

## Revisión

- » **Nanotechnology and the diagnosis/treatment of leishmaniasis**

Remígio Henriques CI, Ruiz MA, Arias JL

## Originales

- » **Validación de métodos analíticos aplicables al control de calidad y estudio de estabilidad de las gotas nasales de efedrina**

Benítez N, Cordoví JM, Fernández M, Zamora R, de la Paz N, Cabrera P.

- » **Farmacocinética del genérico zidovudina en pacientes cubanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.**

Tarinas A, Tápanes RD, Ferrer G, Pérez LJ.

- » **Screening of polyphenolic compounds in *Piper trioicum* (Roxb.) extracts**

Kumar DS, Harani A, David B, Veena M.

- » **Quantitative determination of amino acids in earthworm meal (*Eisenia andrei*) by a Surveyor HPLC system in conjunction with pre-column 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate derivatization.**

Ovalles JF, Medina AL, Márquez E, Rochette J, Morillo M, Luna JR.

## Nota metodológica

- » **Fiabilidad de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud.**

García-Corpas JP, Esquivel-Prados E, Pareja-Martínez E.

## Farmacocinética del genérico zidovudina en pacientes cubanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Tarinas A, Tápanes RD; Ferrer G, Pérez LJ.

Lab. Farmacología Clínica, Vicedirección de Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"

### Original Paper Artículo Original

#### Correspondence/Correspondencia:

Alicia Tarinas Reyes.

Dpto. Farmacología Clínica, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

Autopista "Novia del Mediodía" Km 6½,  
P.O.Box 601, Marianao 13, La Habana, Cuba.

E-mail: ali@ipk.sld.cu

Tlf. 53 7 2553236

Fax. 53 7 2046051

#### Competing interest / Conflicto de intereses:

Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

#### Fundings / Financiación:

The authors declare that they haven't received funding.

Received: 29.11.2013

Accepted: 23.06.2014

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es caracterizar los parámetros farmacocinéticos de la zidovudina (AZT) en pacientes cubanos seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

**Materiales y métodos:** Para ello se realizó un estudio de dosis única (300mg) a 13 pacientes "naives" seropositivos al VIH-1 donde se midieron, según la cinética establecida, las concentraciones de AZT en plasma y orina. Estas concentraciones se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (RP-HPLC) con detección UV ( $\lambda=267\text{nm}$ ).

**Resultados:** Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados usando técnicas estándares no compartimentales. Entre las variables determinadas están: Concentración máxima ( $C_{\text{max}}=3,35\pm 1,41 \mu\text{g/mL}$ ), Recobrado urinario ( $\text{RU}=25,36\pm 9,25\%$ ), Aclaramiento renal ( $\text{Cl}_R=17,56\pm 7,78\text{L/h}$ ), Aclaramiento plasmático ( $\text{Cl}_P=47,09\pm 29,45 \text{L/h}$ ), Tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}=1,19\pm 0,30\text{h}$ ) y Biodisponibilidad relativa ( $F=63,12\pm 16,59\%$ ).

**Conclusiones:** Los valores de los parámetros calculados posibilitan la caracterización del perfil farmacocinético del genérico cubano AZT. Esto es útil para posteriores correcciones de los regímenes de dosificación según las especificidades de cada paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Estudio farmacocinético, Medicamento genérico, Zidovudina.

### ABSTRACT

**Aims:** The purpose of this study was to characterize pharmacokinetic parameters of zidovudine generic (AZT) in human immunodeficiency virus (HIV) infected cuban patients.

**Materials and methods:** A single-dose study (300mg AZT) was made in 13 "naive" patients for determination of the AZT concentrations in plasma and urine, followed an established kinetic. These concentration values were measured by reversed-phase liquid chromatography (RP-HPLC) with UV detection ( $\lambda=267\text{nm}$ ).

**Results:** Pharmacokinetic parameters for zidovudine were estimated from data of concentration in plasma and urine versus time by using noncompartmental methods. The most important parameters obtained were: maximum concentration ( $C_{\text{max}}=3,35\pm 1,41 \mu\text{g/mL}$ ), urinary recovery ( $\text{UR}=25,36\pm 9,25\%$ ), renal clearance ( $\text{Cl}_R=17,56\pm 7,78\text{L/h}$ ), plasmatic clearance ( $\text{Cl}_P=47,09\pm 29,45 \text{L/h}$ ), terminal elimination half-life ( $t_{1/2}=1,19\pm 0,30\text{h}$ ), and apparent bioavailability ( $F=63,12\pm 16,59\%$ ).

