Bioequivalencia de una dosis de Levofloxacina

de Laboratorios LETI (LL) comprimidos de 500 mg frente a Levofloxacina de Laboratorios SANOFI AVENTIS: Tavanic® (LSA) tabletas de 500 mg, administrados en dosis única en voluntarios sanos

[1]Quintero Miguel; [2]Quintero Alberto; [3]González Y. María; [2]Villamizar José; [2]Odreman Imeria; [2]Milano Balentina; [2]Hurtado Aisha; [2]Caldera Aura; [4]Méndez Gisela; [4]Valero Zuleima; [5]Goncalves Teresa; [4]Angarita Ana.

[1]Centro Médico San Antonio, San Antonio de Los Altos, Edo. Miranda, Venezuela
[2]Instituto Venezolano de Investigaciones Cientificas (IVIC), Altos de Pipe, Edo. Miranda, Venezuela
[3]Laboratorios LETI, SAV, Guarenas, Edo. Miranda, Venezuela
[4]Instituto de Oncología y Hematología, Universidad Central de Venezuela (UCV), Caracas, Venezuela.
[5]Hospital JM de los Ríos, Caracas, Venezuela

Recibido: 20/02/2011 Aceptado: 30/03/2011

Resumen

Objetivo: Evaluar la Bioequivalencia en 12 voluntarios sanos de la Levofloxacina de Laboratorios LETI (LL) comprimidos de 500 mg en dosis única, producto test, con la del producto de referencia: Levofloxacina de Laboratorios SANOFI AVENTIS, Tavanic® (LSA) tabletas de 500 mg.

Métodos: El grupo test recibió un comprimido de Levofloxacina de Laboratorios LETI (LL) de 500 mg, y el grupo de referencia recibió una tableta de Levofloxacina de Laboratorios SANOFI AVENTIS: Tavanic® (LSA) de 500 mg. Terminada esta primera fase de tratamiento, los voluntarios no recibieron medicación por 6 días consecutivos (período de lavado). Luego se procedió al cruce de los tratamientos, los voluntarios del grupo test recibieron la medicación del grupo referencia y viceversa. La extracción de sangre venosa se realizó a la hora 0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 6, 8, 14, 18 y 24 horas. Se determinaron los niveles plasmáticos de Levofloxacina de las muestras plasmáticas procedentes del estudio clínico, mediante el método cromatográfico por HPLC desarrollado y validado.

Resultados: Se obtuvo una Cmax de 1253.40+/-562.58 μg/mL para LL vs. 1317.42+/-439.64 μg/mL para LSA, el AUC_{0-24} fue de 9188.43+/-2406.64 μg/mL/h vs 8780.22+/-2305.99 μg/mL/h; y para el $AUC_{0-\infty}$ el resultado fue de 9933.17+/-2488.52 μg/mL/h vs. 9433.47+/-2399.71 μg/mL/h respectivamente. Las medias y sus intervalos de confianza para la Cmax y el AUC_{0-24} y $AUC_{0-\infty}$ se mantuvieron en los rangos aceptados para la demostración de bioequivalencia.

Conclusiones: Ambos productos son bioequivalentes y por lo tanto intercambiables.

Palabras claves: Levofloxacina, bioequivalencia, farmacocinética

Summary

Objective: To evaluated the bioequivalence in 12 healthy volunteers of the LETI Laboratories Levofloxacin (LL) tablets 500 mg single dose, test product with the product Reference: SANOFI AVENTIS Laboratories Levofloxacin, Tavanic® (LSA) 500 mg tablets.

Methods: The test group received one tablet of levofloxacin LETI Laboratories (LL) of 500 mg, and the control group received a tablet Levofloxacin SANOFI AVENTIS Laboratories: Tavanic® (LSA) of 500 mg. After this first treatment phase, volunteers received no medication for 6 consecutive days (washout period). Then he proceeded to the crossing of the treatments, the volunteers of the group test group received the medication reference and viceversa. The venous blood collection was performed at time 0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 6, 8, 14, 18 and 24 hours. We determined plasma levels of levofloxacin in plasma samples from the clinical study, using HPLC chromatographic method developed and validated.

