

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

Influencia del género en la biodisponibilidad de pantoprazol  
administrado con alimentos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**M<sup>a</sup> Nieves Fernández Hernando**

Director

Antonio Portolés Pérez

**Madrid, 2017**

© M<sup>a</sup> Nieves Fernández Hernando, 2016

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



**INFLUENCIA DEL GENERO EN LA BIODISPONIBILIDAD DE  
PANTOPRAZOL ADMINISTRADO CON ALIMENTOS**

**M<sup>a</sup> Nieves Fernández Hernando**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACOLOGIA Y**  
**TERAPEUTICA HUMANA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**  
**INFLUENCIA DEL GENERO EN LA BIODISPONIBILIDAD DE**  
**PANTOPRAZOL ADMINISTRADO CON ALIMENTOS**

**Autor: M<sup>a</sup> Nieves Fernández Hernando**

**Director: Dr. Antonio Portolés Pérez**

Madrid, Octubre 2015

## Agradecimientos

A todos los que, de alguna manera, me habéis apoyado en este proyecto, mi familia, amigos, Begoña por tu generosa colaboración, compañeros.

A mi Director de Tesis, por su ayuda y estímulo para finalizar este trabajo.

## **ABREVIATURAS**

ANOVA:	Análisis de la varianza
AUC(0-∞):	Área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo extrapolada a infinito.
AUC(0-t):	Área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo, calculada hasta la última concentración cuantificable.
Cmax:	Concentración plasmática máxima.
DT:	Desviación típica
ET:	Error típico de la media
FSH:	Hormona folículo estimulante
h:	Hora
HIV:	Virus de inmunodeficiencia humana
IBP:	Inhibidor de la bomba de protones
IC:	Intervalo de confianza
IMC:	Índice de Masa Corporal
LC-MS/MS:	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas
LH:	Hormona luteinizante
mL:	mililitro
PGP:	Pglicoproteína
SHBG:	Globulina fijadora de hormonas sexuales
T1/2:	tiempo de semivida plasmática.
Tmax:	Tiempo transcurrido hasta alcanzar Cmax.
Vd:	Volumen aparente de distribución

## INDICE

1. Resumen .....	5
2. Summary.....	10
3. Introducción.....	15
4. Hipótesis y Objetivos .....	33
5. Material y Métodos.....	41
6. Resultados.....	60
7. Discusión.....	131
8. Conclusiones.....	146
9. Referencias bibliográficas.....	148
10. Anexo I. Estudio hormonal.....	158

# RESUMEN

## Introducción

### *Pantoprazol*

Pantoprazol es un fármaco perteneciente al grupo de los inhibidores de la bomba de protones que está indicado en el tratamiento de las enfermedades producidas por ácido. Pantoprazol tiene una cinética lineal en el rango de dosis de 10 mg a 80 mg, su biodisponibilidad es relativamente alta, 77%, y de acuerdo a la mayoría de los datos publicados y de la información del producto la ingesta concomitante de alimentos no influye en su área bajo la curva (AUC) ni en la concentración sérica máxima y por lo tanto no altera su biodisponibilidad

### *Estudios de bioequivalencia*

La biodisponibilidad oral de un fármaco es la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica en forma inalterada. La biodisponibilidad de un fármaco depende de factores fisiológicos, de factores relacionados con las características del principio activo y de factores relacionados con la formulación.

El concepto de bioequivalencia se utiliza para establecer la equivalencia terapéutica de dos medicamentos mediante la comparación de su biodisponibilidad. Para asegurar que las conclusiones del estudio dependen solo de las características de los productos administrados, las condiciones del ensayo en todos los periodos del mismo deben ser similares.

## Hipótesis

- La absorción de pantoprazol es menor y más tardía cuando se administra tras un desayuno de alto contenido calórico y graso que administrado en ayunas.
- La alteración de la absorción de pantoprazol tras alimentos afecta de forma más pronunciada a las mujeres.

- La aberrante alteración de la absorción de pantoprazol tras alimentos que se observa en las mujeres esta ocasionada por el ciclo hormonal.

### Objetivos

- Evaluar la influencia del género del sujeto en la absorción de pantoprazol administrado con alimentos
- Evaluar si la farmacocinética excepcionalmente alterada de pantoprazol administrado junto con alimentos corresponde a que el estudio se realiza en un momento determinado del ciclo menstrual,
- Inferir la relevancia de la inclusión de hombres o mujeres en los estudios de bioequivalencia,
- Inferir la relevancia del ciclo menstrual en la eficacia clínica de pantoprazol

### Material y Métodos

#### *Estudios de Bioequivalencia*

Se seleccionaron estudios de bioequivalencia de pantoprazol realizados en similares condiciones experimentales y en los que se hubiera explorado la farmacocinética de pantoprazol en ayunas y tras la administración de alimentos.

Se identificaron 6 estudios que cumplían los criterios establecidos. Se realizó un análisis descriptivo de los resultados de los estudios, contrastando el resultado de los parámetros farmacocinéticos  $C_{max}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$  y  $T_{max}$  en situación se ayunas frente a la situación de alimentos. El resultado de este análisis mostró impacto de los alimentos en la farmacocinética de pantoprazol 20 mg y 40 mg.

El impacto de los alimentos no se aprecia de igual forma en todos los sujetos de la muestra. Se identificaron sujetos con nula o casi nula absorción de pantoprazol, o en los que se producía un retraso considerable de la  $T_{max}$ , que se consideraron outliers.

Criterios de identificación de outlier:

- Completa o casi completa falta de absorción de pantoprazol ( $AUC_t < 10\%$  del valor medio de la formulación correspondiente)
- $T_{max} > 12h$

En total se identificaron 23 sujetos que cumplían estos criterios. En los estudios con alimentos se identificaron 22 outliers, 20 mujeres y 2 hombres. En los estudios en ayunas había 1 caso, que correspondía a un hombre.

#### *Determinación de niveles de hormonas en muestras plasmáticas*

Se analizaron las muestras plasmáticas disponibles para detectar el nivel plasmático de las hormonas: FSH, LH, 17 beta estradiol y progesterona, y de la globulina SHBG

#### *Análisis estadístico*

Se realizó un análisis descriptivo de las variables analizadas, frecuencia, media, desviación estándar máximo, mínimo e intervalo de confianza 95%

Se realizó un análisis comparativo de las variables cuantitativas (test de Fischer o  $\chi^2$ )

Las variables cualitativas se compararon mediante una t de Student.

Se analizó la correlación entre las hormonas sexuales y la SHBG

Se realizó un análisis de homogeneidad para evaluar si existían diferencias entre los parámetros en función del estudio, que concluyó que era posible considerar independientemente cada determinación realizada a cada sujeto

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple exploratorio, en el que las variables dependientes fueron  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_t$  y  $AUC_{inf}$  y las variables independientes fueron las condiciones del estudio, edad sexo, IMC, dosis, condición (ayuno/postprandial).

Posteriormente se realizó un análisis de regresión múltiple en el grupo de mujeres incluyendo en el análisis como variables independientes los valores de las hormonas FSH, LH, 17 beta estradiol y progesterona y la globulina SHBG

## Resultados

El resultado del análisis de regresión lineal muestra una correlación positiva entre la  $T_{max}$  y el sexo ( $p < 0,000$ ). Las variables  $T_{max}$  ( $p < 0,000$ ),  $C_{max}$  ( $p < 0,000$ ) y  $AUC_t$  ( $0,001$ ) mostraron correlación significativa negativa con la condición postprandial.

Se observa una correlación significativa negativa entre la progesterona y el valor de  $T_{max}$  ( $p < 0,011$ ) y una correlación significativa positiva entre  $T_{max}$  y 17 beta estradiol ( $p < 0,14$ ). También se observó una relación significativa positiva entre  $T_{max}$  y la condición (alimentos) ( $p < 0,000$ ).

El resultado del análisis excluyendo de la muestra los sujetos outliers no muestra correlación entre las variables farmacocinéticas y las hormonas analizadas.

Aunque los datos disponibles de estudios con alimentos no fueron suficientes para realizar el mismo análisis, el hecho de que excluyendo del análisis a los sujetos outliers, no se obtuviera relación entre las variables farmacocinéticas y las hormonas sexuales sugiere que la significación alcanzada en el análisis anterior se debe a las observaciones de los sujetos outliers en los estudios con alimentos.

## Conclusiones

1. La administración de pantoprazol junto con alimentos tiene un impacto importante en su farmacocinética, que es especialmente acusado en las mujeres
2. Nuestros datos sugieren que existe una relación entre el sexo femenino y la prolongación de la  $T_{max}$
3. El análisis de los resultados sugiere que durante la fase folicular del ciclo menstrual la tasa de absorción de pantoprazol es superior a la que se alcanza durante la fase lútea.

4. El análisis de los resultados sugiere un efecto significativo del momento del ciclo en los parámetros cinéticos  $C_{max}$  y  $T_{max}$  de pantoprazol que puede ser relevante en la clínica.
5. Nuestros resultados indican que la inclusión de mujeres en los estudios de bioequivalencia de pantoprazol puede tener impacto en su resultado.

## SUMMARY

## Introduction

### *Pantoprazole*

Pantoprazole is a drug included in the group of proton pump inhibitors, indicated for the treatment of diseases produced by acid. Pantoprazole has linear pharmacokinetic in the range of 10 mg to 80 mg dose, the bioavailability is relatively high, 77%, and according with the data from the public domain and the approved product information, concomitant administration of food has no impact either in the area under the curve (AUC) or in the maximum plasmatic concentration, and therefore does not alter their bioavailability

### *Bioequivalence studies*

Oral bioavailability is the fraction of a dose of drug that reaches the systemic circulation in an unchanged form. The bioavailability of a drug depends on physiological factors, factors related with the characteristics of the drug, and factors related with the formulation. Bioequivalence studies are used to establish the therapeutic equivalence between two drugs comparing their bioavailability. To confirm that the study results are due to the characteristics of the study drugs, the study conditions in all the periods should be similar.

## Hypothesis

The absorption of pantoprazole is lower and also delayed administering the drug after a high caloric and high fat meal than in faster conditions

The impact of food in the absorption of pantoprazole affects mainly to women

The aberrant absorption of pantoprazole in fed conditions observed in women is caused by the hormonal cycle.

## Material y Method

### *Bioequivalence studies*

Pantoprazole bioequivalence studies assessing the pharmacokinetic of pantoprazole in fast and fed conditions and carried out according similar experimental procedures were selected. 6 studies fulfilling all the criteria were identified. A descriptive analysis of the study's results was performed, comparing the results of the pharmacokinetic parameters Cmax, AUClast, AUCinf and Tmax in fast versus fed condition. Then, the same analysis was conducted but including just the results of the reference drug in order to avoid bias in the analysis for the test formulation (under development). The results of the analysis show the food effect in the pharmacokinetic of pantoprazole 20 mg and 40 mg.

Food has not the same impact in all the subjects. Cases with null or almost null absorption of pantoprazole were identified and considered as outliers.

Outlier's criteria

- Null or almost null absorption of pantoprazole ( $AUC_{last} < 10\%$  of the mean value of the corresponding drug)
- $T_{max} > 12h$

23 subjects fulfilling the criteria were identified. 22 outliers were identified in fed studies, 20 female and 2 male. In fasting studies s case was identified, that correspond to a male

*Analysis of hormonal levels in plasmatic samples*

Available plasmatic samples were analyzed for the assessment of hormones FSH, LH, 17 beta estradiol and progesterone, and globulin SHBG.