**Conclusions:** The values of pharmacokinetic parameters made possible to the establishment of the pharmacokinetic profile for the Cuban generic zidovudine. This is very important for future dose adjustment of patients.

**KEY WORDS:** Generic drugs, Pharmacokinetic study, Zidovudine.

## INTRODUCCIÓN

La zidovudina o azidotimidina (ZDV ó AZT) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo del nucleósido timidita. Dentro de la célula, el AZT es convertido en el metabolito activo 5'-trifosfato de zidovudina (5'-TZDV) por la acción secuencial de las enzimas celulares. El 5'-TZDV es incorporado dentro del ADN viral por bloqueo competitivo de la transcriptasa inversa purificada del VIH, pero el fármaco sin fosforilar carece de actividad contra esta enzima<sup>1-3</sup>.

El metabolito más importante de la zidovudina es el 3'-azido-3'-deoxi-5'-o-beta-D-glucopiranosilimidina (GZDV), que no tiene actividad antiviral.

En diferentes estudios se ha demostrado que el AZT ejerce un efecto aditivo o sinérgico con otros antirretrovirales (ARV), como es el caso de zalcitabina, lamivudina, saquinavir, indinavir, ritonavir, nevirapina, delavirdina o interferon  $\alpha$  en células de cultivo<sup>3</sup>.

AZT se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal. Se observa un pico sérico transcurridas entre 0,4 y 1,5 horas de la administración, si bien dicha absorción está sometida a una gran variabilidad personal. Tanto en adultos como en niños, hasta el 65% de la dosis (oral ó i.v) llega a la circulación general en su forma no metabolizada. La unión a proteínas es baja y no suele sobrepasar el 38%.

AZT se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con un coeficiente LCR/plasma de 0,6 (0,04mg/dL-2,62mg/dL), aunque los datos obtenidos en animales sobre la penetración en el tejido cerebral muestran una concentración baja. Tanto AZT como su metabolito atraviesan la barrera placentaria y se distribuyen tanto en la sangre del cordón como en el líquido amniótico, así como en el tejido hepático fetal y muscular, si bien la penetración en el sistema nervioso fetal es muy reducida. De igual manera, AZT se distribuye bien en tejido mamario y en la leche materna<sup>4-5</sup>.

La vida media de AZT en los adultos es de 1,5h después de la administración oral y de 1,17h si se administra por vía i.v. Hasta un 14-18% de AZT se elimina en su forma inalterada, mientras que un 72-74% se elimina en forma de metabolito; en ambos casos se elimina por vía urinaria y siempre dentro de las 6h posteriores a su administración. A pesar de que la eliminación de AZT disminuye en los pacientes con alteración de la función renal, parece que un aclaramiento renal ( $Cl_r > 15 \text{ mL/min}$ ), es suficiente para cambiar las dosis normales. En pacientes con un aclaramiento inferior o en aquellos sometidos a diálisis, la reducción de la dosis es necesaria (100mg/8h si el filtrado glomerular

oscila entre 10-50mg, y 100mg/12h si es inferior a 10mg). Respecto a la insuficiencia hepática moderada o grave, no se dispone de datos que permitan recomendar un ajuste de dosis, pero parece que en pacientes con una alteración grave de la función hepática, las concentraciones plasmáticas de AZT aumentan debido a la disminución del metabolismo, lo cual podría favorecer a la toxicidad hematológica propia del fármaco<sup>5</sup>.

Diversos autores han determinado los parámetros farmacocinéticos de este ARV tanto en adulto como en niños<sup>5-14</sup>, estableciéndose el perfil farmacocinético de este medicamento según las características de los diferentes grupos de pacientes y las diferentes matrices biológicas de las muestras.

El objetivo del presente trabajo es caracterizar los parámetros farmacocinéticos del genérico nacional zidovudina tanto en orina como en plasma de pacientes VIH/SIDA cubanos en un estudio de dosis única de 300mg.

