar por un programa computacional que se asignaron y colocaron a cada voluntario; luego se procedió a pesarlos y medirlos, tomarles la temperatura corporal, pulso y presión sanguínea. El médico los interrogó acerca del estado de salud durante la semana y si habían ayunado. Los enfermeros procedieron a colocarles una bránula para la extracción sanguínea. Entonces y dentro del protocolo estricto se les suministró una dosis oral simple y única de 10 mg de Olanzapina con 250 mL de agua potable, estando los voluntarios de pie. Este procedimiento, supervisado por el médico, se realizó con una secuencia de administración por sujeto cada un minuto. En la sesión siguiente, separadas 14 días (transcurridas 5 o más vidas medias del fármaco), los voluntarios se cruzaron cambiándose el producto de tratamiento. A esta sesión se presentaron 21 voluntarios por lo que no se consideraron en los resultados finales los 3 ausentes. Durante el estudio los voluntarios estuvieron en contacto con el médico y en los días de tratamiento, en que los voluntarios estuvieron recluidos en el centro de investigación 12 horas, fueron atendidos por todo el equipo humano del centro. Los enfermeros recolectaron en frío, muestras de sangre de 5 mL en tubos de ensayo de vidrio (secos en estufa después de agregarles 100 µL de oxalato de potasio al 30%), en los siguientes intervalos de tiempo en horas; a tiempo 0 (antes de administrar la droga), y a: las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, y 24 hrs post dosis, de acuerdo al protocolo previamente establecido. El plasma se obtuvo mediante agitación suave del tubo de vidrio y centrifugación en centrífuga clínica refrigerada; luego se almacenó en freezer a – 20 °C hasta el momento de su análisis mediante cromatografía líquida de alta resolución. De toda forma, en los procedimientos empleados en los tratamientos a los voluntarios, se observaron rigurosamente los acuerdos internacionales respecto a investigación de fármacos en seres humanos y las normas chilenas de Buenas Prácticas Clínicas [17].

Método de análisis cuantitativo del principio activo en plasma

Olanzapina se separó y cuantificó en plasma mediante el método de Dusci y colaboradores (2002) de HPLC, método validado y adaptado en el laboratorio [18]. Este fue definido respecto a sensibilidad, especificidad, linealidad, recuperación, límites de detección, cuantificación, exactitud, precisión y reproducibilidad (inter e intradía). El método consistió en que se descongelaron los tubos y se dividieron en dos muestras de 1 mL cada una (muestra para el trabajo y contra muestra que permanece en freezer). A cada tubo muestra se agregaron 20 µL de Clozapina (0,2 µg) (estándar interno), 500 µL de solución de Na₂CO₃ 0,1 M, se agitó por 5 minutos y se extrajo con 8 mL de una mezcla de hexano y diclorometano (85:15); luego, se centrifugó por 5 minutos a 4.000 rpm, se retiró el sobrenadante y se transfirió a otro tubo agregándole 200 µL de una solución amortiguadora de pH formada por H₃PO₄ y KH₂PO₄, 45 mM, pH 2,8, se mezcló por 30 segundos en agitador Vortex y se centrifugó, el sobrenadante se eliminó por aspiración, luego se pasó una corriente de Nitrógeno para evaporar las trazas de solvente. Una alícuota del extracto se inyectó directamente al HPLC. El sistema cromatográfico consistió en un equipo HPLC marca Elite La Cherom, Merck – Hitachi, compuesto por un detector UV – Visible L 2420, una bomba L 2130, un muestrador automático L 2200, un sistema organizador y computacional Merck, una columna Merck LiChrospher C 18, 5 µ (25 x 4 x 0,5 cm.) y un sistema de fase móvil al 14 % de acetonitrilo en solución acuosa de 0,25 % de H₃PO₄ y 0,05 % de trietilamina que pasó a una velocidad de 1 mL/min. Los reactivos y solventes que se emplearon procedieron de Merck Química Chilena Soc. Ltda. En la instalación y validación de la técnica la longitud de onda se fijó en 270 nm obteniéndose tiempo de retención de 5,3 y 7,0 minutos para Olanzapina y Clozapina respectivamente. La sensibilidad obtenida fue de 3 ng/mL, consiguiéndose linealidad entre 3 a 200 ng/mL, con un coeficiente de correlación, r = 0,994. La recuperación de la droga desde el plasma y del estándar interno fue de 85,16 ± 6,69, en promedio para las concentraciones de 5, 25, 50 y 100 ng/mL. Por su parte, el coeficiente de variación promedio (CV) fue de 7,81 % para Olanzapina entre concentraciones de 5 a 100 ng/mL. La precisión y reproducibilidad resultaron satisfactorias (el coeficiente de variación promedio intradía e interdía de la determinación de la droga es de 2,91 y 4,64%, respectivamente).