Results: Cmax of 1253.40 + / -562.58 μg/mL for the LL vs. 1317.42 + / -439.64 μg/mL for LSA, the AUC_{0-24} was 9188.43 + / -2406.64 μg/mL/h vs. 8780.22 + / -2305.99 μg/mL/h, and the $AUC_{0-\infty}$ the result was 9933.17 + / -2488.52 μg/mL/h vs. 9433.47 + / -2399.71 μg/mL/h, respectively. The mean and confidence intervals for Cmax and AUC_{0-24} and $AUC_{0-\infty}$ were maintained in the range accepted for the demonstration of bioequivalence.

Conclusions: Both products are bioequivalent and therefore interchangeable.

Keywords: Levofloxacin, bioequivalence, pharmacokinetics.

Introducción

La Levofloxacina es un antimicrobiano perteneciente al grupo de los quinolonas. Es soluble en ácido acético glacial y cloroformo y un poco soluble en agua.

Se consideran gérmenes susceptibles a 2 mg/L (zona de inhibición 17 mm) gérmenes con sensibilidad intermedia a 4 mg/L (zona de inhibición 14 -16 cm) y resistente a 8 mg/L (zona de inhibición de 13 mm).

CI $M_{90\ mg/L}$	
Streptococcus pneumoniae	1.560 (0.78 – 12.5)
Spyogenes	1.56 (0.39 – 3.13)

S aureus (MSSA)	0.39 (0.1 – 0.70)
S aureus (MRSA)	3.43 (0.2 – 12.5)
S epidermidis	1.56 (0.78- 6.25)

En comparación con el racémico (la ofloxacina), muestra una semivida plasmática más larga, lo que permite una sola administración al día, siendo además unas dos veces más potente frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos, incluyendo al bacilo tuberculoso. Las Pseudomonas aeruginosas y los enterococcus faecalis son sólo moderadamente susceptibles, mientras que la Serratia marcescens es resistente[1,2].

La Levofloxacina inhibe la topoisomerasa IV y la DNA girasa bacterianas. Estas topoisomerasas alteran el DNA introduciendo pliegues superhelicoidales en el DNA de doble cadena, facilitando el desenrollado de las cadenas. La DNA girasa tiene dos subunidades codificadas por el gen gyrA, y actúan rompiendo las cadenas del cromosoma bacteriano y luego pegándolas una vez que se ha formado la superhélice, impidiendo la replicación y la transcripción del DNA bacteriano. Las células humanas y de los mamíferos contienen una topoisomerasa que actúa de una forma parecida a la DNA girasa bacteriana, pero esta enzima no es afectada por las concentraciones bactericidas de las quinolonas.

Muestra un efecto post antibiótico; después de una exposición a este antibiótico, los gérmenes no pueden reiniciar su crecimiento durante unas 4 horas, aunque los niveles del antibiótico sean indetectables[1,2].

Ha demostrado ser activa “in vitro” y clínicamente efectiva en una serie de infecciones producidas por muchos gérmenes entre los que se encuentran Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas resistentes a la penicilina), Streptococcus pyogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus sp, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis y Pseudomona aeruginosa.

Es un antibiótico concentración-dependiente para los cuales se consideran efectivos si la AUC/CIM_{90} es superior a 250 en infecciones graves en pacientes inmunocompetentes[1,2].

La Levofloxacina puede administrarse por vía oral. Después de su administración se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad del 99%. La absorción no es afectada por los alimentos, aunque las concentraciones máximas se retrasan una hora.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 2 horas después de una dosis oral, el estado de equilibrio se alcanza a las 48 horas y las concentraciones plasmáticas medias oscilan entre un máximo de 5,7 μg/ml y un mínimo de 0,5 μg/ml, concentraciones superiores a las mínimas concentraciones inhibitorias de los gérmenes sensibles.

La Levofloxacina se une entre 24-38% a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina y se distribuye ampliamente por todo el organismo. En los pulmones las concentraciones son aproximadamente 2-5 veces más altas que las concentraciones plasmáticas. Se metaboliza muy poco, siendo eliminada en su mayoría sin alterar en la orina (87% de la dosis).

El aclaramiento renal tiene lugar mediante una secreción tubular activa. La administración concomitante de probenecid ocasiona una reducción del 35% del aclaramiento renal de la Levofloxacina, lo que sugiere que la secreción tiene lugar en los túbulos proximales.