## MATERIAL Y MÉTODO

### *Población del estudio*

La población de estudio estuvo constituida por 13 pacientes "naives" seropositivos al VIH-1, de ambos sexos y con edades comprendidas entre 20-59 años.

Los datos de cada paciente se obtuvieron de una evaluación inicial realizada a cada uno por el médico de asistencia al frente del estudio los cuales se recibieron en la unidad de Consulta Externa del Hospital del Instituto "Pedro Kouri", recogiendo los siguientes datos:

Características del paciente: Edad, género, talla, peso, antecedentes de enfermedades crónicas (insuficiencia renal o hepática) y clasificación clínica.

En los días previos al inicio del estudio se sometió a todos los pacientes-voluntarios preseleccionados a examen físico, y determinaciones hematológicas y bioquímicas. Todos los individuos incluidos en el estudio fueron debidamente informados de las características del mismo, otorgando su Consentimiento Informado por escrito previamente a su inclusión.

Los estudios se realizaron en concordancia con lo establecido en la Declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki, con actualización de Edimburgo, Escocia 2000; Tokio 2004 y con las regulaciones estatales vigentes según los requerimientos del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, CECMED, 2000; así como en la Guía de Buenas prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6 (R1), 2005).

El protocolo de este estudio fue sometido, revisado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

### Diseño y desarrollo del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital del Instituto "Pedro Kouri" (IPK).

Se realizó un estudio a dosis única, estableciendo una cinética de 11 puntos en un intervalo de 8 horas para las determinaciones en sangre y de 4 rangos de tiempo en un período de 12 horas para las determinaciones en orina.

Además se tomaron los datos referentes al tratamiento con el AZT y la cinética establecida para este estudio; determinados ambos por la unidad de Farmacología Clínica. Estos datos fueron: dosis, hora de administración, hora de las extracciones y concentraciones plasmáticas y urinarias del medicamento obtenidas tras su determinación. Estas concentraciones fueron determinadas por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con detección UV a  $\lambda=267\text{nm}$ , la fase móvil consistió en metanol-agua (20:80) con un flujo de 1,2 mL/min<sup>15</sup>.

El plasma obtenido en cada una de las toma de muestras fue guardado en viales convenientemente codificados que se almacenaron a  $-25^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. El tiempo máximo transcurrido entre la extracción y la congelación de las muestras no fue superior a los 30min.

Se estableció que cualquier alteración analítica considerada como relevante desde un punto de vista clínico fuera registrada en el correspondiente formulario.

### Cinética del estudio

Los pacientes fueron ingresados el día antes de comenzar el estudio. No se le permitió consumir alimentos durante las 8 horas previas a la toma del mismo. La dosis fue de 300mg (3 tabletas de 100mg) de AZT (zidovudina, laboratorios NOVATEC) por lo menos con 120mL de agua. La ingestión de algún alimento fue permitida después de 30min de administrado la dosis de AZT.

Las muestras de sangre fueron tomadas antes (0 horas) y a las 0,25; 0,50; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 y 8h después de administrado el medicamento. Posteriormente se extrajo el plasma y se guardaron a  $-25^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Las muestras de orina se tomaron en los rangos de tiempo 0, 0-4, 4-8 y 8-12 horas, se midió el total de orina en cada rango, se anotó su valor y se separaron 20mL los cuales fueron almacenados a  $-25^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

### Parámetros Farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos concentración máxima

(Cmax ó Cp) y tiempo para alcanzar la Cmax (Tmax) fueron determinados directamente por los datos de las corridas cromatográficas. Las variables área bajo la curva en el tiempo ( $\text{AUC}_{0-t}$ ) y área bajo la curva infinita ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) fueron calculadas por el método trapezoidal y la extrapolación al infinito de la curva de concentración en el tiempo, utilizando la edición profesional del programa WinNonlin 2.1; el cual también sirvió para determinar el tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) y el aclaramiento plasmático (CLp). El término Fluctuación (Flu) se calculó por la fórmula<sup>16</sup>:

$$Flu = \frac{(C_{\max} - C_{\min})}{C_{\max}}$$

A partir de las muestras de orina analizadas por HPLC se determinó la concentración del medicamento en la orina (C) y con los valores del volumen de orina excretada durante los diferentes rangos de tiempo de recolección (V), se calculó la cantidad de AZT en la orina (U). Con los valores de estas 3 variables se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos según la fórmula establecida en cada caso<sup>17,18</sup>:

$$\text{Recobrado Urinario [RU (\%)]}: \text{RJ} = \frac{U \times 100}{\text{Dosis}}$$

$$\text{Aclaramiento Renal [Cl}_R \text{ (L/h)}]: \text{C}_R = \frac{U}{\text{AUC}_{0-\infty}}$$

$$\text{Constante de eliminación [ke]}: \text{K}_e = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

$$\text{Volumen de distribución [Vd (L/Kg)}]: \text{V}_d = \frac{\text{Dosis}}{\text{C}_p}$$

$$\text{Aclaración total [Cl}_t \text{ (L/h)}]: \text{Cl}_t = \frac{\text{Dosis}}{\text{AUC}_{0-\infty}}$$

$$\text{Biodisponibilidad [F (\%)]}: F = \frac{\text{AUC}_{0-\infty} \cdot \text{Cl}_p}{\text{Dosis}} \cdot 100$$

La estadística descriptiva fue determinada por el paquete estadístico NCSS 2000-Pass 2000 y por el programa WinNonlin 2.1.

## RESULTADOS

Las características antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla 1.

La Tabla 2 contiene los valores de los parámetros farmacocinéticos calculados para cada paciente incluido en el estudio.

En la Figura 1 se observan los cromatogramas de un blanco de orina de un paciente antes de administrado el AZT (A), una solución de estándar de AZT de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$  bajo las mismas condiciones cromatográficas (B), y de una muestra

**Tabla 1. Características antropométricas de la población de estudio (n=13).**

Característica antropométrica	X ± SD	Intervalo
Edad (años)	33.0 ± 5.92	27.08 - 38.92
Peso (Kg)	65.0 ± 13.77	51.23 - 78.77
Talla (cm)	16830 ± 9.97	158.03 - 177.97
Género	10M/3F	-

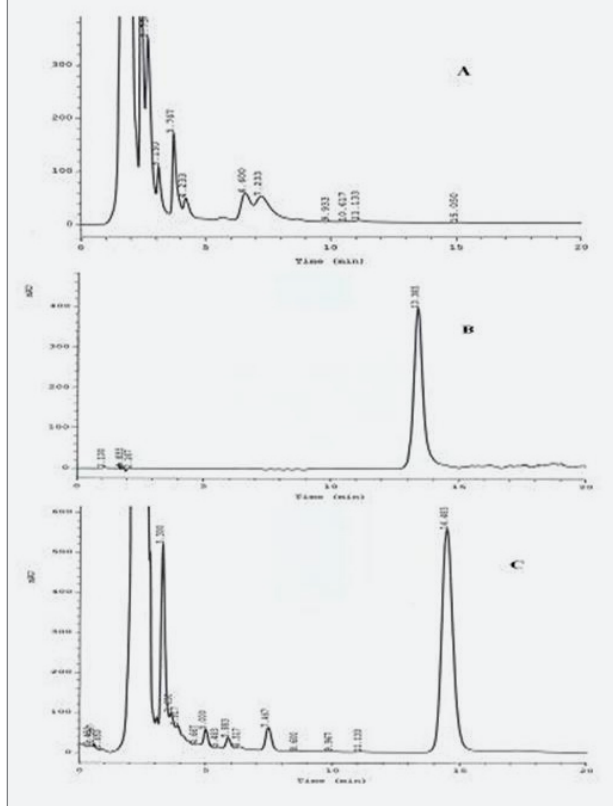
X: Media aritmética; SD: Desviación estándar.

de orina de un paciente en el período de tiempo entre 0-4h después de administrado el AZT (C) [concentración calculada=139,91µg/mL]; todo esto a un tiempo de retención promedio ( $t_R$ ) de 13,93min.

En la Figura 2 se observan también los cromatogramas correspondientes a un blanco de plasma de un paciente antes de administrado el AZT (A), una solución estándar de AZT de 1,0µg/mL bajo las mismas condiciones cromatográfica (B), y de una muestra de plasma de un paciente a los 30min de administrado el AZT (C) [concentración calculada=1,20µg/mL]; todo esto a un  $t_R$  promedio de 11,6min.