*Statistical analysis*

A descriptive analysis of the study variables was conducted including frequency, mean, standard deviation, min, max and 95% confidence interval.

A comparative analysis of the quantitative variable was conducted (Fischer o  $\chi^2$  test)

Student t was used to compare qualitative variables

The correlation between sexual hormones and SHBG was conducted.

A statistical homogeneity study was conducted to assess if there was differences between the parameters of the studies, the analysis conclude that each individual determination of the subjects could be considered as independent.

An exploratory multiple linear regression analysis was conducted, including as dependent variable  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$  and  $AUC_{inf}$ , and as independent variable the conditions of the study, age, gender, BMI, dose, condition (fast/fed).

Thereafter a multiple regression analysis was performed with the group of female subjects including, as independent variable, the values of the hormones FSH, LH, 17 beta estradiol and progesterone and SHBG

### Results

The linear regression analysis show a positive correlation between  $T_{max}$  and gender ( $p < 0,000$ ).  $T_{max}$  ( $p < 0,000$ ),  $C_{max}$  ( $p < 0,000$ ) and  $AUC_t$  ( $0,001$ ) shows significant negative correlation with fed condition.

A significant negative correlation was shows between progesterone and  $T_{max}$  ( $p < 0,011$ ), being the correlation significantly positive for  $T_{max}$  and 17 beta estradiol ( $p < 0,014$ ).

Positive correlation was show for  $T_{max}$  and fed condition ( $p < 0,000$ ).

The results of the analysis excluding outliers' subjects do not show correlation between the pharmacokinetic parameters and hormones

The data of food studies were not enough to run the same analysis, anyway, considering that excluding the outliers data from the analysis the results do not show correlation between pharmacokinetic parameters and sex hormones it can be suggested that the

significance obtained in the analysis including the total set of data depend on the observation from the outliers volunteers.

Available data from fed studies were not sufficient for conducting the same analysis

### Conclusions

1. The administration of pantoprazole in fed conditions impacts significantly in the pharmacokinetic parameters, especially in women
2. Our data suggest that there are correlation between female condition and Tmax
3. The analysis of our data suggests that the absorption of pantoprazole is higher than in the luteal phase.
4. The analysis of our data suggests a significant effect of the hormonal cycle in the pharmacokinetic parameters Cmax and Tmax of pantoprazole, that could be of clinical relevance.
5. Our data shows that the inclusion of female volunteers in bioequivalence studies of pantoprazole can impact the result of the study.

# **INTRODUCCION**

## **PANTOPRAZOL**

### **Farmacocinética**

Pantoprazol es un fármaco inhibidor de la bomba de protones indicado en el tratamiento de las enfermedades producidas por ácido.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son derivados benzimidazol sustituidos, permeables a las membranas, son bases débiles que se acumulan en el espacio ácido de las células parietales en forma de profármaco. En esa zona sufren una catalización para transformarse en ácido sulfénico y sulfonamida, que son derivados activos. Estos se unen de forma covalente mediante puentes disulfide a los residuos de cistina en la subunidad alfa de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa, inhibiendo la secreción ácida, una acción que se mantiene hasta 36 horas (Lewin, 1999; Shi, 2008).

La eficacia y el alto grado de especificidad de los inhibidores de la bomba de protones por las células parietales esta ocasionado por que estos fármacos son bases débiles que son estables a pH neutro o levemente ácido, pero que se protonan a pH bajo, y se acumulan en ambientes fuertemente ácidos, como el que se da en los canalículos de las células parietales gástricas (Huang, 2002).

En este ambiente fuertemente ácido los inhibidores de la bomba de protones se activan por la conversión a una sulfonamida que se une a los residuos cistina de diferentes subunidades de la bomba de protones, y así la inhibe.

Pantoprazol es un derivado benzimidazol sustituido que pertenece a este grupo de inhibidores de la bomba de protones (IBP), indicado en el tratamiento de las

enfermedades gastrointestinales relacionadas con el ácido, como el reflujo gastroesofágico y la úlcera duodenal o gástrica. Es un profármaco que se acumula en el espacio ácido de las células parietales, donde se convierte en la forma farmacológicamente activa (Bardhan, 1999)

Pantoprazol tiene un pH de activación bajo y demuestra mayor estabilidad que otros medicamentos del mismo grupo, como lansoprazol, rabeprazol y omeprazol, en condiciones moderadamente ácidas (Tutuian, 2002)

Esta combinación de mayor estabilidad con un menor pH de activación hace más gastroselectivo a pantoprazol que otros inhibidores de la bomba de protones.

Es una base débil, permeable a las membranas, que se acumula en los espacios ácidos de las células parietales activas en forma de profármaco. En esa zona sufre una conversión catalizada por el ácido a la forma sulfónica activa y a los derivados sulfonamida. Estos se unen de forma covalente mediante los puentes disulfito a los residuos de cistina en la subunidad alfa del H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, inhibiendo la secreción ácida (Beil, 1999)

Pantoprazol se absorbe rápidamente tras la administración oral en forma de comprimidos con recubrimiento entérico, que evita la degradación en medio ácido gástrico.

Su biodisponibilidad absoluta es del 77% que no se modifica, independientemente de la dosis ni tras la administración de dosis múltiples, y tampoco se modifica por la administración concomitante de alimentos. Después de la administración de una dosis

única de 40 mg la concentración máxima es aproximadamente 2.5 mg/l, con una Tmax de 2-3h. El AUC(0-inf) es 5 mg.h/L (Radhofer-Welte, 1999; Tutuian, 2002; Mathews, 2010; Pantecta Ficha Técnica).

La cinética de Pantoprazol es lineal tras administración tanto intravenosa como oral, en un rango de dosis de 10mg a 80mg. En un estudio de administración intravenosa se evidenció un incremento lineal con la dosis del área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax), pero el volumen aparente de distribución (Vd área), el aclaramiento (Cl) y la semivida terminal de eliminación (t1/2) fueron independientes de la dosis. No se evidenció acumulación y su farmacocinética no se modificó con la administración de dosis repetidas (Hubber, 1996; Bliesath, 1994; Bliesath, 1996;)

Aparentemente no presenta interacciones, excepto las propias del efecto de clase asociado al incremento del pH intragástrico. No se han demostrado interacciones entre pantoprazol y una amplia variedad de medicamentos como teofilina, diazepam, fluvoxamina, carbamacepina, digoxina y warfarina o claritromicina (Humphries, 1999; Benmansour 2009; Bouziana, 2015, Steere, 2015).

Pantoprazol se metaboliza de forma importante en el hígado, con un aclaramiento sérico de 0.1 l/h/kg, su semivida de eliminación sérica es de 1.1 h, y tiene un volumen aparente de distribución de 0.15 l/kg. El 98% de pantoprazol absorbido se une a las proteínas séricas. La semivida de eliminación, el aclaramiento y el volumen de distribución son independientes de la dosis. El principal metabolito sérico se forma por demetilación en la posición 4 del anillo piridina, seguido de conjugación con sulfato.

El 80% de una dosis, oral o intravenosa, se excreta en forma de metabolitos por orina; el resto se recupera en heces que se origina por secreción biliar

La farmacocinética de pantoprazol no se modifica en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con cirrosis hepática grave, la disminución de la tasa de metabolismo ocasiona un alargamiento de la semivida hasta 7-9 horas. El aclaramiento de pantoprazol solo se ve ligeramente afectado, y su semivida es aproximadamente 1.25h en ancianos.

Apenas sufre metabolismo de primer paso y tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 77%, independiente de la dosis y la administración de alimentos. Se metaboliza completamente mediante el CYP2C19 y CYP3A4. En la principal ruta metabólica sufre una O-demetilación seguida de conjugación con sulfato y la formación de sulfona (Furuta, 2005).

El citocromo CYP2C19 es el más importante en el metabolismo de los inhibidores de la bomba de protones. Se han identificado algunas variantes inactivas, pero son dos específicamente (CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3) los responsables de más del 95% de los casos de escaso metabolismo de los medicamentos (Beil, 1999).

Existen marcadas diferencias en los niveles plasmáticos de los IBP en función del genotipo y el fenotipo, que se reflejan en los cambios en el pH inducidos por el medicamento. Las tasas de curación tanto de la úlcera gástrica como la duodenal se relacionan con el efecto del genotipo del CYP2C19, y algunos pacientes homocigotos requieren dosis más altas para alcanzar al control de sus síntomas (Hunt, 2005).

Pantoprazol parece tener menor potencial de interacción con el citocromo P450. La ausencia de interacción se ha demostrado también en coadministración con antiácidos. La ausencia de efecto inductor del metabolismo tras la administración crónica se demostró inicialmente utilizando antipirina como prueba de la funcionalidad oxidativa de las enzimas del citocromo P450. La ausencia de inducción del CYP1A2 se confirmó con cafeína. (Huber, 1996; Kromer, 1995; Blume, 2006).

### **Mecanismo de acción de pantoprazol: Bomba de protones**

La  $H^+/K^+$  ATPasa, bomba de protones, se encuentra en las membranas citoplasmáticas en estado de reposo y en los microvilli de los canaliculos secretores gástricos (Munson, 2000; Sachs, 2007). Para que se produzca secreción ácida, hay que proveer de  $ClK$  a la superficie externa de la  $H^+/K^+$  ATPasa en los microvilli de los canaliculos secretores. Durante la secreción ácida, 1,5L diarios, la concentración de  $ClK$  es aproximadamente 15mM, por lo tanto la célula ha de ser repuesta de estos iones.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) tienen una estructura común constituida por un piridilmetilsulfinil benzimidazol, y se diferencian en función de la sustitución bien de la piridina o bien del benzimidazol.

La  $H^+/K^+$  ATPasa es el lugar de acción de los IBP ya que inhiben la secreción ácida independientemente del estímulo, tanto si es extracelular, como la histamina, gastrina o carbacol, como si es intracelular como dibutilil cAMP.

Los IBP, que son bases débiles, se acumulan en el espacio ácido en el interior de las vesículas que tienen todas las bombas orientadas de forma que los protones son

bombeados dentro del espacio vesicular. Esta acumulación es muy rápida y no es responsable del retraso en la inhibición del enzima, la fase de retardo es debida a la activación ácida del medicamento, ya que los IBP son profármacos que se activan por el ácido

Los IBP son, por lo tanto, activados en los canalículos secretores de las células parietales gástricas activadas o directamente en la superficie de la bomba mientras transporta protones y luego se une a una o más cisteínas que están disponibles en el catión tiofílico en la superficie luminal.

Todos los IBP deben ser protegidos con cubierta gastrorresistente para prevenir la conversión al principio activo en la luz del estómago, porque entonces reaccionarían con cualquier grupo sulfhidrilo disponible en los alimentos y no penetrarían en la luz de los canalículos secretores gástricos.

Aunque los IBP tienen una semivida relativamente corta, entre 60 y 90 minutos, sin embargo, la duración de su acción es muy superior debido a la unión covalente a la bomba de protones. El efecto de los IBP es creciente con el tiempo, ya que su acción se produce solo sobre las bombas activadas. El primer día de administración el tiempo de residencia del fármaco es solo capaz de inhibir las bombas que están activadas en ese momento. No todas las bombas están activas. En el segundo día, la mayoría de las bombas están inhibidas pero algunas de las bombas activadas el segundo día y las que son nuevamente sintetizadas y las bombas en las que la inhibición se ha invertido por reducción del glutatión de los enlaces inhibidores disulfuro son inhibidas por las nuevas dosis del medicamento. Por lo tanto, la inhibición mejora el segundo día. En general, el

tercer día se alcanza el estado de equilibrio, en el cual el 70% de la población de bombas de protones permanece inhibida durante 2 horas

### **Farmacodinamia**

El efecto principal de los IBP es la supresión de la secreción ácida gástrica, lo que promueve la curación en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la úlcera péptica. La monitorización del pH intragástrico permite la evaluación directa de la supresión ácida y es un indicador útil para comparar las terapias antisecretoras (Täubel, 2001).