Análisis Farmacocinético.

Los parámetros farmacocinéticos correspondientes a concentración plasmática máxima (C_{max}) medidos en µg/mL y tiempo máximo (t_{max}) medido en horas, se obtuvieron por inspección directa de las curvas de concentración plasmática en el tiempo. Otros parámetros farmacocinéticos tales como la constante de velocidad de absorción (K_a), área bajo la curva de concentraciones sanguíneas en el tiempo ABC₍₀₋₁₎ y ABC_(0-∞) tiempo de vida media (t_{1/2}), volumen de distribución aparente (V_d) y depuración (Cl), fueron determinados a partir de los datos que entregaron las curvas de niveles sanguíneos de la droga en el tiempo post-administración. Para ello se introdujeron las concentraciones plasmáticas de cada voluntario, el peso y le talla en el programa computacional AUC-RPP disponible en el Laboratorio, el cual es independiente de los modelos compartimentales [19]. Luego se calculó la curva promedio y los parámetros promedios con sus desviaciones estándares, dando los resultados en números corrientes y logarítmicos.

Criterios para establecer Bioequivalencia (BE)

Para el cálculo de la BE se tomó valores límites entre – 80 % a + 125 % con relación al producto de referencia. Para considerar

como bioequivalentes a las formulaciones, se adoptó el criterio sugerido por la FDA que consiste en obtener la diferencia entre los promedios de los parámetros, esta diferencia debe caer en un intervalo de confianza al 90%²¹.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis exploratorio de los datos de los parámetros farmacocinéticos con el objetivo de ver la consistencia, posibles datos faltantes y outliers; posteriormente, se analizaron los supuestos de normalidad de las variables estudiadas, con el objetivo de ver si cumplían con los requisitos para un análisis estadístico de tipo paramétrico. Para este efecto se usó el test de Bondferroni considerando un α de significación de un 5 %²¹. Con el objetivo de homogenizar la variabilidad, las variables fueron transformadas logarítmicamente. Como las variables cumplían los supuestos de normalidad, se utilizó el Test de Student para muestras con igual varianza, la hipótesis nula fue la de no diferencia entre grupos. El test se usó considerando un nivel de confianza de 5 %. Con el objetivo de ver la precisión de la medición se calcularon los intervalos de confianza al 90 %. Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 11^{22,23}. Con el objeto de tener una mayor seguridad en la estadística también se empleó el test ANOVA. En la Tabla 5 (anexa) Contraste de Tratamientos aparecen los resultados del análisis. Cómo fuentes de variación se consideró el tratamiento (producto A o Producto B), el periodo (I o II), la secuencia (si recibió A o B en primer lugar) y el efecto de "carry over" (acumulación de uno u otro producto), estimándose una diferencia estadísticamente significativa para valores de $p \leq 0,05$. Se utilizaron las recomendaciones propuestas en de las Guías de la FDA tanto para el diseño del estudio como para el análisis farmacocinético y estadístico²⁴.

Seguridad.