La tabla 3 muestra las medias de los parámetros farmacocinéticos determinados para el genérico AZT con sus desviaciones estándar, estándar error y la media geométrica; y además algunos valores obtenidos en estudios realizados por otros autores. En la tabla 4 se muestra la comparación de los parámetros  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-8}$  y  $AUC_{0-\infty}$  del genérico con el producto innovador donde se observa que no hubo diferencias significativas de estos parámetros entre ambos productos. Además en la tabla 5 mostramos cumplimiento de los criterios dentro del ámbito aceptado para estos parámetros respecto al producto innovador<sup>19</sup>.

**Figura 1. Cromatogramas de estudio en orina. (A) Muestra de orina de un paciente a t=0 (blanco); (B) Estándar de zidovudina de 100 µg/mL; (C) Muestra de orina del mismo paciente-voluntario entre 0-4horas de la ingestión oral de 300 mg de zidovudina (concentración calculada fue de 139.91 µg/mL).**



**DISCUSIÓN**

La regresión lineal de los mínimos cuadrados usadas para calcular las áreas de los picos cromatográficos y las concentraciones de AZT en los estándares de calibración

**Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos determinados para cada uno de los pacientes en estudio.**

Parámetros	Pcte1	Pcte2	Pcte3	Pcte4	Pcte5	Pcte6	Pcte7	Pcte8	Pcte9	Pcte10	Pcte11	Pcte12	Pcte13
$C_{max}$ (µg/mL)	3.32	5.71	5.09	1.70	1.45	3.14	2.63	2.04	5.61	3.08	4.03	4.37	3.91
$T_{max}$ (h)	0.5	0.50	0.25	1.0	0.50	1.0	1.50	1.50	0.75	0.50	0.50	0.50	0.75
$AUC_{0-8}$ (µg.h/mL)	3.54	5.68	3.36	4.16	1.85	4.92	6.42	4.62	5.35	3.97	7.40	6.22	3.70
$AUC_{0-\infty}$ (µg.h/mL)	3.56	5.71	3.38	4.26	1.89	4.96	6.52	4.68	5.42	4.01	7.45	6.35	3.74
Flu (%)	0.99	0.99	0.99	0.97	0.99	0.99	0.98	0.98	0.99	0.99	0.99	0.98	0.99
C (µg/mL)	171.91	382.34	161.3	195.46	62.05	127.36	296.11	404.53	200.8	221.00	46.32	272.82	377.7
V (mL)	1241.0	736.0	1404.0	738.0	1240.0	1854.0	1043.0	996.0	2113.0	993.0	1624.0	948.0	1490
U (mg)	76.35	103.63	94.12	53.38	27.27	68.95	99.98	72.37	89.33	50.57	35.51	108.17	109.52
RU (%)	25.45	34.54	31.37	17.79	9.09	22.98	33.33	24.12	29.78	16.86	11.84	36.06	36.51
$Cl_R$ (L/h)	32.06	18.20	28.04	12.20	14.58	13.68	15.02	15.08	16.57	11.55	4.77	17.12	29.41
ke	76.35	103.63	94.12	53.38	27.27	68.95	99.98	72.37	89.33	50.57	35.51	108.17	109.52
$t_{1/2}$ (h)	1.16	0.95	0.75	1.53	0.91	1.25	1.92	1.21	1.18	1.05	1.05	1.33	1.13
$Cl_p$ (L/h)	75.58	38.47	82.21	30.86	121.93	32.73	16.22	35.64	32.84	45.21	26.62	24.7	49.15
Vd (L/Kg)	0.98	1.35	1.02	2.71	3.51	1.52	1.56	2.07	0.86	1.37	1.40	1.32	0.92
$Cl_t$ (L/h)	125.97	52.7	89.36	68.57	160.44	59.51	45.06	62.52	55.66	68.49	40.34	47.49	80.57
F (%)	89.69	73.22	92.62	43.82	76.82	54.11	35.25	55.60	59.33	60.43	66.11	52.28	61.27



muestran buena linealidad y correlación tanto para las muestras de plasma ( $r^2=0,9996$ ) ( $0,05-5,0\mu\text{g}/\text{mL}$ ) como para las muestras de orina ( $r^2=0,9996$ ) ( $0,1-25000\mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>15</sup>.