El efecto antisecretor de los inhibidores de la bomba de protones se expresa como la media o la mediana del pH intragástrico en 24 horas o la supresión de la acidez intragástrica durante 24 horas, expresada como el tiempo en que el pH permanece por encima de un límite predefinido. Se definen como objetivo de la terapia antisecretora mantener valores de pH intragástricos superiores a 3 en la úlcera péptica y a 4 en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (Bell, 1992, Gardner, 2001; Gardner, 2001).

La inhibición de la secreción ácida está estrechamente relacionada con el valor del área bajo la curva (AUC) (Yacyshyn, 2002). Los metabolizadores rápidos del CYP2C19 alcanzan valores más bajos de AUC que los metabolizadores lentos, esta diferencia farmacocinética, dependiente del genotipo, se traduce en una menor supresión de la secreción ácida en los metabolizadores rápidos (aproximadamente el 70% de la población caucásica) comparados con los metabolizadores lentos, por lo que los metabolizadores lentos (y los portadores del alelo CYP2C19\*17) tendrían una tasa mayor de respondedores al tratamiento (Wilder-Smith, 2008).

Pantoprazol se absorbe rápidamente tras la administración oral en formas con recubrimiento entérico, que impide su degradación en el medio ácido gástrico.

Pantoprazol es muy estable (tiene una lenta tasa de activación) a valores neutros de pH, en comparación con otros IBP y tiene una curva de concentración plasmática relativamente robusta (Sachs, 2003, Bardou, 2008).

Los inhibidores de la bomba de protones son el tratamiento estándar de las enfermedades producidas por ácido, ulcera gástrica, duodenal, las úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroideos, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la dispepsia, pero las diferencias básicas en su farmacocinética y farmacodinamia pueden tener impacto en su eficacia clínica.

Los parámetros farmacocinéticos críticos (concentración máxima y semivida de eliminación) no se diferencian de forma significativa entre los diferentes inhibidores de la bomba de protones, las diferencias en el metabolismo hepático puede producir variabilidad entre pacientes en la supresión ácida y en el potencial para producir interacción con otros medicamentos y potencialmente, en su eficacia clínica (Robinson, 2003).

Todos los IBP sufren metabolismo hepático, pero existe un significativo polimorfismo genético para una de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP2C19) y se ha demostrado que este polimorfismo incrementa sustancialmente los niveles plasmáticos de pantoprazol (Robinson, 2001; Robinson, 2003).

El metabolismo hepático de un medicamento es fundamental para determinar el potencial para presentar interacciones clínicamente significativas. Pantoprazol parece tener un riesgo bajo de interacción. La magnitud absoluta del riesgo de un IBP en términos de interacción fármaco-fármaco es probablemente baja, excepto las interacciones que ocurren como efecto de clase relacionado con la supresión ácida (por ejemplo, el incremento de la absorción de digoxina o la incapacidad de absorber ketoconazol (Gerson, 2001; Horn, 2006)

## **RESUMEN SOBRE PANTOPRAZOL**

Pantoprazol es un derivado benzimidazol sustituido indicado en el tratamiento de las enfermedades producidas por ácido, úlcera gastroduodenal, reflujo gastroesofágico. Se absorbe rápidamente en formulaciones de recubrimiento entérico, que evita su degradación por el ácido. Su biodisponibilidad es del 77% y no se modifica por la dosis, las dosis repetidas ni la administración concomitante de alimentos. Se metaboliza completamente mediante el CYP2C19 y CYP3A4. La inhibición de la secreción ácida, y por tanto su eficacia clínica, está directamente relacionada con el valor del área bajo la curva (AUC).

La información publicada sobre pantoprazol indica que la administración de alimentos no tiene influencia sobre sus parámetros farmacocinético. Sin embargo algunos estudios si han demostrado impacto. La repercusión clínica de esta alteración no está bien definida.

## **ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA**

Los datos analizados en este trabajo provienen de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia realizados en una Unidad de Fase I.

### **Biodisponibilidad**

La biodisponibilidad oral de un medicamento es la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica en forma inalterada, y se compone de la fracción que penetra en el espacio celular de los enterocitos desde la luz intestinal, la fracción del fármaco que penetra en los enterocitos y que escapa del paso metabólico en la pared intestinal, la fracción del fármaco que penetra en el hígado y escapa del proceso metabólico hepático y la secreción biliar (Jamei, 2009).

Los factores que afectan la biodisponibilidad son:

1. Factores relacionados con la formulación: Las características de la formulación como el tipo de recubrimiento, los excipientes que determinan la disgregación, desagregación y disolución y la tecnología farmacéutica empleada en su fabricación pueden limitar la velocidad de su disponibilidad.
2. Factores relacionados con el principio activo (medicamento): Las propiedades fisicoquímicas del fármaco, solubilidad e ionización, el tamaño de partícula, la degradación intraluminal, la permeabilidad (incluyendo el transporte) tienen impacto en la disolución y absorción.
3. Factores fisiológicos: Hay muchos factores que pueden afectar el tiempo de residencia en el estómago de un fármaco, tanto en su forma sólida como disuelto, incluyendo el volumen de agua con el que se administra o las

condiciones de ayuno o de alimentos. Además hay que tener en cuenta el tránsito gastrointestinal y movilidad, pH del fluido gastrointestinal, secreción y reabsorción, flujo plasmático intestinal, la secreción biliar, recirculación enterohepática y la ingesta de alimentos y líquidos. Diferencias en la fisiología gastrointestinal aumentan la posibilidad de afectar el proceso de absorción de los medicamentos, por ejemplo, cambios en el flujo sanguíneo esplénico pueden determinar diferente metabolismo de primer paso de los medicamentos y modificaciones en la secreción biliar pueden ocasionar cambios por solubilización de los medicamentos liposolubles por las sales biliares (Karalis, 2008; Van Peer, 2010; Mudie , 2010).

La definición de biodisponibilidad se centra en el proceso por el cual los ingredientes o principios activos se liberan de la forma farmacéutica oral y se dirigen al lugar de acción.

El concepto de bioequivalencia es un estándar esencial en el desarrollo de los medicamentos, tanto para los medicamentos innovadores como para los medicamentos genéricos. Los medicamentos innovadores utilizan la bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica entre el producto comercializado que se dispensa en las farmacias y el producto que se utilizó en los ensayos en los que se estableció la eficacia y la seguridad. Los estudios pivotaes de fase III en los que establecen las indicaciones, el uso y la posología requieren que el producto evaluado muestre evidencia de su biodisponibilidad. Todos los productos posteriores que contengan el mismo principio activo o ingrediente farmacéutico activo y tengan las mismas indicaciones deben ser bioequivalentes al producto utilizado en los ensayos clínicos La bioequivalencia es un

instrumento esencial para garantizar la intercambiabilidad terapéutica y la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos (Amidon, 2011)

Bioequivalencia, por tanto, no es exclusivamente un parámetro subrogado de equivalencia terapéutica, sino también de equivalencia respecto a la calidad farmacéutica, que garantiza que dos productos se comportan de la misma forma en todos los pacientes individuales, independientemente de sus características demográficas, la medicación concomitante administrada o su enfermedad (García Arieta, 2010).

Desde una perspectiva farmacocinética, los datos de biodisponibilidad de una formulación concreta ofrecen una estimación de la fracción relativa de la dosis administrada por vía oral que se absorbe y pasa a la circulación, cuando se compara con los datos de biodisponibilidad de una solución, suspensión o forma intravenosa. Los datos de biodisponibilidad ofrecen información indirecta sobre las propiedades de un medicamento antes de entrar en la circulación sistémica, tales como la permeabilidad y la influencia de enzimas presistémicas y/o transportadores.

Se considera que un medicamento es terapéuticamente equivalente al medicamento de referencia si es farmacéuticamente equivalente, es decir, si tiene el mismo principio activo, misma dosis y vía de administración y es bioequivalente. Los medicamentos que son terapéuticamente equivalentes pueden ser intercambiados.

La evaluación de la intercambiabilidad entre medicamentos se realiza mediante los estudios de equivalencia in vivo o estudio de bioequivalencia. Los estudios de

bioequivalencia se consideran estudios subrogados de los estudios clínicos comparativos para la evaluación de la equivalencia terapéutica, tanto respecto a la eficacia como a la seguridad, entre dos medicamentos

La bioequivalencia de diferentes productos se basa en la asunción fundamental de que dos productos son equivalentes si su velocidad y grado de absorción no difieren significativamente cuando se administra la misma dosis molar del producto activo en condiciones experimentales similares, tanto en dosis única como tras la administración de dosis repetidas. Se concluye bioequivalencia cuando los principales parámetros farmacocinéticos utilizados para determinar la velocidad y el grado de absorción de los productos se encuentran dentro de un límite de aceptación predefinido (Midha, 2009).

En los estudios de bioequivalencia se utiliza la curva de concentración plasmática frente al tiempo para evaluar el grado y la velocidad de la absorción (Kong, 2000). Los parámetros seleccionados y los límites de aceptación predefinidos que permiten concluir bioequivalencia son el AUC, área bajo la curva de concentración-tiempo, como reflejo de grado de exposición y la C<sub>max</sub>, la máxima concentración alcanzada o pico de exposición, y el T<sub>max</sub>, o tiempo hasta alcanzar la máxima concentración plasmática que son parámetros dependientes de la velocidad de absorción (Tothfalusi, 1995)

El objetivo del estudio de bioequivalencia es demostrar similar exposición plasmática, que se define estableciendo previamente un límite de aceptación para los parámetros críticos, C<sub>max</sub> y AUC y un intervalo de confianza de este.

En general se acepta como equivalente terapéutico un medicamento cuando el 90% del intervalo de confianza del ratio de este medicamento y el comparador utilizado como referencia está contenido en el intervalo de aceptación 80-125% predefinido para la Cmax y el AUC (Van Peer, 2009). El Intervalo de Confianza ofrece un rango de valores entre los que se puede asegurar con un grado de certeza que se encuentra el valor verdadero.

### **Diseño de los estudios de bioequivalencia**

El diseño adecuado en los estudios de bioequivalencia es un diseño de dos periodos, balanceado, cada tratamiento se asigna a un número igual de sujetos, en dos secuencias, de dosis única y cruzado en el que se administra la formulación test y la formulación referencia a cada sujeto. Los periodos de tratamiento deben estar separados por un periodo de lavado adecuado (Van Peer 2009; CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1).

### **Población del estudio**

Los sujetos incluidos en el estudio de bioequivalencia deben ser seleccionados con el objetivo de permitir detectar diferencias entre los productos. Con objeto de disminuir la variabilidad por causas no relacionadas con los productos los estudios deben realizarse de forma preferente con sujetos voluntarios sanos, incluyendo sujetos de ambos sexos, con especial atención a las mujeres en edad fértil, excepto en los casos en los que la administración del producto comporte riesgos para la seguridad de los voluntarios. El estudio realizado con sujetos sanos permite diferenciar entre formulaciones y sus resultados pueden ser extrapolados a la población en la que este indicada el medicamento, incluyendo población especial como ancianos, niños y pacientes con insuficiencia renal o hepática (Versantvoort, 2008; CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1).

