

EQUIVALENCIA FARMACOCINÉTICA-FARMACODINAMICA ENTRE DOS FORMULACIONES ORALES DE FUROSEMIDA

A.R. Gascón^{1,2}, A. Cuadrado^{2,3}, M. A. Solinís^{1,2}, R. M. Hernández^{1,2}, A. M. Castilla², E. Ramírez², A. de la Maza⁴, C. Yáñez⁴, A. López de Ocáriz⁴, J. L. Pedraz^{1,2}

¹Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco, Vitoria. ²Unidad de Ensayos Clínicos, Hospital de Txagorritxu, Vitoria. ³Unidad de Desarrollo Farmacéutico, Vitoria. ⁴Laboratorios CINFA S.A., Huarte-Pamplona

Introducción

El objetivo del presente estudio es la comparación de la biodisponibilidad relativa y el efecto diurético de dos formulaciones orales de 40 mg de furosemida (Furosemida CINFA S.A. como formulación test y Seguril® como formulación de referencia). También se incluye la equivalencia "in vitro" entre las dos formulaciones. Este estudio se ha realizado de acuerdo a la normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio (Directiva 88/320/EEC de 27 enero 2000; Certificado N°. BPL/ 02.04/001 MSC).

Materiales y Métodos

Equivalencia "in vitro": Se utilizaron tres lotes diferentes de cada formulación (N7, N9 y N13 de la formulación de referencia y P1, P2 y P3 de la formulación test). El ensayo de disolución se realizó utilizando el equipo nº 2 de la Farmacopea Americana (USP 24) con 12 replicados. El medio de disolución fue 900 mL de tampón fosfato pH 5,6 a 37±0,5 °C. La velocidad de agitación se mantuvo a 50 r.p.m. La cuantificación de furosemida en las muestras se realizó mediante espectroscopía UV a 276 nm.

Individuos: Se incluyeron 24 voluntarios sanos (11 hombres, 13 mujeres) de entre 20 y 26 años (22,3±1,6 años), altura entre 154 y 181 cm (169 ± 7 cm), peso entre 45,0 y 82,2 kg (65,5±9,0 kg) y con un índice de masa corporal entre 19,0 y 26,2 (22,8 ± 1,9). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del

Hospital de Txagorritxu y por la Agencia Española del Medicamento.

Diseño: El estudio se llevó a cabo de acuerdo a un diseño randomizado 2x2. Todos los participantes recibieron la formulación test (A) y la de referencia (B). Los individuos recibieron las formulaciones según las secuencias AB o BA de forma aleatoria. Se dejó un periodo de lavado de una semana. Se administró la medicación a las 8:30 h de la mañana junto con 200 mL de agua y se extrajeron muestras de sangre a los tiempos: basal, 20 min, 40 min, 1 h, 1 h 20 min, 1 h 40 min, 2 h, 2 h 30 min, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 10 h y 12 h. Las concentraciones de furosemida se determinaron por HPLC, para lo cual se validó el método analítico de acuerdo a las directrices de la FDA. También se recogieron muestras de orina en las que se determinaron los niveles de cloruro, sodio y potasio. También se registró la presión sanguínea y el gasto cardíaco.

Análisis farmacocinético y estadístico: Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante un análisis no compartimental utilizando el programa WinNonlin. Los valores de C_{max} y t_{max} se obtuvieron directamente de los datos experimentales. El establecimiento de la bioequivalencia se hizo en base a la comparación del $AUC_{0-\infty}$, C_{max} y $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y mediante el cálculo de los intervalos de confianza al 90% con el programa SPSS y Bioeqv 37. El análisis de t_{max} se llevó a cabo mediante el test de Tukey.

También se comparó el efecto diurético (producción de orina y eliminación de cloruro, sodio y potasio) mediante el análisis de la varianza.

Resultados y Discusión

En la figura 1 se recoge el perfil de disolución de las formulaciones test y referencia de furosemida. Todas las formulaciones cumplieron las especificaciones de la Farmacopea Británica (no menos del 75% de furosemida debe disolverse en 45 minutos). Concretamente, se obtuvo un 96,10% con la formulación de referencia y un 96,33% con la formulación test. Los factores de similitud y de diferencia se recogen en la tabla 1.