En los cromatogramas de las figuras 1 y 2 no se observa interferencia con componentes endógenos del plasma y de la orina en los  $t_R$  en que eluyó el AZT, para ambos fluidos biológicos, evidenciando la especificidad del método ya validado<sup>15</sup>.

En la tabla 3 se puede observar que los valores de las medias de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en nuestro estudio coinciden con lo reportado por otros autores<sup>3, 7, 20-24</sup>. Aproximadamente el 63,12% de la zidovudina administrada fue biodisponible después de la administración oral de 300mg de la misma (rango 46,53-79,71%), lo cual sugiere que alrededor del 36,88% del fármaco experimenta el efecto del primer paso del metabolismo.

El valor de 1,56 L/Kg (101,4L) sugiere una distribución extravascular, o sea que la zidovudina es ampliamente distribuida en el cuerpo, excediendo el total de agua corporal en más de un 100% ( $V_d > 40L$ ).

El valor medio de  $CL_R=17,56L/h$  sugiere que la secreción renal tubular ocurre a un nivel por encima de la filtración glomerular normal<sup>7</sup>. Además como el valor es superior a 15L/h es suficiente para no cambiar las dosis normales.

Los IC90% de los logaritmos naturales de los cocientes individuales de  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-8}$  y  $AUC_{0-\infty}$  del AZT quedan incluidos en el ámbito de bioequivalencia 80-125%; excepto en el caso de  $\ln C_{max}$  para AZT cuyo ámbitos de bioequivalencia fue 75-133%, cumpliendo estos con las normas establecidas por las agencias reguladoras<sup>25-27</sup> y acorde a la mayor variabilidad del parámetro  $C_{máx}$ .

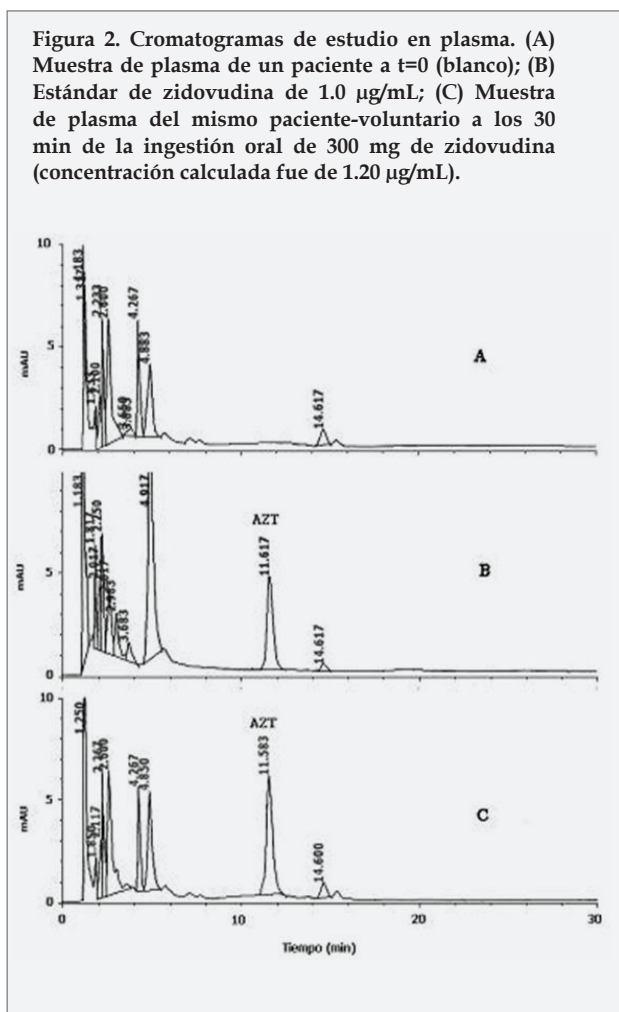


Figura 2. Cromatogramas de estudio en plasma. (A) Muestra de plasma de un paciente a  $t=0$  (blanco); (B) Estándar de zidovudina de  $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ ; (C) Muestra de plasma del mismo paciente-voluntario a los 30 min de la ingestión oral de 300 mg de zidovudina (concentración calculada fue de  $1.20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ).