Tiene un volumen de distribución de 105 (85-125) litros, una constante de absorción Ka de 20.1 (1.8-2.6) h^{-1} y una constante de eliminación Ke de 0.101(0.09-0.12) h^{-1}.

La semivida de eliminación de la Levofloxacina es de 6 a 8 horas y aumenta en los pacientes con disfunción renal, no se han observado diferencias significativas en las farmacocinéticas de la Levofloxacina en pacientes jóvenes o de edades entre 66 y 80 años. La semivida de eliminación después de una dosis de 500 mg por vía oral fue de 6 horas en los primeros y de 7.6 horas en los segundos, atribuyéndose el pequeño aumento observado en los pacientes mayores a la variación de la función renal. Por lo tanto, no son necesarios reajustes de las dosis en función de la edad[3,4,5,6,7].

La Levofloxacina está indicada en el tratamiento de infecciones ligeras, moderadas y graves en adultos (> 18 años) producidas por cepas susceptibles causales de: Sinusitis maxilar aguda, bronquitis aguda o crónica, neumonía, infecciones de la piel y de los tejidos blandos incluyendo abscesos, celulitis, furúnculos, impétigo, piodermitis, heridas infectadas, infecciones urinarias, etc.[8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21].

Las dosis usuales son de 500 mg por vía oral cada 24 horas durante un total de 7 a 14 días según la gravedad y características de la infección.

La incidencia total de efectos adversos observados durante los estudios clínicos controlados con la Levofloxacina asciende al 6,2%. Los más frecuentes son náusea/vómitos (8.7%), diarrea (5.4%), cefaleas (5.4%) y constipación (3,1%). Otros efectos adversos observados en menos del 1% de los pacientes han sido insomnio (2,9%), mareos (2,5%), dolor abdominal (2%), dispepsia (2%), rash maculopapular (1,7%), vaginitis (1,8%), flatulencia (1,6%) y dolor abdominal (1,4%). En un 3,7%, el tratamiento con Levofloxacina tuvo que ser abandonado debido a reacciones adversas.

Las quinolonas pueden aumentar la presión intracraneal y estimular el sistema nervioso central, se han descrito casos de hipersensibilidad y casos de ruptura de tendones en pacientes tratados con quinolonas (tendón de Aquiles, tendones de las manos y articulaciones del hombro que han sido unilaterales o bilaterales).

Raras veces se ha observado fototoxicidad en el caso de la Levofloxacina, pero esta reacción adversa es relativamente frecuente con las fluoroquinolonas. Los pacientes deberán evitar una exposición excesiva a la luz solar.

Algunas anormalidades de laboratorio observadas después de un tratamiento con Levofloxacina incluyen eosinofilia y leucopenia.

Objetivo del estudio

Comprobar la Bioequivalencia, es decir que la velocidad de absorción y la cantidad absorbida de ambos productos son similares de manera de garantizar su intercambiabilidad, la Levofloxacina de Laboratorios LETI (LL) comprimidos de 500 mg en dosis única, producto test, frente a Levofloxacina de Laboratorios SANOFI AVENTIS, Tavanic® (LSA) tabletas de 500 mg, producto de referencia, en la misma población de voluntarios sanos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio cruzado, ciego para el médico, el paciente y el analista, comparativo, al azar, distribuido por el cuadrado latino (2x2), en 12 voluntarios sanos en edades comprendidas entre 18 y 45 años, los cuales fueron suficientemente informados sobre el protocolo de estudio y firmaron su consentimiento. Se evaluaron los voluntarios mediante: Historia clínica, examen físico, perfil de laboratorio (sangre, orina y heces), inmunología para hepatitis B y C, HIV, EKG y Rx. de tórax.

El protocolo fue aprobado por un Comité de Ética institucional y las Autoridades Sanitarias de Venezuela. El grupo test recibió un comprimido de Levofloxacina de Laboratorios LETI (LL) de 500 mg, y el grupo de referencia recibió una tableta de Levofloxacina de Laboratorios SANOFI AVENTIS: Tavanic® (LSA) de 500 mg.

Terminada esta primera fase de tratamiento, los voluntarios no recibieron medicación por 6 días consecutivos (período de lavado). Luego se procedió al cruce de los tratamientos de acuerdo a una tabla de distribución al azar, los voluntarios del grupo test recibieron la medicación del grupo referencia y viceversa.