El proceso de absorción desde el intestino a la circulación sistémica es la etapa crítica en la cual las diferencias entre las formulaciones, por ejemplo diferentes excipientes, se hacen aparentes.

En los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia con diseño cruzado cada sujeto es su propio control, ya que recibe los dos medicamentos, y eso se traduce en que los efectos de la formulación pueden evaluarse sin que haya interferencias de los posibles factores intrínsecos que puedan afectar la biodisponibilidad de la sustancia activa.

### **Condiciones del estudio**

El ensayo debe diseñarse de forma que se evite o minimice la variabilidad de todos los factores que afecten al resultado del estudio, excepto los que dependen de las formulaciones que se evalúan. Con este objetivo es necesario estandarizar la ingesta de alimento y líquidos y el tipo de ejercicio permitido a los sujetos. La administración del medicamento se realiza en condiciones prefijadas de alimentación, controlando también la ingesta de líquidos ya que podría modificar el tránsito gastrointestinal (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1).

Los alimentos afectan la liberación y absorción de las formulaciones orales sólidas. La motilidad y actividad secretora gastrointestinal es diferente a la que se observa en ayunas (Levanon, 1998; Koziolk, 2013). Cuando el objetivo es evaluar el impacto de la administración concomitante de alimentos las comidas se administran en tiempos prefijados y su composición se mantiene durante todos los periodos del estudio (Koziolk, 2013). La comida debe ser de alto contenido calórico y rica en grasa. La

cantidad total de calorías debe ser entre 800 – 1.000Kcal, de las cuales 150 Kcal deben provenir de las proteínas, 250 Kcal de los carbohidratos y 500-600 Kcal de las grasas.

Los estudios de bioequivalencia comparan formulaciones en función de parámetros de biodisponibilidad. La estimación adecuada de estos parámetros indica la adecuación de los resultados del estudio y la precisión en la medida de estos parámetros afecta directamente la precisión del estudio.

La curva de concentración/tiempo se obtiene determinando la concentración plasmática en muestras plasmáticas obtenidas de los voluntarios a intervalos de tiempo previamente definidos y suficientes para estimar adecuadamente el tiempo de máxima concentración ( $T_{max}$ ) y la máxima concentración ( $C_{max}$ ) alcanzada por el medicamento. Además, el tiempo de muestreo debe alargarse lo suficiente para permitir estimar el grado de exposición total ( $AUC_{inf}$ ) (Kong, 2000).

## **RESUMEN SOBRE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

La biodisponibilidad oral de un medicamento es la fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica en forma inalterada. La equivalencia terapéutica de dos medicamentos se evalúa mediante estudios de biodisponibilidad comparada, con el objetivo de demostrar similar exposición sistémica.

Los estudios de biodisponibilidad en vivo se realizan administrando el medicamento a sujetos sanos, controlando todos los factores que puedan influir en los parámetros farmacocinéticos, incluyendo la administración de alimentos.

Los sujetos de los ensayos constituyen su propio control por lo que sus condiciones deben mantenerse constantes en los dos periodos del estudio, de forma que todos los factores que afecten la farmacocinética del fármaco y las conclusiones derivadas de su análisis se justifiquen, exclusivamente, por el comportamiento del fármaco administrado.

## **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

## **HIPOTESIS**

Se plantean las siguientes hipótesis:

- La absorción de pantoprazol es menor y más tardía cuando se administra tras un desayuno con alto contenido calórico y graso que administrado en ayunas.
- La alteración de la absorción de pantoprazol tras alimentos afecta de forma más pronunciada a las mujeres.
- La aberrante alteración de la absorción de pantoprazol tras alimentos que se observa en las mujeres esta ocasionada por el ciclo hormonal.

## **JUSTIFICACION Y OBJETIVOS**

## **JUSTIFICACION**

Los datos publicados en la literatura muestran resultados discrepantes respecto al impacto de los alimentos en la biodisponibilidad de pantoprazol.

Algunos autores refieren que la administración concomitante de alimentos no tiene influencia en la biodisponibilidad de pantoprazol. Esta misma información se incluye en la Ficha Técnica del producto. Sin embargo, un estudio farmacocinético comparando la biodisponibilidad de dos formulaciones de pantoprazol administrado tras la ingesta de alimentos y en ayunas, en los que se tomaron muestras para la detección de niveles plasmáticos de pantoprazol evidenció una pronunciada influencia de los alimentos en la absorción de pantoprazol, una gran variabilidad intra-sujeto y, en algunos sujetos, no se pudieron detectar niveles plasmáticos hasta 24 horas de la administración (de Campos, 2007).

Por otra parte, se han identificado varios factores que pueden tener impacto en el diferente comportamiento de los medicamentos entre hombres y mujeres. Desde factores fisiológicos, como el pH, tiempo de tránsito gastrointestinal, motilidad intestinal, o diferencias en la expresión de ciertas proteínas transportadoras, como Pglicoproteína (PGP) o el nivel de enzimas metabolizadoras. Estos factores no influyen en el resultado de los estudios de bioequivalencia, ya que en estos estudios cada sujeto es su propio control, ya que se administran los dos medicamentos al mismo sujeto, sin embargo la variabilidad de algunos parámetros fisiológicos sí que puede tener impacto en el resultado del estudio.. Una vez absorbido el medicamento el volumen de agua corporal, extracelular e intracelular, es menor en las mujeres por lo que la misma dosis de un medicamento muy soluble ocasionará mayor concentración plasmática en mujeres

que en hombres. La composición de grasa del organismo se ha identificado como la causa de la diferencia en la distribución de diazepam entre hombres y mujeres (Thurmann, 1998).

Las diferencias en el metabolismo se han relacionado con la actividad del CYP450, mayor en las mujeres para CYP3A4 y CYP2D6, aunque solo algunos medicamentos presentan mayor concentración en las mujeres (Fletcher, 1994; Anderson, 2002; Soldin, 2009).

Sin embargo también se ha sugerido una potencial influencia del ciclo menstrual en el metabolismo de los medicamentos y se han publicado resultados de estudios que muestran alteraciones en la farmacocinética de algunos fármacos como las anfetaminas, benzodiazepinas y cafeína, durante el ciclo menstrual. (Baraona, 2001; Mitchell, 2009).

Respecto al impacto del ciclo menstrual en la farmacocinética de los inhibidores de la bomba de protones, Nazir investigó la farmacocinética de omeprazol en distintas fases del ciclo menstrual, analizando los parámetros farmacocinéticos de omeprazol, 5-hydroxi-omeprazol y omeprazol sulfona en tres fases del ciclo menstrual. Los investigadores evaluaron la actividad del CYP2C19 y del CYP3A4 mediante el ratio  $AUC_{OH-OMP}/AUC_{OMP}$  y  $AUC_{OMP-SUL}/AUC_{OMP}$ , respectivamente.

En este estudio se demostró un incremento significativo ( $p < 0.05$ ) de  $AUC_{inf}$  y  $CL/F$  en la fase folicular y en la fase menstrual, respectivamente. El  $AUC_{inf}$  de 5-hydroxi omeprazol también fue significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) en la fase folicular. El ratio metabólico (MR) de 5-hydroxi omeprazol y omeprazol sulfona fueron menores

en la fase folicular comparado con la fase lútea. Los autores concluyen que el nivel más alto de estrógenos en la fase folicular puede incrementar la absorción de omeprazol. El menor ratio metabólico (MR) para 5-hydroxy omeprazol y omeprazol sulfona en la fase folicular comparado con la fase lútea sugiere que el metabolismo de omeprazol es menor en la fase folicular comparado con la fase lútea, en la que predomina la progesterona (Nazir, 2015)

Al describir el metabolismo de los medicamentos normalmente se adjudica un único valor, en general la media aritmética, a los parámetros farmacocinéticos, que se utiliza como valor de referencia para todas las poblaciones. Estos valores solo se modifican para los casos de trastornos de metabolismo o eliminación (insuficiencia hepática o renal). No se tienen en cuenta otros factores como el ciclo menstrual, sin embargo los cambios bioquímicos y fisiológicos que ocurren durante el ciclo menstrual pueden afectar el metabolismo (Rubinow, 2004; Wilkinson 2005; Mitchell, 2009).

El nivel de estrógenos y progesterona circulante puede alterar la actividad enzimática, aumentando la acumulación o disminuyendo la eliminación de algunos fármacos (Wilson 1982; Fife, 2004). Sin embargo, aunque se piensa que las hormonas sexuales pueden tener un papel predominante en las diferencias en el perfil farmacocinético entre hombres y mujeres, no hay estudios concluyentes al respecto (Tanaka, 1999; Williams, 2002)

Los datos de la literatura sugieren la posibilidad de que la fase del ciclo menstrual tenga un impacto en la biodisponibilidad de algunos medicamentos, sin embargo no existe

información en la literatura científica sobre el impacto del ciclo menstrual en la absorción de pantoprazol (Dick, 2005).

El análisis de los resultados de nuestros estudios de bioequivalencia de pantoprazol realizados tanto en condiciones de ayunas como tras la administración de alimentos mostró un importante impacto de en los parámetros farmacocinéticos de la situación postprandial. La absorción de pantoprazol era menor y se retrasaba de forma considerable el tiempo hasta alcanzarla concentración máxima. Este efecto es más acusado en las mujeres.

Por otra parte, existen datos en la literatura que indican cierto impacto del ciclo menstrual sobre la absorción de omeprazol, fármaco inhibidor de la bomba de protones, al igual que pantoprazol, pero en el caso de omeprazol el efecto del genero se evidencia en los estudios administrando el medicamento en condiciones de ayunas.

## **OBJETIVOS**

- Evaluar la influencia del género del sujeto en la absorción de pantoprazol administrado con alimentos.
- Evaluar si la farmacocinética excepcionalmente alterada de pantoprazol administrado junto con alimentos corresponde a que el estudio se realiza en un momento determinado del ciclo menstrual.
- Inferir la relevancia de la inclusión de hombres o mujeres en los estudios de bioequivalencia.

## **MATERIAL Y METODOS**

## **ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

### **Criterios de selección de los estudios**

La evaluación del impacto de los alimentos en los parámetros farmacocinéticos de pantoprazol se realizó analizando los datos de estudios de bioequivalencia. Los ensayos se realizaron en el año 2007 en la Unidad de Estudios de Farmacología Clínica, del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Se establecieron los siguientes criterios para la selección de los ensayos:

- Los criterios de selección de los sujetos incluidos en los estudios debían ser idénticos o comparables.
- Los procedimientos para la realización de los estudios debían ser idénticos.
- La administración del fármaco debía realizarse en condición de ayuno o postprandial
- Los productos en evaluación, dosis y lote, deberían haberse administrado en ambas condiciones.
- Los estudios podrían evaluar diferentes dosis de pantoprazol, ya que la cinética del producto es lineal hasta la dosis de 80 mg.

Las condiciones experimentales fueron similares en todos los ensayos, modificándose solo dos parámetros: dosis administrada y la alimentación.

- Dosis: En los ensayos se evaluaron la dosis de 20 mg y la dosis de 40 mg de pantoprazol. Se utilizaron estas dosis ya que son las autorizadas y las que se

administran en la práctica clínica. En cuatro de los estudios analizados se utilizó una dosis de 20 mg y en dos estudios se administró la dosis de 40 mg.