El médico responsable del estudio, interrogó a cada voluntario después de cada tratamiento llenando la ficha de reacciones adversas a medicamentos confeccionada junto al protocolo.

RESULTADOS

Los promedios de las características antropométricas de los voluntarios que se muestran en la Tabla 1 de edad, peso y talla y sus desviaciones estándar (SD) fueron $26,56 \pm 8,81$; $74,36 \pm 10,46$; $173,36 \pm 7,25$, respectivamente. Tanto el Examen médico general como los análisis de laboratorio clínico de participantes del estudio demostraron que estos estaban sanos al inicio y al final del estudio. El estudio se inició con 25 voluntarios; sin embargo, sólo 21 voluntarios lo completaron cumpliendo satisfactoriamente con el protocolo y con las recomendaciones médicas; cuatro de ellos se retiraron después del primer tratamiento por motivos ajenos al estudio. La encuesta de reacciones adversas a los medicamentos fue realizada por el médico y estuvo dirigida a detectar efectos adversos tales como: cefaleas, dispepsia, diarreas y somnolencia. Se observó sólo la reacción adversa típica de la droga, somnolencia en todos los voluntarios con los dos preparados, sin diferencia observable en la intensidad de ella para un producto u otro. Los análisis físico-químicos de los productos Zyprexa® y Olivin® fueron realizados en los laboratorios de Instituto de Investigaciones y Ensayos Farmacológicos (IDIEF), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, demostraron que ambos productos cumplían con las

especificaciones de farmacopea en cuanto a identidad, valoración y test de disolución. El método analítico de Dusci y colaboradores usado en este trabajo, adaptado al laboratorio y validado, resultó ser confiable, reproducible, sensible y preciso. Obtuvimos una correlación entre las razones de áreas de los picos de Olanzapina y Clozapina y la concentración de Olanzapina $r = 0,9994$, una linealidad entre 5 y 200 ng/mL y un límite de detección de 3 ng/mL. En la tabla 2, se presentan los valores de las concentraciones plasmáticas evolutivas promedios expresadas en ng/mL y sus desviación estándar de Olanzapina, para los 21 voluntarios, obtenidas después de administrar un solo comprimido, dosis única, de 10 mg con ambos productos.

Tiempo (h)	Producto A		Producto B	
	Promedio	SD	Promedio	SD
0	0	0	0	0
1	3,17	0,98	2,82	0,93
2	8,52	3,35	7,02	2,48
3	10,94	3,13	10,5	2,30
4	10,35	2,80	9,86	2,67
5	9,77	2,49	9,22	2,77
6	8,68	2,68	8,20	2,39
7	8,00	2,83	7,80	2,31
8	7,37	2,87	7,20	2,33
9	6,72	2,70	6,95	2,25
10	5,92	2,40	6,12	2,09
12	5,02	1,83	5,15	1,56
24	4,02	1,22	3,92	1,16

TABLA 2. Concentraciones promedio (ng/mL) de Olanzapina (Productos A y B).

En la Figura 1 se presenta un gráfico con los perfiles de la evolución de los valores promedios de las concentraciones plasmáticas de Olanzapina para ambas preparaciones en los 21 voluntarios en el tiempo transcurrido desde el momento de la administración del fármaco hasta las 24 horas valores que aparecen en la Tabla 2. En la Tabla 3 se muestran los valores individuales y promedios con su desviación estándar de los parámetros farmacocinéticos: $C_{máx}$, $t_{máx}$, ABC_{0-24} y $ABC_{0-\infty}$ obtenidos después de la administración a cada voluntario de 10 mg de Olanzapina con ambos productos farmacéuticos. Los valores de estos parámetros fueron transformados a logaritmos y se procedió a calcular la diferencia entre los promedios obtenidos con cada formulación.