La extracción de sangre venosa se realizó a la hora 0, luego se administró la dosis de Levofloxacina de 500 mg. en ayunas (no menor a 10 horas) con un vaso de agua (240 cc) y se continuaron las extracciones de sangre venosa a las 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 6, 8, 14, 18 y 24 horas.

A los 15 días de concluido el estudio se realizó examen físico y una rutina de laboratorio (Control post- estudio).

Cálculos estadísticos

Los parámetros Cmax, Tmax y $AUC_{0\ a\ 24}$, se calcularon mediante el programa Excel:

El $AUC_{o-\infty}$ (μg.h/ml) se calculó según USP 24 como:

- El $AUC_{o-\infty}$ (μg.h/ml) = $AUC_{0\ a\ 24}$ (μg.h/ml) + Cpúlt/ß

Donde Cpúlt es la última Concentración Plasmática determinada en este estudio, y ß es la pendiente de la curva de eliminación.

Se obtuvo la estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, error estándar del promedio aritmético y límites de confianza del promedio aritmético), de todos los datos obtenidos a partir de planillas de cálculo Excel.

Para las comparaciones estadísticas de los parámetros de biodisponibilidad, Cmax y AUC se realizó previo a todo cálculo, una transformación logarítmica (LN) de cada dato farmacocinético individual. El nivel de significancia aceptado para el error tipo I en las comparaciones fue del 5%.

La biodisponibilidad comparativa entre los productos de Levofloxacina ensayadas en el presente estudio fueron evaluadas de la siguiente manera:

- Establecer el intervalo de confianza al 90% de AUC test / AUC referencia.
- Establecer el intervalo de confianza al 90% de Cmax test / Cmax referencia.

Se consideraron bioequivalentes con relación al AUC y Cmax, de la media y sus intervalos de confianza al 90%, si la relación entre ambos productos de los datos transformados estuvo dentro del rango 80-125%.

Método analítico

La validación del método se realizó en el IVIC (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas) Laboratorio de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, Estudio Interno Nº CD01/7995FCPI y de acuerdo con las normas ICH CPMP/ICH/381/95[1], CPMP/ICH/281/95[2] y la normativa de la FDA "Bioanalytical Methods Validation"[3]. Se evaluó la especificidad, la exactitud y la precisión (intra e inter-ensayo) y la recuperación del método desarrollado. Los requisitos en cuanto a la exactitud y la precisión se adecuaron a aquellos descritos en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas[4] y en la normativa de la FDA "Bionalytical Methods Validation".

La validación del método se realizó en tres días:
La linealidad fue evaluada utilizando de 5 (mínimo) a 8 concentraciones del fármaco (muestras fortificadas). Además de la linealidad, se evaluó la especificidad, la recuperación, la exactitud y la precisión dentro del día.

LOQ[5] (límite de cuantificación): 5 repeticiones
Concentraciones medias: 5 repeticiones
Concentraciones altas: 5 repeticiones.

Los resultados obtenidos durante los tres días se utilizaron para evaluar la repetibilidad intermedia (inter.-day). Los resultados incluyen la exactitud y la precisión del método. La especificidad del método analítico se evaluó mediante el análisis de muestras no fortificadas (blancos).

Se evaluó la estabilidad del patrón y del patrón interno, estabilidad post procesamiento y estabilidad larga duración.

1 Validation of Analytical Methods: definitions and Terminology (ICH topic Q2A, CPMP/ICH/381/95).

2 Validation of Analytical Procedures: Methodology (ICH topic Q2B, CPMP/ICH/281/95).

3 Guidance for Industry. Bioanalytical Methods Validation (2001). U.S. Department of Health and human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001.

4 Anexo del Diario Oficial de las Comunidades Europeas Nº. L 223/20 (11/08/1987).

5 El límite de cuantificación es la concentración mínima que presenta un coeficiente de variación y un error relativo medio inferior a un 20%.

Se evaluó la estabilidad del producto en plasma de la siguiente manera:

1. Tres ciclos de congelación y descongelación.
2. Estabilidad a temperatura ambiente durante 24 horas.
3. Congelación a –20ºC±5ºC durante un mes, 3 concentraciones del fármaco por triplicado.