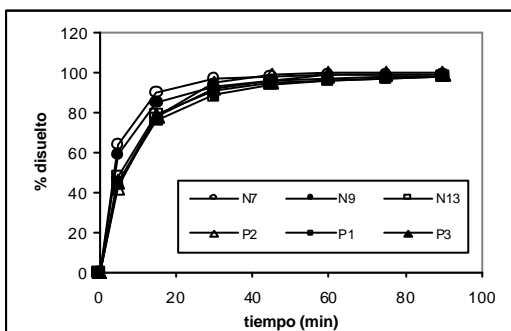


Figura 1. Perfiles de disolución medios de los tres lotes de cada una de las formulaciones de furosemida.

Tabla 1. Factor de similitud (f_2) y factor de diferencia (f_1) entre las dos formulaciones de furosemida

Factor	Valor	Criterio de aceptación
f_1	3,00	0-15
f_2	63,91	50-100

En la figura 2 se recogen los perfiles de niveles plasmáticos tras la administración de las dos formulaciones de furosemida (lote P3 de la formulación test y N13 de la formulación de referencia) a los 24 voluntarios.

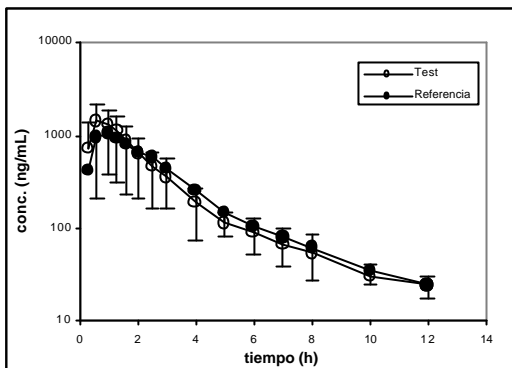


Figura 2. Niveles plasmáticos medios de furosemida tras la administración de cada una de las dos formulaciones.

En las tablas 2 y 3 se recogen los parámetros farmacocinéticos de furosemida obtenidos tras la administración de las dos formulaciones, así como los intervalos de confianza al 90%, que determinan la bioequivalencia.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de furosemida obtenidos con las dos formulaciones.

	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	$t_{1/2}$ (h ⁻¹)	$AUC_{0-\infty}$ (ng h/ml)	$C_{max}/AUC_{0-\infty}$ (h ⁻¹)
FORMULACION DE REFERENCIA					
Media geométrica	1,09	1.315,34	3,10	3.,014,77	0,44
Mediana	1,00	1.374,17	3,11	2,990,30	0,46
Media	1,31	1.458,30	3,23	3,190,73	0,45
SD	0,90	632,47	0,99	1.114,85	0,11
CV (%)	68,70	43,37	30,65	34,94	24,44
Mínimo	0,60	474,63	1,77	1.626,35	0,25
Máximo	4,00	2.668,52	5,69	5.809,11	0,65
FORMULACION TEST					
Media geométrica	0,78	1.473,59	2,97	3.188,14	0,46
Mediana	0,60	1.487,28	3,07	3.291,11	0,45
Media	0,84	1.584,72	3,11	3.332,83	0,47
SD	0,35	654,14	0,94	1.019,68	0,10
CV (%)	41,66	41,28	30,22	30,59	21,28
Mínimo	0,30	770,18	1,45	1.759,74	0,31
Máximo	1,60	3.582,52	5,18	5.601,78	0,71

Tabla 3. Intervalos de confianza al 90% de los diferentes parámetros farmacocinéticos

PARAMETRO	TEST/REFERENCIA	
	MEDIA (MEDIANA) RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA 90%
A) Análisis paramétrico		
lnAUC _{0-∞} (ng h/ml)	1,06	0,94-1,19
lnC _{max} (ng/ml)	1,12	0,96-1,31
ln(C _{max} /AUC _{0-∞}) (h ⁻¹)	1,06	0,97-1,16
B) Análisis no paramétrico (test de Tukey)		
t _{max} (h) *	0,74	0,55-1,00

La figura 3 recoge el volumen de orina y la excreción urinaria de sodio, potasio y cloruro obtenidos tras la administración de las dos formulaciones de furosemida.