En la Tabla 4 (anexa) se registran además otros parámetros farmacocinéticos, individuales y promedios con su desviación estándar, tales como, $t_{1/2}$, K_s , K_e y Cl , obtenidos en las mismas condiciones anteriores, los que contribuyen a efectuar una caracterización farmacocinética más completa de los productos farmacéuticos en estudio y aumentar el acervo farmacocinético de Olanzapina. Al hacer la comparación estadística de los resultados de los parámetros por el método antes indicado se encontró que las diferencias para cada producto en cada voluntario estas no eran estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

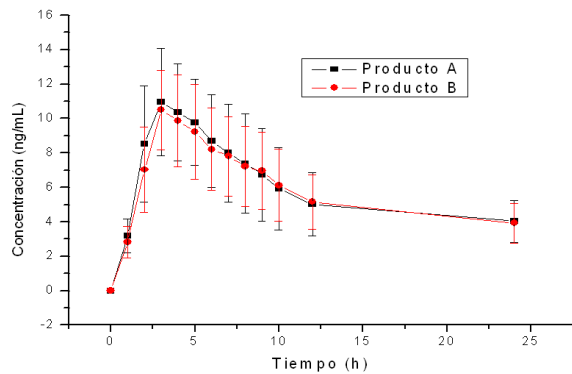


Figura N° 1. Curvas promedio de concentración plasmática de Olanzapina. Cada punto representa el promedio para los 21 voluntarios, de concentración plasmáticas y su correspondiente desviación estándar.

DISCUSIÓN

El grupo de investigación enfrentó el estudio de Biodisponibilidad de los dos productos con una apropiada técnica analítica, buenos resultados fisicoquímicos que demostraron la calidad de ambos medicamentos, un número adecuado de voluntarios, homogéneo que no presentó problemas de salud. Como se puede observar en la figura 1, ambas formulaciones presentaron un comportamiento farmacocinético similar. Al analizar los valores de los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$, ABC_{0-24} y $ABC_{0-\infty}$ usados en el cálculo de la bioequivalencia, se observa que las diferencias son mínimas y si se analizan estadísticamente, estas diferencias no son significativas. Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en el parámetro $t_{máx}$. La diferencia de $C_{máx}$ no tiene significación estadística $p = 0,960$, tampoco la diferencia de $t_{máx}$ con $p = 0,588$. La magnitud de la absorción se ve reflejada por el ABC, en este estudio se determinó el ABC a las 24 horas y a tiempo infinito y las diferencias obtenidas entre ambos productos no tuvieron significación estadística $P = 0,969$ y $p = 0,578$ respectivamente. Los valores de $C_{máx}$, ABC_{0-24} y $ABC_{0-\infty}$, resultaron ligeramente mayores en el producto B, pero $t_{máx}$ resultó igual. En los datos entregados en la tabla 4 se pueden apreciar los valores de los otros parámetros farmacocinéticos que usualmente ayudan a explicar la diferencia de los parámetros que determinan bioequivalencia. Al hacer la comparación estadística de los resultados de estos parámetros se encontró que las diferencias para cada producto en cada voluntario tampoco eran estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Los intervalos de confianza resultaron ser muy simétricos alrededor del 95 %. En general, los valores obtenidos no difieren de los obtenidos por otros autores. Los dos productos resultaron ser equivalentes farmacéuticos por los resultados de las pruebas físico químicas y de acuerdo a nuestros resultados farmacocinéticos y a las recomendaciones de la FDA, también son equivalentes terapéuticos