Se determinaron los niveles plasmáticos de Levofloxacina de muestras plasmáticas procedentes del estudio clínico, mediante el método cromatográfico por HPLC desarrollado y validado según las especificaciones, empleándose para el procesamiento de las muestras la extracción tipo líquida-líquida.

Equipos: Balanza Analítica Explorer Pro, Vortex, Centrífuga Hermle Z300K, Labnet Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución Waters 2895 Separation Module Alliance, Detector de Luz UV Waters 2487 Dual lambda absorbance. Software Empower Pro 2 Waters, Baño de María Termo Precisión Electro Corporation, Campanas de extracción NUAIRE CLAI type A2, Equipo de filtrado Waters, REVCO -70 °C. Equipo para secado de muestras sin Nitrógeno Buchi.

Materiales y reactivos: Acido Cítrico Monohidratado (Riedel – de Häen), Acetonitrilo (Burdick & Jackson), Acetato de amonio (J. T. Baker), Agua para HPLC calidad MilliQ (Millipore), Metanol (Riedel-de Häen), Tubos PYREX de 10 ml con o sin tapa de rosca.

Preparación de patrones: Se preparó una solución de trabajo de Levofloxacina de 10000 µg/mL en fase móvil (0,05 M Acido Cítrico Monohidratado: 1M Acetato de Amonio: cetonitrilo), para luego realizar las diluciones correspondientes. Se preparó una solución de trabajo del estándar interno de Lomefloxacina de 1000 µg/mL disuelta en fase móvil, para luego realizar las diluciones correspondientes.

Procesamiento de las muestras: 210 ul de plasma se colocaron en un tubo PYREX de 10 ml junto con 20 ul del estándar interno (EI) y 2 ml de Metanol y se realizó un vortex por 3 minutos. Luego se centrifugaron a 4000 rpm por 10 minutos. A partir de aquí la fase orgánica es separada de la acuosa y se filtra, para transferirse a un tubo limpio y secar la muestra en un equipo Buchi, especial para secado sin nitrógeno. Después de ello es resuspendido en 1ml de fase móvil.

Límite de determinación: 0.2 µg/mL
Límite de detección en plasma: 0.05 µg/mL

La identidad, concentración y calidad del lote de la sustancia de referencia son de calidad Pharmacopea Europea.

Resultados

Tabla Nº 1: Descripción de los voluntarios (media/SD)

Sexo	Edad	Peso Kg	Talla m	IMC	PAS mmHg	PAD mmHg
Femeninos 5	26,67	67,83	1,75	22,23	96,67	45,67
Masculinos 7	4,78	7,45	0,09	1,91	10,44	21,38

Tabla Nº 2: Medias y desviación estándar

	Cmax	Tmax	AUC0-t	AUC0-∞	β	T1/2 β	% Recup
Test	1253.40	1.5	9188.43	9933.17	0.1	7.0	92.30
SD	562.58	0.8	2406.64	2488.52	0.02	1.92	3.79
Ref	1317.42	1.4	8780.22	9433.47	0.10	7.41	92.85
SD	439.64	0.73	2305.99	2399.71	0.03	3.30	3.15