- Condiciones de administración: De los cuatro estudios en los que se administró la dosis de 20 mg dos se realizaron en condiciones de ayunas y en los otros dos se administró el medicamento después de la ingesta de alimentos. De los dos estudios en los que se administró la dosis de 40 mg, uno se realizó en condiciones de ayunas y otro con alimentos.

La tabla 1 muestra las características de los ensayos incluidos en el análisis.

**Tabla1. Estudios de bioequivalencia**

						Nº de sujetos
Dosis administrada	20 mg	Condición	Ayuno	Estudio	C	24
					F	30
			Postprandial	Estudio	D	30
					E	40
			Total			124
40 mg	Condición	Ayuno	Estudio	B	24	
		Postprandial	Estudio	A	30	
		Total			54	
Total						178

En todos los casos el objetivo del estudio fue evaluar la biodisponibilidad de diferentes formulaciones de pantoprazol y evaluar el impacto en la misma de la administración concomitante de alimentos.

La población fuente sumó un total de 178 sujetos. La dosis de 20 mg de pantoprazol se analizó en 124 sujetos, y la dosis de 40 mg en 54 sujetos.

La condición de administración del fármaco en relación con las comidas se obtuvo en situación de ayuno en 78 sujetos y postprandial en 100 sujetos.

Las características de los medicamentos, composición, proceso de fabricación, etc, condicionan el proceso de solubilización y posterior absorción del medicamento, y por lo tanto los parámetros farmacocinéticos. Se administró el mismo medicamento (dosis y lote) en ambas condiciones para evitar el sesgo que pudiera producir en el análisis del impacto de los alimentos la administración de diferentes productos

### **Consideraciones éticas**

Los ensayos clínicos se realizaron en el año 2007, siguiendo la misma metodología de investigación clínica e idénticos procedimientos de trabajo. Los estudios se realizaron en la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Los ensayos clínicos se realizaron de acuerdo a las recomendaciones éticas internacionales aplicables a la investigación clínica en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki (1.964) y sus revisiones posteriores. Todos los ensayos recibieron el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (Madrid) y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Previamente a su participación los sujetos fueron informados del tipo de estudio, de sus objetivos, de los efectos del medicamento y de los posibles riesgos a los que se expondrían. Tras facilitar la información sobre el estudio y aclarar las dudas, se obtuvo el consentimiento de los sujetos que participaron en los estudios.

### **Objetivo**

El objetivo principal de los estudios fue la evaluación de la biodisponibilidad/bioequivalencia de las formulaciones de pantoprazol mediante el cálculo de los parámetros farmacocinéticos que definen bioequivalencia.

### **Diseño**

Todos los estudios se realizaron siguiendo un diseño común: estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia, fase I, aleatorizado, abierto, cruzado, de dos periodos con una semana mínima de periodo de lavado, en cada uno de los cuales se administró una dosis oral de cada una de las formulaciones evaluadas (medicamento test o referencia).

En el caso de los estudios en los que la medicación se administró en ayunas, los sujetos permanecieron en condiciones de ayunas durante las 10 horas anteriores a la administración del medicamento y hasta 4 horas después.

En el estudio de interacción con alimentos la medicación se administró inmediatamente después de la ingesta de un desayuno con alto contenido en calorías y grasa. El desayuno contenía un total de 980 calorías con una distribución de

grasas/carbohidratos/proteínas de 50/35/15, respectivamente. La composición del alimento administrado con la medicación fue similar en todos los estudios.

Todos los ensayos se realizaron manteniendo las mismas condiciones. Se prohibió la administración de medicación concomitante desde 15 días antes del inicio del estudio, También se restringió la ingesta de bebidas alcohólicas o que contuvieran xantinas (café, té, refrescos de cola), zumo de pomelo. Igualmente se prohibió la realización de ejercicio físico extenuante 72 horas antes del inicio del ensayo.

### **Sujetos**

En los estudios se incluyeron voluntarios sanos de ambos sexos. Se consideraron sujetos elegibles aquellos que cumplieran todos los criterios preestablecidos de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Los criterios de inclusión/exclusión fueron comunes a todos los estudios, independientemente de la dosis o la condición.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos de edad comprendida entre 18 y 40 años.
- Mujeres con capacidad de concebir que tuvieran un resultado negativo en la prueba de embarazo que se realizó antes de su inclusión en el estudio y que se comprometieran a utilizar un método contraceptivo eficaz durante el estudio (excluyendo contraceptivos orales)
- Peso comprendido entre 50 y 100 kg y un Índice de Masa Corporal (IMC) entre 18 y 27.
- Ausencia de cualquier desviación clínicamente significativa de los rangos normales en la exploración física o electrocardiográfica, o valores fuera de los

rangos de la normalidad en las pruebas de laboratorio que se consideraran médicamente significativos.

- Individuos que expresaran su voluntad de participar en el estudio (hombres y mujeres) después de haber recibido una información adecuada sobre el estudio, sus objetivos y sus riesgos y firmaran el formulario de consentimiento informado, sin influencia exterior que condicione su aceptación

Criterios de exclusión: No se incluyeron en el estudio los sujetos que cumplían las siguientes condiciones:

- Fumadores durante las seis semanas previas al estudio.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Sujetos que tuvieran antecedentes de abuso de drogas, alcoholismo y/o utilización de drogas de abuso durante el mes anterior a la inclusión en el estudio.
- Consumo elevado de bebidas estimulantes (equivalente a 400 mg de cafeína/día)
- Utilización de medicación que pudiera interferir con los objetivos del estudio:
- Uso habitual de medicamentos las dos semanas anteriores a la inclusión en el estudio
- Utilización de inhibidores o inductores enzimáticos en los tres meses previos a la inclusión (barbitúricos, carbamazepina, eritromicina, fenitoína, anticonceptivos orales, etc.)
- Cualquier medicación concomitante fue evaluada por el investigador para decidir la inclusión en el estudio.
- Sujetos que hubieran participado en otro ensayo en los tres meses previos a la inclusión o en cuatro ensayos en el último año.

- Cualquier alteración médica significativa o cirugía mayor en los tres últimos meses.
- Incapacidad para cooperar con los investigadores.
- Historia de alergias a medicamentos.
- Cualquier patología que pueda afectar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción.
- HIV o hepatitis B ó C.
- Donación o pérdida de sangre (200 mL) en los últimos 3 meses o transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos 6 meses.
- Práctica de ejercicio físico extenuante durante las 72 horas previas a la admisión.
- Consumo de alcohol en las 48 horas previas a la admisión.

### **Tratamiento**

La asignación de los sujetos a la secuencia de tratamiento se determinó mediante una aleatorización generada por ordenador para asegurar que el número de sujetos asignados a cada secuencia de tratamiento no difería. Se siguió el mismo proceso de aleatorización para la asignación de tratamiento en todos los ensayos que se analizan en este trabajo.

El medicamento se administró, en todos los estudios en una dosis única.

En el primer periodo del estudio los voluntarios recibieron una dosis del medicamento asignado de acuerdo a la aleatorización (medicamento test o referencia). Tras un periodo de lavado de 7 días los sujetos recibieron en el segundo periodo una dosis del otro medicamento.

El mismo medicamento (lote y dosis) se evaluó en ambas condiciones: alimentos y ayunas.

La Tabla 2 resume las características de los medicamentos de los ensayos.

**Tabla 2: Medicamentos de los estudios**

						Medicamento (ref/test)
Dosis administrada	20 mg	Condición	Ayuno	Estudio	C	Lote 1/ Lote 2
						F
						Lote 3/ Lote 4
						Postprandial
						Estudio D
						Lote 1/ Lote 2
						E
						Lote 3/ Lote 4
						Estudio B
	40 mg	Condición	Ayuno	Estudio	B	Lote 5/ Lote 6
						Postprandial
						Estudio A
						Lote 5/ Lote 6

En el caso de los estudios de interacción con alimentos se administró el medicamento inmediatamente después de la ingesta del desayuno preestablecido. El desayuno contenía un total de 980 calorías con una distribución de grasas/carbohidratos/proteínas de 50/35/15, respectivamente. La composición y proporción de nutrientes del desayuno fue la misma en todos los ensayos.

### **Desarrollo del estudio**

Después de realizar el screening de preselección y haber firmado el consentimiento informado, los sujetos seleccionados para realizar el ensayo fueron ingresados en la Unidad de Ensayos Clínicos. El ingreso se produjo la noche anterior al día de la administración del medicamento.

El medicamento del ensayo se administró a primera hora de la mañana. De acuerdo con el diseño del estudio, en los ensayos realizados en ayunas se administró la medicación después de 10 horas de ayuno junto con un vaso de 200 mL de agua. En los ensayos con alimentos los sujetos tomaron el desayuno con un alto contenido en calorías y grasas en un tiempo de 30 minutos. Posteriormente a la administración del medicamento los sujetos debían permanecer sentados durante 4 horas. La ingesta de líquidos se restringió desde 1 hora antes hasta 2 horas después de la administración del medicamento.

Tras un periodo de lavado de 7 días en el que se mantuvieron las restricciones de medicación y alimentos y bebidas (xantinas, café, té, pomelo), los sujetos ingresaron de nuevo en la Unidad de Ensayos Clínicos para completar el segundo periodo, siguiendo el mismo esquema que en el primer periodo. Se administró el medicamento correspondiente y el periodo de ayuno o alimento se desarrolló de forma idéntica al primer periodo.

### **Muestras plasmáticas - Tiempos de muestreo**

Para determinar la concentración plasmática del medicamento se extrajeron muestras de sangre en tiempos pre-especificados en el protocolo, con una extracción previa (basal) a la administración del fármaco para descartar concentración del medicamento previa a su administración en el estudio.

Las extracciones se prolongaron hasta 12 horas después de la administración del medicamento en el caso de los estudios en ayunas y hasta 15 horas en el caso de los estudios con alimentos

Tiempos de extracción en los estudios en ayunas:

0h (basal), 0,5h, 1h, 1,5h, 2h, 2,33h, 2,67h, 3h, 3,5h, 4h, 4,5h, 5h, 5,5h, 6h, 8h, 10h y 12h.

Tiempos de extracción en los estudios con alimentos:

0h (basal), 1,5h, 3h, 3,5h, 4h, 4,5h, 5h, 5,5h, 6h, 6,5h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, y 15h.

### **Cálculo de los parámetros cinéticos**

Las variables utilizadas para evaluación fueron los parámetros farmacocinéticos que definen la biodisponibilidad. Para el cálculo de estos parámetros se extrajeron las muestras plasmáticas en tiempos predefinidos.

- C<sub>max</sub>: Concentración plasmática máxima.
- AUC(0-t): Área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo, calculada hasta la última concentración cuantificable.
- AUC(0-∞): Área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo extrapolada a infinito.
- T<sub>max</sub>: Tiempo transcurrido hasta alcanzar C<sub>max</sub>.

El método de ajuste cinético utilizado siguió un método no compartimental y todos los parámetros farmacocinético se obtuvieron a partir de las concentraciones plasmáticas de pantoprazol.

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales se realizó utilizando las concentraciones plasmáticas del medicamento en cada uno de los tiempos reales de extracción de cada sujeto.

La C<sub>max</sub> y la T<sub>max</sub> se calculan directamente a partir de las concentraciones plasmáticas.