CONCLUSIONES

Los dos productos de Olanzapina utilizados en este estudio, fueron bien tolerados por los voluntarios sanos sin registrarse reacciones adversas salvo la actividad farmacológica de la droga que produce somnolencia. Los valores de $C_{máx}$, $t_{máx}$, ABC_{0-24} y $ABC_{0-\infty}$ promedios de los dos productos estudiados, no presentan diferencias estadísticamente significativas y concuerdan con aquellos descritos en la literatura científica consultada. Tampoco se

encontró diferencias en los parámetros $t_{1/2}$, K_a , K_e y Cl. Para analizar las posibles diferencias se emplearon dos test estadísticos, Test de Student y ANOVA, los cuales se comportaron en forma similar, el ANOVA permite captar diferencias que el Test de Student no logra. Sobre la base del diseño del estudio se concluye que los son bioequivalentes y por lo tanto, intercambiables pudiendo ser usados por el cuerpo médico.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Sra. Karem Kahler P., Química - farmacéutica, representante de la firma patrocinadora del estudio, que colaboró como Veedor. Agradecen además, la ayuda técnico profesional de la Srta. Victoria Moyano, Enfermera Universitaria, Sr. José Iturra, Enfermero Universitario. Sra. Lila Rojas G., Nutricionista, Sr. Santiago Leyton M. analista químico. Juan Rojas G., Asistente. Financiamiento: Alpes Chemie S.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. MOORE NA, CALLIGARO DO, WONG DT, et al. The pharmacology of Olanzapine, and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs* 1993; 2: 281-93.
2. CASEY DE. What makes a neuroleptic atypical? In: Meltzer HY, editor. *Novel antipsychotic drugs*. New York: Raven P, 1992: 241-51.
3. MELTZER HY. The mechanism of action of Clozapine in relation to its clinical advantages. In: Meltzer HY, editor. *Novel antipsychotic drugs*. New York: Raven, 1992: 1-13.
4. TOLLEFSON GD, BEASLEY CM, TAMURA RN, et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment emergent tardive dyskinesia with Olanzapine or Haloperidol. *Am. J Psychiatry* 1997; 154 (9): 1248-549.
5. BEASLEY CM. Efficacy of Olanzapine: an overview of pivotal clinical trials. *J Clin Psychiatry Monogr*. 1997; 15: 16-8.
6. BYMASTER FP, CALLIGARO DO, FALCONE JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic Olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14 (2): 87-96.
7. FULLER A, SNODDY HD. Neuroendocrine evidences for antagonism of serotonin and dopamine receptors by Olanzapine (LY170053) an antipsychotic drug candidate. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1992; 77 (1): 87-93.
8. NEMEROFF C.B., Dosing the antipsychotic medication Olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 10:45-9.
9. PERRY P.J., SANGER T, BEASLEY C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J. Clin Psychopharmacol* 17 (1997) 472-7.
10. PERRY P.J., LUND B.C., SANGER T, et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *J. Clin Psychopharmacol* 21 (2001) 14-20.
11. KASSAHUM K, MATTIUS E, NYHART EJ, et al. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent Olanzapine in humans. *Drug Metab. Dispos.* 25 (1997) 81-93.
12. WEIGMANN H, GEREK S, ZEISIG A. et al. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of Olanzapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit.* 23 (2001) 410-3.
13. SATHIRAKUL K, CHAN C, TENG L. et al. Olanzapine pharmacokinetic are similar in Chinese and Caucasian subjects. *J Clin Pharmacol* 56 (2003) 184 – 87.
14. Guidelines on registration requirements to establish interchangeability”, *WHO Technical Report Series, Nº 863, 1996 (WHO-96)*, Code of Federal Regulations. Título 21, part 320. “Bioavailability and bioequivalence Requirements” Washington, 1998.