### CONCLUSIONES

Los parámetros obtenidos definen el perfil farmacocinético de este genérico nacional en la población VIH/SIDA cubana y sirve como base para el seguimiento y control de los parámetros farmacocinéticos en la terapia con este

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos del genérico nacional AZT en pacientes VIH/SIDA cubanos.

Parámetros	X	SD	SE	GM	Referencias
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	3.54	1.41	0.39	3.26	19, 21
$T_{max}$ (h)	0.75	0.40	0.11	0.66	21, 23
$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	4.71	1.50	0.42	4.46	24
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	4.76	1.52	0.42	4.51	-
Flu (%)	0.99	0.01	0.00	0.99	-
C (mg/mL)	224.59	116.91	32.42	189.82	-
V (mL)	1263.08	420.29	116.57	1201.54	-
U (mg)	76.09	27.75	7.70	70.32	24
RU (%)	25.36	9.25	2.57	23.44	3, 23
$CL_R$ (L/h)	17.56	7.78	2.16	15.90	3, 8
ke	76.09	27.75	7.70	70.32	8
$t_{1/2}$ (h)	1.19	0.30	0.08	1.16	3, 21-24
$CL_p$ (L/h)	47.09	29.45	8.17	40.61	3, 8
$V_d$ (L/Kg)	1.58	0.77	0.21	1.45	3, 8, 21, 22
$CL$ (L/h)	73.59	34.54	9.58	67.83	8, 22
F (%)	63.12	16.59	4.60	61.08	23, 24

X: Media aritmética; SD: Desviación estándar; SE: Estándar error; GM: Media geométrica.

**Tabla 4. Comparación de parámetros farmacocinéticos del genérico y su innovador.**

ARV	Parámetro Farmacocinético	Medicamento genérico	Medicamento innovador	t student <sup>a</sup>
AZT	C <sub>max</sub> (µg/mL)	3,56 ± 1,34	3,35 ± 1,41	0,99
	T <sub>max</sub> (h)	0,85 ± 0,56	0,75 ± 0,40	0,52
	AUC <sub>0-8</sub> (µg.h/mL)	4,63 ± 1,20	4,71 ± 1,50	0,82
	AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/mL)	4,72 ± 1,24	4,76 ± 1,52	0,89

<sup>a</sup> Diferencia significativa si p<0,05

**Tabla 5. Cumplimiento de los criterios respecto al innovador**

	Var	C <sub>max P/R</sub>	LN C <sub>max P/R</sub>	T <sub>max (P - R)</sub> (horas)	AUC <sub>0-8 P/R</sub>	LN AUC <sub>0-P/R</sub>	AUC <sub>0-∞ P/R</sub>	LN AUC <sub>0-∞ P/R</sub>
AZT	X	1,08	-0,01	-0,10	1,05	0,02	1,03	-0,01
	DE	0,46	0,46	0,53	0,28	0,33	0,25	0,31
	MG	0,99	-	-	1,02	-	0,99	-
	IC90%	-	0,79 - 1,29	-	-	0,86 - 1,16	-	0,87 - 1,16
	AB <sub>mm</sub>	-	0,75 - 1,33	-	-	0,80 - 1,25	-	0,80 - 1,25
	AB <sub>ma</sub>	-	-	0,17	-	-	-	-
AZT		Media de Tmax del producto (P) (horas)			Ámbito de bioequivalencia (horas)			
		0,75			0,68 - 1,02 (0,85 ± 0,17)			

P: genérico; R: innovador

antirretroviral a las dosis de mantenimiento.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal médico y de enfermería del Hospital del Instituto "Pedro Kouri" que atendió a los pacientes incluidos en el estudio. Así como al técnico Ramón Caro que ayudó en la preparación de soluciones y muestras.