El AUC se calculó utilizando el método trapezoidal lineal a partir de la concentración plasmática frente al tiempo. Su extrapolación a infinito se realizó a partir del cálculo de la K<sub>e</sub> en la fase de eliminación. Los puntos que se utilizan para determinar esta constante se definen por procedimiento automatizado NonLin, seleccionando el máximo número de puntos que ofrezcan el mayor coeficiente de ajuste.

#### **Método analítico de valoración de pantoprazol en plasma**

Se extrajeron 7 mL de sangre en cada tiempo de extracción. Para validar el método analítico se obtuvo una muestra de 20mL en el tiempo basal. Las muestras extraídas a los voluntarios se centrifugaron a 4<sup>0</sup>C y 3000 rpm durante 10 minutos. El plasma obtenido se distribuyó en dos alícuotas de igual volumen y se congeló a  $\leq -20^0$  C hasta su análisis. Una de las alícuotas se utilizó para el análisis del nivel plasmático de pantoprazol y la segunda alícuota se almacenó como reserva.

El análisis de las muestras se realizó de acuerdo a las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio publicadas por la OECD (OECD Principles of Good Laboratory Practice, C (81) 30 (Final), Paris, May 1981. Annex 2), adoptado por la Unión Europea en la

Directiva 99/11/CE y en España por el real Decreto 822/1993, modificado por el Real Decreto 1369/2000.

Las muestras plasmáticas se analizaron, en todos los casos, en el mismo laboratorio. Se utilizó el mismo método analítico y procedimientos para todas las detecciones.

Para la cuantificación de los niveles de pantoprazol se desarrolló y validó un método de detección de pantoprazol en muestras plasmáticas. El análisis se realizó mediante un método LC-MS/MS.

La validación implicó el análisis de la curvas de calibración y controles de calidad a diferentes concentraciones para determinar la linealidad, la precisión y la exactitud inter e intra “run”, recuperación, selectividad, límite de cuantificación y estabilidad.

Las muestras fueron analizadas de forma ciega, identificadas mediante el código del estudio, número del sujeto, periodo y tiempo de extracción. Todas las muestras de un mismo sujeto se analizaron en el mismo lote, para disminuir la variabilidad entre lotes analíticos.

El método implica un procedimiento de extracción de la fase sólida, midiendo pantoprazol y el estándar interno por cromatografía de líquidos acoplada a detector de masas (LC-MS/MS).

El sistema de cromatografía líquida modular estaba compuesto por un automuestreador HCT (CTC-PAL), una bomba de alta presión (Perkin Elmer serie 200), un

espectrómetro de masas API 3000 (MDS Sciex) con su ordenado Mini Tower GX400 (Dell) e impresora HPLaserjet P3005 (Hewlett Packard). Los datos se recogieron e integraron mediante el software MDS Sciex Analyst versión 1.4.2.

La separación se realizó con una columna de fase inversa. La fase móvil fue acetonitrilo y la separación cromatográfica se realizó a temperatura ambiente con un flujo de 0.8 mL/min.

Para realizar la extracción se transfirieron 100  $\mu$ L de plasma de cada muestra obtenida durante el estudio clínico a un tubo que contenía 400  $\mu$ L de solución del estándar interno y después se procedió a la extracción.

Pantoprazol se extrajo de una alícuota de plasma humano con EDTA K3 utilizando un procedimiento de extracción de fase sólida y después se inyectó en un cromatógrafo equipado con un detector de espectrometría de masas

Antes del estudio se prepararon curvas de calibración y muestras de control de calidad. Las muestras del estudio se analizaron utilizando una curva de calibración y 4 grupos de muestras de control de calidad

El límite inferior de cuantificación (menor nivel estándar con un coeficiente de variación menor de 20%) se estableció en 20.02 ng/mL.

Las muestras se analizaron de forma ciega, sin que el analista conociera el tratamiento al que correspondía la muestra analizada.

Para minimizar el efecto de la variabilidad entre lotes analíticos, todas las muestras correspondientes a un sujeto se analizaron en el mismo lote.

Las muestras del estudio que presentaron valores superiores al rango de la curva de calibración se reanalizaron después de aplicar un factor de dilución. Algunas muestras de control de calidad se diluyeron con el mismo factor que el aplicado a las muestras del estudio.

### **Sujetos**

Se incluyeron en los estudios un total de 178 voluntarios, 78 sujetos en los estudios en ayunas y 100 en los estudios de interacción con alimentos.

Del total de 178 voluntarios incluidos, 94 eran mujeres y 84 hombres. La tabla 3 muestra la distribución de los sujetos en los ensayos.

**Tabla 3. Voluntarios incluidos en los estudios**

					N° de	Hombres	Mujeres			
					sujetos					
Dosis	20	Condición	Ayuno	Estudio	C	24	10	14		
administrada	mg				F	30	15	15		
					Postprandial	Estudio	D	30	13	17
						E	40	19	21	
					Total		124	57	67	
						Estudio	B	24	12	12
	40	Condición	Ayuno							
	mg				Postprandial	Estudio	A	30	15	15
					Total		54	27	27	
					Total		178	84	94	

Finalizaron los estudios y fueron evaluables para biodisponibilidad, 164 voluntarios, 81 mujeres y 83 hombres.

**Tabla 4. Voluntarios evaluables**

Estudio	Nº voluntarios incluidos	Nº voluntarios evaluables	Nº mujeres evaluables	Nº hombres evaluables
C	24	21	12	9
F	30	28	13	15
D	30	30	17	13
E	40	32	13	19
B	24	24	12	12
A	30	29	14	15
	178	164	81	83

En los estudios en condiciones de ayunas se incluyeron un total de 78 sujetos de los cuales 41 eran mujeres y 37 hombres.

La Tabla 5 muestra la distribución de los sujetos, de acuerdo al sexo, incluidos en los estudios en ayunas.

**Tabla 5. Número de sujetos/sexo incluidos en los estudios en ayunas**

Estudio	Nº voluntarios incluidos	Nº mujeres incluidas	Nº hombres incluidos
C	24	14	10
F	30	15	15
B	24	12	12
	78	41	37

En los estudios de administración del medicamento tras alimentos se incluyeron un total de 100 sujetos de los cuales 53 eran mujeres y 47 hombres

La Tabla 6 muestra la distribución de los sujetos, de acuerdo al sexo, incluidos en los estudios en condición postprandial.

**Tabla 6. Número de sujetos/sexo incluidos en los estudios con alimentos**

	Nº voluntarios incluidos	Nº mujeres incluidas	Nº hombres incluidos
D	30	17	13
E	40	21	19
A	30	15	15
	100	53	47

## **RESULTADOS**

## ANALISIS DESCRIPTIVO DEL RESULTADO DE LOS ESTUDIOS

Se realiza un análisis descriptivo de los resultados de los estudios de bioequivalencia

Se muestra el resultado de los siguientes parámetros farmacocinéticos analizados en los estudios:

- $C_{max}$  = Concentración plasmática máxima.
- $AUC_{inf}$  = Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada al infinito a partir de los datos observados en el último punto de muestreo.
- $AUC_t$  = Área bajo la curva de concentración plasmática hasta el último punto de muestreo disponible con concentración detectable
- $T_{max}$  = Tiempo desde la administración del medicamento hasta alcanzar la concentración máxima.

Los parámetros se expresan en las siguientes unidades:  $C_{max}$ =ng/mL;  $AUC$ =h\*ng/mL;  
 $T_{max}$ =h.

## Análisis descriptivo del resultado de los estudios en ayunas

La tabla 7 muestra el resultado de los principales parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones de pantoprazol sometidas a ensayo.

**Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos estudios ayunas**

	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
Estudio B (40 mg)	Tmax R	2,67	0,62	1,67	2,67	4,00	23,15
	Tmax T	2,77	0,68	1,67	2,67	4,00	24,45
	Cmax R	2839,75	689,02	1717,57	2858,72	3982,99	24,26
	Cmax T	2665,75	886,48	1256,80	2508,02	5303,03	33,25
	AUCt R	5762,04	2590,84	1976,74	5244,91	10745,73	44,96
	AUCt T	5772,85	3217,32	1920,72	4799,78	13763,41	55,73
	AUCinf R	5851,22	2644,44	2007,94	5290,12	11037,01	45,19
	AUCinf T	5897,45	3342,41	1969,10	4866,86	14327,00	56,68
Estudio C (20 mg)	Tmax R	2,43	0,74	1,00	2,33	4,00	30,66
	Tmax T	2,61	1,00	1,33	2,33	4,50	38,42
	Cmax R	1732,00	540,39	992,49	1641,63	3096,03	31,20
	Cmax T	1470,20	410,61	760,47	1359,72	2257,48	27,93
	AUCt R	3289,88	2289,15	1599,32	2411,23	13387,75	69,58
	AUCt T	3006,20	1978,87	1038,81	2386,27	10324,49	65,83
	AUCinf R	3870,88	4569,22	1612,38	2445,15	22903,71	118,04
	AUCinf T	3445,20	3693,56	1051,24	2424,61	18881,26	107,21
Estudio F (20 mg)	Tmax R	2.20	0.63	1.33	2.00	3.50	28.59
	Tmax T	2.90	1.02	1.33	2.67	5.00	35.13
	Cmax R	1802.34	409.56	977.95	1780.00	2731.30	22.72
	CmaxT	1480.96	461.41	0.00	1525.14	2190.39	31.16
	AUCt R	3380.48	1840.97	1111.68	3125.35	10142.28	54.46
	AUCt T	2997.97	1513.75	0.00	2917.00	6830.49	50.49
	AUCinf R	3495.23	2171.09	1122.40	3156.33	12319.76	62.12
	AUCinf T	3314.67	2031.47	1255.63	2978.07	11373.27	61.29

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

## Análisis descriptivo del resultado de los estudios de interacción con alimentos

La tabla 8 muestra el resultado de los principales parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones de pantoprazol sometidas a ensayo.

**Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos estudios con alimentos**

	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
Estudio A (40mg)	Tmax R	5,42	2,11	1,50	6,00	10,00	39,04
	Tmax T	6,35	1,94	3,00	6,25	12,00	30,56
	Cmax R	2681,32	830,41	1072,24	2660,81	4794,00	30,97
	Cmax T	2769,46	878,75	1331,39	2598,91	4755,10	31,73
	AUCt R	5239,43	2261,22	2150,87	4564,29	9638,29	43,16
	AUCt T	6039,03	4428,48	2298,48	4657,60	23499,22	73,33
	AUCinf R	5333,47	2338,55	2170,93	4616,13	10102,77	43,85
	AUCinf T	6512,05	5757,60	2331,49	4723,28	39629,89	88,41
Estudio D (20 mg)	Tmax R	5,83	2,63	1,50	6,00	12,00	45,13
	Tmax T	6,90	2,66	1,50	6,50	14,00	38,56
	Cmax R	1253,39	611,96	0,00	1371,18	2865,39	48,82
	Cmax T	1091,73	596,51	0,00	1146,67	2462,92	54,63
	AUCt R	2209,09	1467,18	0,00	1949,12	7513,89	66,41
	AUCt T	1862,89	1259,73	0,00	1505,65	5208,31	67,62
	AUCinf R	2659,77	2566,30	830,68	2071,63	14772,20	96,48
	AUCinf T	2164,62	1167,18	467,98	1661,57	5421,80	53,92
Estudio E (20 mg)	Tmax R	5,50	1,55	3,00	5,50	10,00	28,19
	Tmax T	6,53	1,98	1,50	6,50	11,00	30,25
	Cmax R	1542,87	552,37	652,80	1440,18	3178,71	35,80
	Cmax T	1234,11	461,80	581,15	1099,84	2309,26	37,42
	AUCt R	2780,53	2226,57	1315,93	2239,26	13764,95	50,50
	AUCt T	2539,23	1931,00	1259,23	1947,81	11485,44	50,57
	AUCinf R	2959,35	2991,21	1338,85	2262,13	18426,08	101,08
	AUCinf T	2787,32	2926,52	1277,94	1995,03	17548,79	104,99

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

El resultado del análisis de los parámetros farmacocinéticos obtenidos en los estudios realizados tras la administración de alimentos muestra que los valores de  $C_{max}$  y AUC son inferiores a los obtenidos en condiciones de ayunas.