15. SAAVEDRA, I.; "Conceptos de farmacodinamia y farmacocinética en la perspectiva clínica". Rosselot, E. & Biagini, L. (eds.) Farmacología Clínica en Medicina Interna. Series Clínicas Sociedad Médica de Santiago, Editorial Mediterráneo, Vol. VII (1): 15 – 20.
16. Guidance for Industry. "BA and BE Studies for Orally Administered Drug Products- General Considerations" Draft Guidance, US. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 1999.
17. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos, hecha por la Asociación Médica Mundial en la Asamblea del Helsinki, Finlandia, en 1964. En Ética Médica, normas y documentos. Colegio Médico de Chile. Graphos Comunicaciones Ltda. 1986; 91- 95.
18. DUSCI L.J, HACKETT L.P, FELLOWS LM et al. "Determination of Olanzapine in plasma by high performance liquid chromatography using ultraviolet absorbance detection Journal of Chromatography B, 773 (2002) 191 – 197.
19. RITSCHER, WA. "AUC-RPP Basic computer program for compartment model independent pharmacokinetic analysis". Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 1986; 8: 633 – 640.
20. Code of Federal Regulations. Título 21, part. 320. "Bioavailability and bioequivalence Requirements" Washington, 1998.
21. Guidance for Industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 2001.
22. SCHURMAN, DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power Approach for assessing the bioequivalence of average bioavailability J. Pharmacokinetics Biopharm, 1987; 15: 657 – 80.
23. RANI S. AND PARGAL A. Bioequivalence: An overview of statistical concepts. Indian J Pharmacol, 2004. Vol 36, Issue 4, 209-216

Tablas anexas.

	A		B		A		B		A		B		A		B	
	ABC ₀₋₂₄	Ln	ABC ₀₋₂₄	Ln	ABC _{0-∞}	Ln	ABC _{0-∞}	Ln	T _{max}	Ln	T _{max}	Ln	C _{max}	Ln	C _{max}	Ln
V 1	119,1	4,77	128,8	4,85	117,9	4,76	193,7	5,26	4	1,38	3	1,09	12,2	2,50	11,2	2,41
V 2	120,6	4,79	108,3	4,68	228,1	5,43	239,8	5,47	3	1,09	3	1,09	10,2	2,32	7,7	2,04
V 3	197,8	5,28	177,5	5,17	291,7	5,67	304,43	5,71	3	1,09	3	1,09	18,3	2,90	12,2	2,50
V 4	134,4	4,90	224,5	5,41	226	5,42	388,4	5,96	3	1,09	4	1,38	11,8	2,46	15	2,70
V 5	106,5	4,66	101,4	4,61	172,9	5,15	134,6	4,90	2	0,69	3	1,09	9,8	2,28	9,3	2,23
V 6	124,4	4,82	126,5	4,84	190,1	5,24	224,6	5,41	3	1,09	3	1,09	10,8	2,37	10,7	2,37
V 7	153,9	5,03	168,5	5,12	317,3	5,75	338,5	5,82	3	1,09	3	1,09	12,4	2,51	14,3	2,66
V 8	59	4,07	88,5	4,48	102	4,62	161,8	5,08	3	1,09	3	1,09	6,2	1,82	7,7	2,04
V 9	156,5	5,05	96,1	4,56	216,4	5,37	132,3	4,88	3	1,09	3	1,09	13,7	2,61	11,3	2,42
V 10	124,4	4,82	114	4,73	227	5,42	255,8	5,54	3	1,09	3	1,09	9,3	2,23	7,8	2,05
V 11	102,2	4,62	98,6	4,59	152,9	5,02	140,4	4,94	4	1,38	4	1,38	8,2	2,10	7,8	2,05
V 12	104,8	4,65	91	4,51	180	5,19	134,4	4,90	5	1,60	3	1,09	8,6	2,15	9,5	2,25
V 13	190,9	5,25	179,8	5,19	312,1	5,74	246,4	5,50	3	1,09	4	1,38	13,5	2,60	16,4	2,79
V 15	160,2	5,07	161,1	5,08	263	5,57	270,4	5,59	3	1,09	3	1,09	11,8	2,46	13,1	2,57
V 16	188,1	5,23	169,5	5,13	379,9	5,93	527,6	6,26	3	1,09	3	1,09	12,4	2,51	9,9	2,29
V 17	157,4	5,05	148,8	5,00	271	5,60	426,4	6,05	5	1,60	5	1,60	11,8	2,46	11,5	2,44
V 19	133,4	4,89	122	4,80	233,7	5,45	211,3	5,35	3	1,09	2	0,69	6,9	1,93	9,8	2,28
V 20	151	5,01	179,9	5,19	236,7	5,46	246,4	5,50	4	1,38	4	1,38	15,2	2,72	14,8	2,69
V 22	150,4	5,01	148,2	4,99	192,7	5,26	186	5,22	2	0,69	3	1,09	12,2	2,50	11,3	2,42
V 23	193,3	5,26	199,6	5,29	298,5	5,69	343,7	5,83	2	0,69	3	1,09	12,8	2,54	14,8	2,69
V 24	172,5	5,15	163,2	5,09	275	5,61	243	5,49	5	1,60	7	1,94	11,7	2,45	11,6	2,45
X	142,9	4,92	142,6	4,92	232,6	5,40	254,75	5,46	3,2	1,15	3,4	1,19	11,41	2,40	11,3	2,40
SD	35,4	0,28	39,0	0,27	68,5	0,32	104,1	0,39	0,90	0,27	1,02	0,25	2,75	0,25	2,64	0,23