#### BIBLIOGRAFÍAS

- Barry M, Wild M, Veal G, Back D, Breckenridge A, Fox R, et al.. Zidovudine phosphorylation in HIV-infected patients and seronegative volunteers AIDS. 1994; 8: F1-F5.
- Pérez N. Antivirales y Sida. En: Morón FJ. Farmacología Clínica. 1ra Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2009; 453-470p.
- Antiretroviral agents and treatment of HIV infection. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 12TH Ed. San Diego, California, EE.UU. Mc Graw-Hill Companies Inc, 2011.
- Craig C, Rose J, Haywood J. Protein binding: Effect on antiviral efficacy. 3rd Eur Sym Clin Implications HIV Drug Resistance (23-25 febrero, Frankfurt) 2001; Abst 42.
- Martínez Lacasa J. Farmacocinética y farmacodinámica de los principales antirretrovirales (1ra parte). Área Clínica 2003; 42(11): 115-125.
- Blum MR, Liao SHT, Good SA, De Miranda P. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine in humans. Am J Med. 1988; 85:189-194.
- Langtry HD, Campoli-Richards DM. Zidovudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs. 1989; 37: 408-450.
- Rolinski B, Bogner JR, Sadri I. Absorption and elimination kinetics of Zidovudine in the cerebrospinal fluid in HIV-1 infected patients. J of Acq Imm Defic Synd and Human Retrovirol 1997; 15: 192-197.
- Ruedy J. Canadian multicenter azidothymidine trial: AZT pharmacokinetics. J Acquir Immune Defic Syndr. 1991; 4:865-870.
- Stretcher BN, Pesce J, Frame PT, Greenberg KA, Stein DS. Correlates of zidovudine phosphorylation with markers of HIV disease progression and drug toxicity. AIDS. 1994; 8:763-769.
- Tartaglione TA, Collier AC, Opheim K, Gianola FG, Benedetti J, Corey L. Pharmacokinetic evaluation of low- and high-dose zidovudine plus high-dose acyclovir in patients with symptomatic human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35:2225-2231.
- Unadkat JD, Collier AC, Crosby SS, Cummings D, Opheim KE, Corey L. Pharmacokinetics of oral zidovudine (azidothymidine) in patients with AIDS when administered with and without a high fat meal. AIDS. 1990; 4:229-232.
- Wintergerst U, Rolinski B, Vocks-Hauck M, Wahn V, Debatin KM, Notheis G, et al. Pharmacokinetics of orally administered Zidovudine in HIV-infected children and adults. Infection. 1995; 23(6): 344-348.
- Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. Ther Drug Monit. 2001; 23: 591-605.

15. Tarinas A, Tápanes RD, Ferrer G, Pérez J. Validation of high-performance liquid chromatography methods for determination of zidovudine, stavudine, lamivudine and indinavir in human plasma. *Farm Hosp.* 2007; 31(4): 243-247.
16. Guías para la conducta a seguir en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del Ministerios de Salud de Malasia, septiembre 2000.
17. Benet LZ. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. Introduction. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 12TH Ed. San Diego, California, EE.UU. Mc Graw-Hill Companies Inc, 2011.
18. Groning E. Procesos a los que están sometidos los fármacos en el organismo. En: Morón FJ. Farmacología General. 1ra Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2002; 34-43p.
19. Tarinas A, Tápanes RD, Gil L, González D, Castro O, Padrón AS, et al. Bioequivalence study: generic and trade formulations of stavudine, lamivudine, zidovudine and indinavir in Cuban HIV-infected subjects. *Rev Cub Farm.* 2006; 40(2): 2-8.
20. Prospecto Retrovir (zidovudina 100mg y 250mg); Ganoso Wellcome, S.A. Carret Madrid-Barcelona, Km 26300. Alcalá de Henares (Madrid).
21. Moyer TP, Temesgen Z, Enher R, Estes L, Charlson J, Oliver L, et al. Drug monitoring of antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Method validation and results of a pilot study. *Clin Chem.* 1999; 45(9): 1465-1476.
22. Beach JW. Chemotherapeutic agents for human immunodeficiency virus infection: Mechanism of action, pharmacokinetics, metabolism, and adverse reactions. *Clin Ther* 1998; 20(1): 2-25.
23. Lee BL, Safrin S, Makrides V. Zidovudine, Trimethoprim, and Dapsone pharmacokinetic interactions in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antim Agents and Chemother.* 1996; 40(5): 1231-1236.
24. Cload PA. A review of the pharmacokinetics of zidovudine in man. *J Infect* 1989; 18(suppl 1): 15-21.
25. EMEA (European agency for the evaluation of medical products). Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Working party in the efficacy of medicinal products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 2001; London.
26. CECMED (Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos). Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Regulación No. 18-07, 2007; Cuba.
27. FDA (Food and Drug Administration), and CDER (Center for Drug Evaluation and Research). Guidance. Statistical approaches to establishing bioequivalence; 2001.