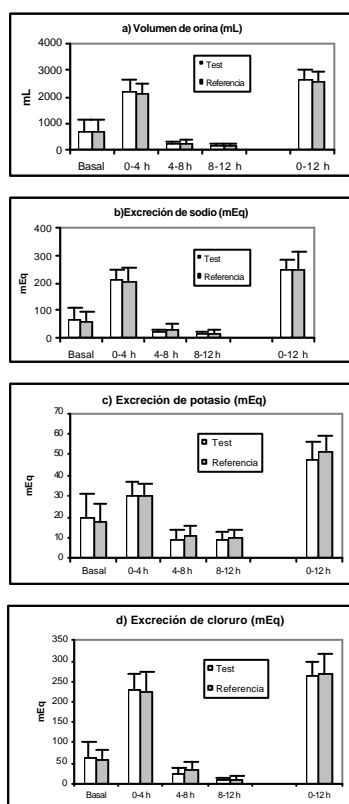


Figura 3. Volumen (a) de orina y excreción de sodio (b), potasio (c) y cloruro (d) tras la administración de las dos formulaciones de furosemida.

En la figura 4 se recoge el efecto sobre la presión sanguínea y el gasto cardíaco de las dos formulaciones de furosemida.

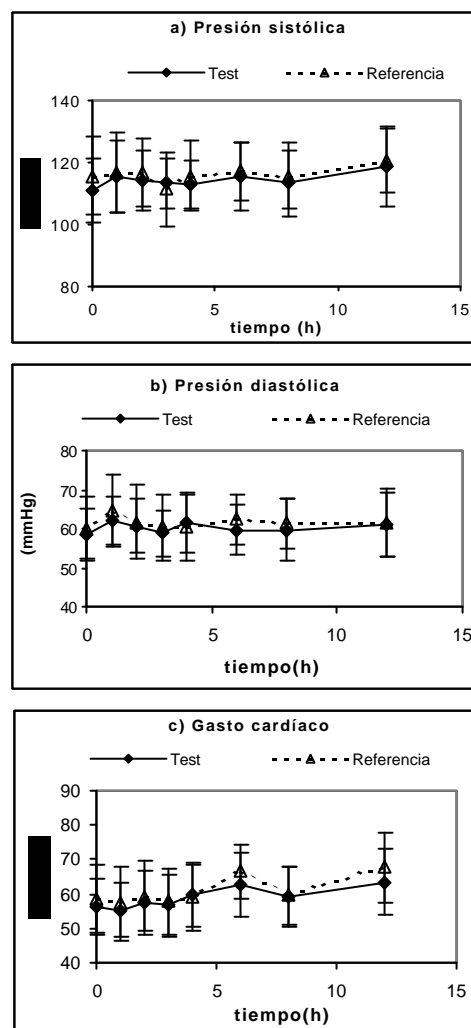


Figura 4. Cambios en la presión sistólica, diastólica y en el gasto cardíaco tras la administración de las dos formulaciones de furosemida.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio, basados en el ensayo de disolución "in vitro", en la velocidad y extensión de la absorción y en los parámetros farmacodinámicos, demuestran que las dos formulaciones estudiadas son bioequivalentes.

Bibliografía

1. Ogata H, Zugarni S, Ejima A, Kawatsu Y Bioavailability of two preparations of furosemide and their pharmacological activity in normal volunteers. Eur J Clin Pharmacol 24: 791, (1983)
2. United States Pharmacopeia 24, National Formulary 19 The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville MD, (2000)
3. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Human Medicines Evaluation Unit (CPMP/EWP/QWP/1401/98), (2001).
4. Steinijans VW, Sauter R, Hauschke D, Diletti E, Schall R, Luus HG, Elze M, Blume H, Hoffmann C, Franke G Reference tables for the intrasubject coefficient of variation in bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther 33: 427, (1995)
5. FDA (Food and Drug Administration): Guidance for industry: bioanalytical methods validation for human studies Center for Drug Evaluation and Research, (1998).
6. Wijnand HP On the assessment of bioequivalence in a two-period crossover design. Comput Methods Programs Biomed 37: 151, (1992)

Autor de contacto:

Jose Luis Pedraz Muñoz
knprogaa@vc.ehu.es, knppemuj@vc.ehu.es
Universidad del País Vasco
Paseo de la Universidad nº 7
Vitoria
Telf.: 945-01391
Fax: 945-013040