TABLA 3. Parámetros farmacocinéticos promedios: C_{max}, t_{max}, ABC₀₋₂₄ y ABC_{0-∞} obtenidos después de la administración a cada voluntario de 10 mg de Olanzapina con ambos productos farmacéuticos.

Producto A	Promedio	SD
Intercepto	10,7	3,46
Lamda z (1/h)	0,046	0,0093
t ½ (h)	15,47	3,23
Ka (1/h)	2,4	1,00
T abs(h)	2,2	0,81
MRT (h)	24,4	4,59
C1 tot/f (mL/min)	0,79	0,30
C1 tot/f (mL/min/Kg)	0,010	0,004
Vd Beta/f (mL)	1040,7	383,8
Vd Beta/f (L/Kg)	0,014	0,0054
Producto B	Promedio	SD
Intercepto	10,5	3,48
Lamda z (1/h)	0,044	0,0143
t ½ (h)	17,85	8,51
Ka (1/h)	2,2	0,65
T abs(h)	2,2	0,60
MRT (h)	27,6	11,93
C1 tot/f (mL/min)	0,76	0,27
C1 tot/f (mL/min/Kg)	0,013	0,015
Vd Beta/f (mL)	1061,5	286,9
Vd Beta/f (L/Kg)	0,013	0,0056



TABLA 4. Otros parámetros farmacocinéticos promedios obtenidos después de la administración a cada voluntario de 10 mg de Olanzapina con ambos productos farmacéuticos. T1/2: tiempo de vida media, Ka constante de absorción, tabs: tiempo de absorción, MRT: tiempo medio de residencia, Cl: depuración o clearance, Vd: volumen de distribución.

Parámetros		N	Promedio	SD	Diferencia promedios A-B	IC 90 %		
						Inferior	Superior	p
ABC ₀₋₂₄	A	21	4,92	0,28	0,033	-0,14	-0,14	0,969
	B	21	4,91	0,27		0,14	0,14	
ABC _{0-∞}	A	21	5,39	0,32	-0,0624	-0,24	-0,24	0,578
	B	21	5,46	0,39		0,12	0,12	
t _{max}	A	21	1,14	0,26	-0,0438	-0,17	-0,17	0,588
	B	21	1,19	0,25		0,09	0,09	
C _{max}	A	21	2,40	0,25	0,0038	-0,12	-0,12	0,960
	B	21	2,39	0,23		0,13	0,13	

TABLA 5. Test de Student de los resultados de los parámetros farmacocinéticos promedios y sus desviaciones estándar, expresados como logaritmo natural, obtenidos con ambas formulaciones administradas a 21 voluntarios sanos. SD: Desviación Estándar. De acuerdo al valor p no se observan diferencias estadísticamente significativas entre A y B, p>0,05, al 90% de confianza.