Tabla N° 3: Variables farmacocinéticas por voluntarios

		Vol. 01	Vol. 02	Vol. 03	Vol. 04	Vol. 05	Vol. 06
Cmax	Test	1271,02	923,45	969,48	1591,84	1147,39	838,33
	Ref.	2293,12	1048,29	1150,56	1743,38	1339,00	1249,48
Tmax	Test	1,50	3,00	0,75	1,00	2,00	1,50
	Ref.	0,75	3,00	1,00	1,50	0,75	0,75
AUC_{0-t}	Test	11582,82	8191,97	6207,42	10963,69	10312,97	6546,73
	Ref.	12635,32	9846,45	6074,49	9420,18	9107,22	8095,83
AUC_{0-inf}	Test	12736,53	8894,59	6694,66	11538,07	10908,86	6979,92
	Ref.	13770,12	10446,63	7225,37	9827,34	9579,18	8533,33
β (Ke)	Test	0,07	0,09	0,10	0,11	0,12	0,11
	Ref.	0,08	0,12	0,04	0,13	0,12	0,13
$t_{(1/2)}$	Test	9,90	7,70	6,93	6,30	5,78	6,30
	Ref.	8,66	5,78	17,33	5,33	5,78	5,33
% Recup	Test	90,94	92,10	92,72	95,02	94,54	93,79
	Ref.	91,76	94,25	84,07	95,86	95,07	94,87
		Vol. 07	Vol. 08	Vol. 09	Vol. 10	Vol. 11	Vol. 12
Cmax	Test	1299,20	1064,81	2915,58	1069,91	1021,26	928,48
	Ref.	1317,25	746,70	1840,50	1096,25	1109,76	874,72
Tmax	Test	0,75	1,50	0,50	3,00	1,50	1,50
	Ref.	2,00	2,00	0,75	2,00	1,50	0,75
AUC_{0-t}	Test	9858,78	7731,27	14456,18	9453,97	7956,39	6999,01
	Ref.	10070,41	5319,60	12014,35	9505,85	7067,23	6205,71
AUC_{0-inf}	Test	10745,25	9481,90	15254,24	9810,42	8501,62	7651,96
	Ref.	10816.12	5793,48	12841,81	10036,25	7501,24	6830,73
β (Ke)	Test	0,09	0,06	0,12	0,15	0,11	0,11
	Ref.	0,11	0,09	0,10	0,12	0,11	0,09
$t_{(1/2)}$	Test	7,70	11,55	5,78	4,62	6,30	6,30
	Ref.	6,30	7,70	6,93	5,78	6,30	7,70
% Recup	Test	91,75	81,54	94,77	96,37	93,59	91,47
	Ref.	93,11	91,82	93,56	94,72	94,22	90,85

Tabla Nº 4: Bioequivalencia de datos LN transformados

	Medias	p	IC90 Inferior	IC 90 superior
Cmax	100.88 %	0.44	103.71 %	99.73 %
AUC_{0-t}	101.38 %	0.32	103.77 %	100.92 %
$AUC_{0-\infty}$	101.29 %	0.34	103.55 %	100.96 %

Gráfico Nº 1: Comportamiento plasmático de la Levofloxacina

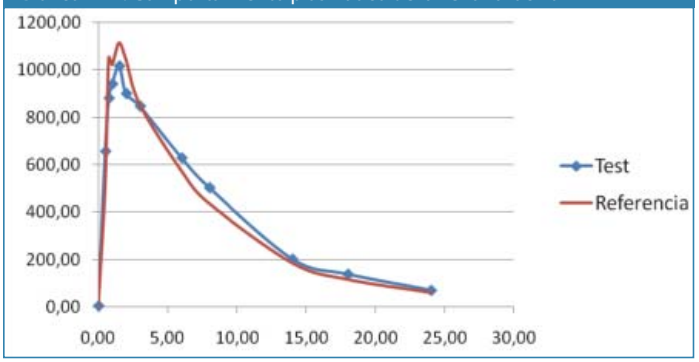


Tabla Nº 5: Efectividad antimicrobiana							
	CIM_{90} µ/mL	AUC_{0-t} Test	AUC_{0-t} referencia	AUC/CIM_{90} Test	%	AUC/CIM_{90} Ref.	%
Sheptococcus pneumonae	1.56	9188.43	8700.22	5577.06	60.7	3575.04	41.09
S piogenesis	1.56	9188.43	8700.22	5577.06	60.7	3575.04	41.09
S aureus (MSSA)	0.39	9188.43	8700.22	22308.26	242.79	57200.66	657.46
S aureus (MRSL)	3.43	9188.43	8700.22	2536.51	27.61	739.51	8.5
S epidermitis	1.56	9188.43	8700.2	5577.06	60.70	3575.04	41.0

Discusión

Las equivalencias química y farmacéutica están garantizadas cuando se siguen los estrictos estándares conocidos como buenas prácticas de manufactura (BPM), estándares que han sido establecidos universalmente y que son vigilados por organismos de cada Estado, en Venezuela por el Instituto Nacional Higiene Rafael Rangel, dependencia autónoma del Ministerio de Salud.

Los estudios de biodisponibilidad son fundamentales para prever la acción farmacológica, pues se acepta que si existen las concentraciones plasmáticas adecuadas del fármaco la difusión hacia los tejidos seguirá patrones fisiológicos y se dará la interacción farmacoreceptor.