Así mismo se observa un retraso de la  $T_{max}$  en el caso de estudios postprandiales, con valores cercanos a las 6 horas frente a las cerca de 3 horas obtenidas para la  $T_{max}$  en los estudios en ayunas.

## **Análisis descriptivo de los resultados de los estudios con alimentos frente a la condición de ayunas**

El análisis comparativo de los resultados de los estudios con alimentos frente a los estudios en ayunas muestra diferencias en los parámetros obtenidos en cada una de las condiciones estudiadas.

Las siguientes tablas se expone el resultado obtenido en el estudio en condiciones de ayunas con el resultado en condiciones de alimentos, comparando los estudios en los que se administró la misma dosis de pantoprazol y los mismos medicamentos en cada condición estudiada.

## Pantoprazol 40 mg

**Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 40 mg administración en ayunas y con alimentos.**

Dosis 40 mg	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
Estudio A (alimen)	Tmax R	5,42	2,11	1,50	6,00	10,00	39,04
	Tmax T	6,35	1,94	3,00	6,25	12,00	30,56
	Cmax R	2681,32	830,41	1072,24	2660,81	4794,00	30,97
	Cmax T	2769,46	878,75	1331,39	2598,91	4755,10	31,73
	AUCt R	5239,43	2261,22	2150,87	4564,29	9638,29	43,16
	AUCt T	6039,03	4428,48	2298,48	4657,60	23499,22	73,33
	AUCinf R	5333,47	2338,55	2170,93	4616,13	10102,77	43,85
	AUCinf T	6512,05	5757,60	2331,49	4723,28	39629,89	88,41
	Tmax R	2,67	0,62	1,67	2,67	4,00	23,15
	Tmax T	2,77	0,68	1,67	2,67	4,00	24,45
Estudio B (ayun)	Cmax R	2839,75	689,02	1717,57	2858,72	3982,99	24,26
	Cmax T	2665,75	886,48	1256,80	2508,02	5303,03	33,25
	AUCt R	5762,04	2590,84	1976,74	5244,91	10745,73	44,96
	AUCt T	5772,85	3217,32	1920,72	4799,78	13763,41	55,73
	AUCinf R	5851,22	2644,44	2007,94	5290,12	11037,01	45,19
	AUCinf T	5897,45	3342,41	1969,10	4866,86	14327,00	56,68

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

En el ensayo se administró el mismo medicamento, lote y dosis, en cada condición.

## Pantoprazol 20 mg: Estudios C y D

**Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 20 mg administración en ayunas y con alimentos, estudios D y C**

Dosis	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
20 mg	Tmax R	5,83	2,63	1,50	6,00	12,00	45,13
	Tmax T	6,90	2,66	1,50	6,50	14,00	38,56
	Cmax R	1253,39	611,96	0,00	1371,18	2865,39	48,82
	Cmax T	1091,73	596,51	0,00	1146,67	2462,92	54,63
	AUCt R	2209,09	1467,18	0,00	1949,12	7513,89	66,41
	AUCt T	1862,89	1259,73	0,00	1505,65	5208,31	67,62
	AUCinf R	2659,77	2566,30	830,68	2071,63	14772,20	96,48
	AUCinf T	2164,62	1167,18	467,98	1661,57	5421,80	53,92
Estudio D (alim)	Tmax R	2,43	0,74	1,00	2,33	4,00	30,66
	Tmax T	2,61	1,00	1,33	2,33	4,50	38,42
	Cmax R	1732,00	540,39	992,49	1641,63	3096,03	31,20
	Cmax T	1470,20	410,61	760,47	1359,72	2257,48	27,93
	AUCt R	3289,88	2289,15	1599,32	2411,23	13387,75	69,58
	AUCt T	3006,20	1978,87	1038,81	2386,27	10324,49	65,83
	AUCinf R	3870,88	4569,22	1612,38	2445,15	22903,71	118,04
	AUCinf T	3445,20	3693,56	1051,24	2424,61	18881,26	107,21

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

El mismo medicamento (lote y dosis) test y referencia se administró en ambos estudios

## Pantoprazol 20 mg: Estudios E y F

**Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 20 mg administración en ayunas y con alimentos, estudios E y F**

Dosis	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
20 mg							
Estudio E (alim)	Tmax R	5,50	1,55	3,00	5,50	10,00	28,19
	Tmax T	6,53	1,98	1,50	6,50	11,00	30,25
	Cmax R	1542,87	552,37	652,80	1440,18	3178,71	35,80
	Cmax T	1234,11	461,80	581,15	1099,84	2309,26	37,42
	AUCt R	2780,53	2226,57	1315,93	2239,26	13764,95	50,50
	AUCt T	2539,23	1931,00	1259,23	1947,81	11485,44	50,57
	AUCinf R	2959,35	2991,21	1338,85	2262,13	18426,08	101,08
	AUCinf T	2787,32	2926,52	1277,94	1995,03	17548,79	104,99
Estudio F (ayun)	Tmax R	2.20	0.63	1.33	2.00	3.50	28.59
	Tmax T	2.90	1.02	1.33	2.67	5.00	35.13
	Cmax R	1802.34	409.56	977.95	1780.00	2731.30	22.72
	Cmax T	1480.96	461.41	0.00	1525.14	2190.39	31.16
	AUCt R	3380.48	1840.97	1111.68	3125.35	10142.28	54.46
	AUCt T	2997.97	1513.75	0.00	2917.00	6830.49	50.49
	AUCinf R	3495.23	2171.09	1122.40	3156.33	12319.76	62.12
	AUCinf T	3314.67	2031.47	1255.63	2978.07	11373.27	61.29

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

El mismo medicamento (lote y dosis) test y referencia se administró en ambos estudios

En todos los estudios se observa similar impacto de la administración concomitante de alimentos, en el mismo sentido en todas las observaciones, con prolongación de la Tmax y disminución de los valores de Cmax y AUC.

La administración de una dosis única de pantoprazol junto con alimentos resulta en una disminución del grado y la velocidad de absorción, junto con un retraso del tiempo hasta

alcanzar la concentración máxima. Esto se traduce en una menor  $C_{max}$  y AUC y una  $T_{max}$  más prolongada.

### **Influencia en los parámetros farmacocinéticos del medicamento administrado**

Los estudios se realizaron para comparar la biodisponibilidad de una nueva formulación de pantoprazol en proceso de desarrollo frente a un lote del medicamento comercializado utilizado como formulación de referencia. El mismo lote de la formulación de referencia fue utilizado en los estudios en ayunas y en alimentos. También se comparó el mismo de lote del producto en desarrollo en condiciones de ayunas y alimentos.

La absorción de un medicamento y por lo tanto sus parámetros farmacocinéticos puede estar influenciada por el tipo de formulación administrada. Factores que afectan al principio activo como el tamaño de partícula, área superficial o la forma cristalina o factores que dependen de la formulación como el tipo de forma farmacéutica y los excipientes que contiene pueden tener impacto en los parámetros farmacocinéticos ya que estos dependen del proceso de disolución, solubilidad y permeabilidad de la forma farmacéutica administrada.

Para eliminar el posible sesgo ocasionado por el efecto de la formulación experimental, se presentan solo los datos obtenidos con la formulación de referencia, que corresponde al medicamento autorizado y cuya eficacia y seguridad ha sido demostrada mediante ensayos clínicos.

**Parámetros farmacocinéticos de la formulación referencia Pantoprazol 40 mg tras administración con alimentos y en ayunas**

La tabla 12 muestra los parámetros farmacocinéticos obtenidos en los ensayos en ayunas y en los ensayos en condición de alimentos, en los que se administró el mismo producto (lote y dosis) en ambas condiciones. En los estudios A y B se utilizó el lote 5 de pantoprazol.

**Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 40 mg (formulación R), administración en ayunas y con alimentos, estudios A y B**

Dosis	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
40 mg							
Estudio A (alim)	Tmax R	5,42	2,11	1,50	6,00	10,00	39,04
	Cmax R	2681,32	830,41	1072,24	2660,81	4794,00	30,97
	AUCt R	5239,43	2261,22	2150,87	4564,29	9638,29	43,16
	AUCinf R	5333,47	2338,55	2170,93	4616,13	10102,77	43,85
Estudio B (ayun)	Tmax R	2,67	0,62	1,67	2,67	4,00	23,15
	Cmax R	2839,75	689,02	1717,57	2858,72	3982,99	24,26
	AUCt R	5762,04	2590,84	1976,74	5244,91	10745,73	44,96
	AUCinf R	5851,22	2644,44	2007,94	5290,12	11037,01	45,19

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

El análisis de los datos de la formulación de referencia muestra el mismo impacto en los parámetros cinéticos tras la administración de alimentos que el encontrado en el análisis de los estudios incluyendo las formulaciones test y referencia.

En el ensayo realizado con alimentos se obtienen valores menores de los parámetros farmacocinéticos analizados, Tmax, Cmax y AUC.

La tabla 13 muestra el porcentaje de variación producido por la administración de alimentos en los parámetros analizados.

**Tabla 13. % variación parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 40 mg**

	B	A	%variación
	40 mg- Ayunas	40mg- alimentos	alimentos/ayunas
Tmax R	2,67	5,42	202,9
Cmax R	2839,75	2681,32	94,42
AUCt R	5762,04	5239,43	90,93
AUCinf R	5851,22	5333,47	91.15

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

**Parámetros farmacocinéticos de la formulación referencia Pantoprazol 20 mg tras administración con alimentos y en ayunas**

La tabla 14 muestra los parámetros farmacocinéticos obtenidos en los ensayos en ayunas y en los ensayos en condición de alimentos, en los que se administró el mismo producto (lote y dosis) en ambas condiciones. En los estudios D y C se utilizó el lote 1 de pantoprazol.

**Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 20 mg (formulación R), administración en ayunas y con alimentos, estudios D y E**

Dosis	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
20 mg							
Estudio D (alim)	Tmax R	2,43	0.74	1.00	2.33	4.00	30.66
	Cmax R	1732,00	540,39	992,49	1641,63	3096,03	31,20
	AUCt R	3289,88	2289,15	1599,32	2411,23	13387,75	69,58
	AUCinf R	3870,88	4569,22	1612,38	2445,15	22903,71	118,04
Estudio C (ayun)	Tmax R	5,83	2,63	1,50	6,00	12,00	45,13
	Cmax R	1253,39	611,96	0,00	1371,18	2865,39	48,82
	AUCt R	2209,09	1467,18	0,00	1949,12	7513,89	66,41
	AUCinf R	2659,77	2566,30	830,68	2071,63	14772,20	96,48

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

La tabla 15 muestra el porcentaje de variación producido por la administración de alimentos en los parámetros analizados.