Los estudios de biodisponibilidad comparan la concentración máxima que alcanza cada fármaco en el plasma (Cmax), el tiempo en el que alcanzan esa concentración (Tmax) y la absorción total alcanzada, conocida como área bajo la curva (AUC en inglés) que debe medirse desde el tiempo 0 (administración del fármaco) y un tiempo determinado según la vida media del producto o entre el tiempo 0 y el infinito para los medicamentos que se comportan con cinética de primer orden. Muchos productos comerciales pueden cumplir condiciones de equivalencia química y farmacéutica pero no lograr las concentraciones plasmáticas Cmax, Tmax y AUC equivalentes por comportarse de manera diferente en su farmacocinética, especialmente en su constante de absorción (Ka) o en constante de eliminación.

La determinación plasmática de los niveles de Levofloxacina permitió evaluar la bioequivalencia (Cmax, AUC). La gráfica Nº 1 nos muestra el comportamiento de las dos levofloxacinas durante el período de estudio.

Actualmente los estándares de la farmacocinética de la USP, de la FDA y en Venezuela consideran equivalentes biológicos dos fármacos que se encuentran entre el 80 y el 125% en su Cmax y en su AUC.

El mecanismo de acción de cada familia de antimicrobianos determina una cinética bactericida específica. Ciertos antimicrobianos como aminoglucósidos y quinolonas tienen una acción bactericida concentración-dependiente, es decir su acción bactericida es más rápida con Cmax más alta, especialmente con inóculos bacterianos altos. El pico obtenido y secundariamente el AUC tienen relación directa con el éxito clínico, independientemente de que las concentraciones caigan posteriormente por debajo de la CIM, por cuanto no se alcanza a producir recrecimiento bacteriano significativo, fenómeno conocido como efecto post-antibiótico. El objetivo farmacodinámico al utilizar estas familias de antimicrobianos es lograr Cmax/CIM o bien AUC/CIM muy altas, por lo que se recomienda en general el uso de dosis altas espaciadas, e incluso en el caso de aminoglucósidos, dosis diarias unitarias. La velocidad de erradicación bacteriológica también se ha asociado a la AUC/CIM_{90} en el caso de quinolonas, razones de AUC/CIM iguales a 125 ó 250 logran erradicación en aproximadamente 7 días mientras que razones de AUC/CIM_{90} mayores de 250 o mayores de 40% logran una lisis bacteriana extremadamente rápida con erradicación en 1,9 días.

En este estudio pudimos observar para ambos productos relaciones AUC/CIM_{90} elevadas de manera adecuada y similar en ambos productos, que determina que deben ser similarmente efectivos.

Conclusiones

El comportamiento farmacocinético de Levofloxacina test de Laboratorios LETI no muestra diferencias significativas frente al comportamiento farmacocinético de la Levofloxacina de referencia. La comparación de Cmax y AUC de las dos levofloxacinas mostró, de manera amplia y con estricto análisis estadístico, estar dentro de los rangos permitidos por los estándares internacionales.

Los intervalos de confianza de los parámetros AUC y Cmax, de Levofloxacina aceptados universalmente para el estudio de bioequivalencia, se encuentran dentro del rango establecido por las autoridades sanitarias para aceptar la hipótesis de bioequivalencia. Podemos concluir que ambas formulaciones son bioequivalentes y por tanto intercambiables.

El comportamiento farmacodinámico y la relación AUC/CIM_{90} confirman un comportamiento similar entre los dos productos, sin ninguna diferencia significativa y debería esperarse una eficacia clinica similar.

Referencias

1. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Brunton L, Parker K. 2006. ISBN 970-10-5739-2.
2. Beltrán C.B. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics: clinical usage. Rev Chil Infect. 2004; 21 (Supl 1): S39-S44.
3. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, Williams RR, Fowler CL, Cheung WK, Chow AT. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(10):2256-2260.
4. Chien SC, Wong FA, Fowler CL, Callery-D'Amico SV, Williams RR, Nayak R, Chow AT. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(4):885-888.
5. Fish D.N, Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1997; 32:101-119.
6. Gibaldi, M.; Perrier, D. Pharmacokinetics. New York, N.Y: Marcel Dekker, Inc; 1982.

7. Smith L.L. and Schentag J.J Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution during multiple dosing. J Pharm Sci. 1984; 73:281-282.
8. DeAbate CA, Russell M, McElvaine P, Faris H, Upchurch J, Fowler CL, Polak EM, Morgan NS. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of bronchitis. Respir Care. 1997; 42:206-213.
9. File TM. Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, Kojak C, Rubin A. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(9):1965-1972.
10. Habib M.P, Gentry L.O, Rodriguez-Gomez G, Morowitz W, Polak E, Rae J.K, Morgan N.S, Williams R.R. Multicenter, randomized study comparing efficacy and safety of oral levofloxacin and cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Infect Dis Clin Pract. 1998; 7(2):101-109.
11. Ishii T, Takayama M. Phase III clinical study of levofloxacin in otitis media and otitis externa. Chemotherapy. 1992; 40:334-51.
12. Kawada Y, Murakami S, Aso Y, et al. Studies on the clinical value of levofloxacin in the treatment of genitourinary tract infections. Chemotherapy. 1992; 40:249-69.
13. Klimberg I.W, Cox C.E. Jr., Fowler C.L, King W, Kim S.S., Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. Urology. 1998; 51:610-615.
14. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. Drugs. 1998. Sep 56 (3):487-515.
15. Matsuda S, Oh K, Hirayama H, et al. Clinical study of levofloxacin (LVFX) on the infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy. 1992; 40:311-25.
16. Murata M, Ohnishi K, Irimajiri S, et al. Clinical trial of levofloxacin (DR-3355) and fecal drug concentration and change in the fecal microflora in infectious enteritis. Chemotherapy. 1992; 40:170-87.
17. Nichols R.L, Smith J.W, Gentry L.O, Gezon J, Campbell T, Sokol P, Williams R.R. Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections. South Med J. 1997; 90:1193-1200.
18. Ohyama M, Nobori T, Shima T, et al. A clinical study on levofloxacin in treatment of tonsillitis, pharyngitis and sialadenitis. Chemotherapy. 1992; 40:352-64.
19. Ooishi M, Miyao M, Oomomo A, et al. Clinical efficacy of levofloxacin in bacterial infections of the eye. J Eye. 1992; 9:475-81.
20. Sasaki J, Morishima T, Shiiki K. et al. Clinical study of levofloxacin in treatment of odontogenic infections. Chemotherapy. 1992; 40:379-91.
21. Szarfman A, Chen M, Blum M.D. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. N Engl J Med. 1995; 332:193.

FE DE ERRATAS

RESULTADOS:

Gráfico N°1 Niveles plasmáticos de Amoxicilina:

Dónde dice:

"Formulación test (325-45)/360*100=78% del intervalo de dosis".

"Formulación referencia (350-58)/360*100=81% del intervalo de dosis"

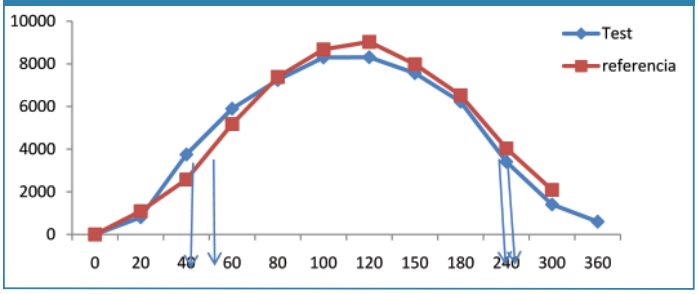
Debe decir:

"Formulación test (270-45)/480*100=46.87%del intervalo de dosis"

"Formulación referencia (245-60)/480*100=38.58% del intervalo de dosis"

Queda eliminado el comentario al pie del gráfico N°1 que dice: Ambas formulaciones tienen concentraciones plasmáticas encima de la CIM en más del 60% del intervalo de dosis.

Gráfico N° 1. Niveles plasmáticos de Amoxicilina



Niveles de permanencia encima de la CIM para Amoxicilina 4000 ng/mL (4 μg/mL).
Formulación test (270-45)/480*100=46,87% del intervalo de dosis.
Formulación referencia (245-60)/480*100=38,58% del intervalo de dosis