**Tabla 15. % variación parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 20 mg**

	C 20mg-ayunas	D 20 mg-alimentos
Tmax R	2,43	5,83
Cmax R	1732,00	1253,39
AUCt R	3289,88	2209,09
AUCinf R	3870,88	2659,77

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

En el contraste de homogeneidad se pueden comprobar la existencia de efecto significativo en el modelo, ligada a la administración con alimentos o en ayunas (ver Tabla 27).

**Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos de pantoprazol 40 mg (formulación R), administración en ayunas y con alimentos, estudios E y F**

Dosis	VARIABLE	Mean	SD	Min	Median	Max	CV%
20 mg							
Estudio E (alim)	Tmax R	5,50	1,55	3,00	5,50	10,00	28,19
	Cmax R	1542,87	552,37	652,80	1440,18	3178,71	35,80
	AUCt R	2780,53	2226,57	1315,93	2239,26	13764,95	50,50
	AUCinf R	2959,35	2991,21	1338,85	2262,13	18426,08	101,08
Estudio F (ayun)	Tmax R	2.20	0.63	1.33	2.00	3.50	28.59
	Cmax R	1802.34	409.56	977.95	1780.00	2731.30	22.72
	AUCt R	3380.48	1840.97	1111.68	3125.35	10142.28	54.46
	AUCinf R	3495.23	2171.09	1122.40	3156.33	12319.76	62.12

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

**Tabla 17. % variación parámetros farmacocinéticos**

	F 20 mg-ayunas	E 20 mg-alimentos
Tmax R	2.20	5,50
Cmax R	1802.34	1542,87
AUCt R	3380.48	2780,53
AUCinf R	3495.23	2959,35

Cmax=ng/mL; AUC=h\*ng/mL; Tmax=h.

En el contraste de homogeneidad se pueden comprobar la existencia de efecto significativo para Tmax en el modelo, ligada a la administración con alimentos o en ayunas (ver Tabla 27).

El análisis comparativo de los parámetros farmacocinéticos de la formulación de referencia utilizada en estudios en ayunas y con alimentos muestran un claro impacto de la administración concomitante de alimentos en los parámetros farmacocinéticos de pantoprazol.

El efecto ocasionado por la administración de alimentos se repite en todos los estudios. En todos los casos evaluados la T<sub>max</sub> aumenta y se evidencia una disminución del resto de los parámetros farmacocinéticos, C<sub>max</sub> y AUC.

El análisis de los datos de los estudios sugiere que la administración de alimentos ocasiona una disminución del grado y la velocidad de absorción de pantoprazol.

## **CASOS OUTLIERS**

En todos los estudios analizados se ha evidenciado el impacto de la administración de alimentos, sin embargo, este efecto no se aprecia en la misma forma en todos los sujetos del estudio.

Se identificaron algunos casos en los que la afectación en los parámetros farmacocinéticos se producía de forma más pronunciada.

En estos sujetos se observó que bien la absorción se producía en menor grado (o nulo) o bien la absorción se retrasaba de forma considerable, con un aumento significativo de la T<sub>max</sub>, superior a la desviación media observada para el resto de los sujetos del estudio.

Estos casos se calificaron como outliers, estableciéndose los siguientes criterios de definición como casos outliers.

### **Criterios de definición de outlier**

Se consideró un caso como outlier si cumplía las siguientes condiciones:

- Si existe una completa o casi completa falta de absorción del medicamento (AUC<sub>t</sub> menor del 10% del valor medio de la formulación correspondiente)
- Si la T<sub>max</sub> es mayor de 12 horas

### **Criterio T<sub>max</sub>: Sujetos outliers o fuera de rango**

Se consideraron casos outliers o fuera de rango aquellos con T<sub>max</sub> mayor de 12 horas.

El 3,9% de las determinaciones válidas para el análisis fueron consideradas fuera de

rango, en total 13 determinaciones de 330 válidas para el análisis. Las muestra proceden de 12 sujetos diferentes, 11 pertenecen a mujeres y solo una a un hombre.

**Tabla 18. Casos outliers por el criterio Tmax**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No Outlier	317	89,5	96,1
	Outlier Tmax	13	3,7	3,9
	Total	330	93,2	100,0
Perdidos	Sistema	24	6,8	
Total		354	100,0	

En la siguiente tabla se identifican las determinaciones que fueron consideradas outliers por el criterio de la Tmax.

**Tabla 19. Sujetos outliers en la determinación de Tmax**

				Número de sujeto	Sexo
Dosis administrada	20 mg	Estudio	D	5	Femenino
			(alimentos)	15	Femenino
			Total N	2	2
			E	5	Femenino
			(alimentos)	20	Femenino
				29	Femenino
				31	Femenino
				36	Femenino
				40	Femenino
				40	Femenino
			Total N	7	7
40 mg	Estudio	A	(alimentos)	3	Femenino
				4	Femenino
				20	Masculino
				22	Femenino
		Total N	4	4	
Total	N			13	13

### Sujetos outliers o fuera de rango: Criterio AUCt

Los sujetos también fueron considerados outliers o fuera de rango si la AUCt era menor del 10% del valor medio de la formulación correspondiente. Los valores de referencia por debajo de los cuales se considera outlier al paciente se describen en la siguiente tabla.

**Tabla 20. Valores de referencia para el criterio outlier**

				AUCt (hr*ng/mL)	10% de AUCt (hr*ng/mL)
				Media	
Dosis administrada	20 mg	Condición	Ayuno	3171,576	317,158
			Alimentos	2400,948	240,095
	40 mg	Condición	Ayuno	5767,311	576,731
			Alimentos	4898,391	489,839

Se observaron 13 determinaciones (3,8%) fuera de rango por el criterio AUCt. Todas ellas tenían una AUCt con valor 0. Las determinaciones eran de 13 sujetos, 11 mujeres y dos hombres. De estos casos correspondientes a hombres, uno correspondía a un estudio realizado en ayunas. Este es el único caso identificado en los estudios realizados en ayunas.

**Tabla 21. Outliers por el criterio AUCt**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	330	93,2	96,2
	Outlier por criterio AUCt	13	3,7	3,8
	Total	343	96,9	100,0
Perdidos	Sistema	11	3,1	
Total		354	100,0	

**Tabla 21. Resumen de sujetos outliers por el criterio AUCt**

				Número de sujeto	Sexo
Dosis administrada	20 mg	Estudio	D	9	Femenino
			(alimentos)	12	Masculino
				19	Femenino
				23	Femenino
				27	Femenino
			Total N	5	5
		E	2	Femenino	
		(alimentos)	1	1	
		Total N	1	1	
		F	13	Masculino	
		(ayunas)	1	1	
		Total N	1	1	
40 mg	Estudio	A	(alimentos)	1	Femenino
				4	Femenino
				8	Femenino
				22	Femenino
				24	Femenino
				30	Femenino
			Total N	6	6
Total	N		13	13	

### Sujetos outliers o fuera de rango: Criterio AUCt y Tmax

Los casos que fueron considerados outliers o fuera de rango en el estudio fueron 23 sujetos en un total de 26 determinaciones (7,6%) de las 343 válidas para el estudio. 20 de los sujetos con determinaciones farmacocinéticas outliers eran mujeres y solo 3 hombres, uno de ellos en un estudio realizado en ayunas.

**Tabla 22. Casos outliers por el criterio Tmax o AUCt**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	317	89,5	92,4
	Outlier	26	7,3	7,6
	Total	343	96,9	100,0
Perdidos	Sistema	11	3,1	
Total		354	100,0	

**Tabla 23. Resumen de sujetos outliers**

				Número de sujeto	Sexo		
Dosis administrada	20 mg	Estudio D	(alimentos)	5	Femenino		
				9	Femenino		
				12	Masculino		
				15	Femenino		
				19	Femenino		
				23	Femenino		
				27	Femenino		
				Total	N	7	7
		Estudio E	(alimentos)	2	Femenino		
				5	Femenino		
				20	Femenino		
				29	Femenino		
				31	Femenino		
				36	Femenino		
				40	Femenino		
				40	Femenino		
				Total	N	8	8
						Estudio F	(ayunas)
Total	N	1	1				
Dosis administrada	40 mg	Estudio A	(alimentos)	1	Femenino		
				3	Femenino		
				4	Femenino		
				4	Femenino		
				8	Femenino		
				20	Masculino		
				22	Femenino		
				22	Femenino		
				24	Femenino		
				30	Femenino		
				Total	N	10	10
				Total	N	26	26

Todos los ensayos se realizaron de acuerdo a los mismos criterios de inclusión/exclusión, estableciéndose las mismas condiciones experimentales con el

objetivo de evitar la influencia de factores externos no controlados que pudieran afectar los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en estudio.

El análisis de los resultados de los estudios evidencia una alteración de los parámetros farmacocinéticos de pantoprazol especialmente cuando la administración del medicamento se realiza con alimentos.

Se han identificado voluntarios en los estudios de bioequivalencia en los que la biodisponibilidad de pantoprazol administrado con alimentos es significativamente menor que en el resto de la muestra. Estos parámetros cinéticos aberrantes se observan en mujeres.

Sin embargo no todas las voluntarias incluidas en los estudios de interacción con alimentos presentaron las características definidas para los sujetos outliers.

Del total de la muestra de mujeres identificadas como outliers, solo en dos casos se dio esa condición en ambos periodos del estudio: una voluntaria en el estudio E y una voluntaria en el estudio A. En el resto de los casos la concentración plasmática del otro periodo se encontraba dentro del rango de las observaciones de la muestra total.

Por lo tanto existen otros factores, además de la administración de alimentos, que impiden la absorción de pantoprazol en algunos casos.

Considerando que la mayoría de los sujetos que presentan alteraciones en los parámetros farmacocinéticos son mujeres, se plantea la hipótesis de que el ciclo

menstrual, en concreto, el nivel plasmático de hormonas sexuales de acuerdo a la fase del ciclo menstrual tenga influencia en el proceso de la absorción de pantoprazol alterado por la administración de alimentos.

## **Conclusiones del análisis de los parámetros farmacocinéticos de los estudios de bioequivalencia**

- La administración de pantoprazol junto con alimentos de alto contenido calórico y graso provoca una disminución importante en su absorción, disminuyendo el valor de la Cmax y el de la AUC, retrasando la Tmax.
- El impacto de la administración concomitante de alimentos se observa, en algunos sujetos, de forma especialmente pronunciada.
- Estos sujetos en los que se presentan un perfil farmacocinético con alteraciones acusadas de absorción son mayoritariamente de sexo femenino.
- Sin embargo, la alteración de la absorción se evidencia solo en uno de los periodos del estudio.

Considerando que todos los ensayos se realizaron en las mismas condiciones y que en todos los casos se controlaron los factores externos que pudieran tener impacto en el proceso de absorción del medicamento, se plantea que un posible factor diferenciador puede ser el momento del ciclo menstrual en el que se encontraran las voluntarias al tiempo del ensayo.

Se plantea la hipótesis de que el momento del ciclo menstrual y, por lo tanto, el nivel de hormonas sexuales femeninas pueda tener impacto sobre el proceso de absorción de pantoprazol, cuando se administra con alimentos.

## **ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL EN LA ABSORCION DE PANTOPRAZOL ADMINISTRADO CON ALIMENTOS**

Para la evaluación de la hipótesis del proyecto, se obtuvo la autorización del Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, con fecha Abril 2009, para realizar un análisis bioquímico adicional sobre las muestras plasmáticas conservadas disponibles de algunos de los estudios.

Las muestras plasmáticas corresponden a la segunda alícuota de cada periodo de los estudios de bioequivalencia realizados en la Unidad de Ensayos Clínicos (Servicio de Farmacología Clínica). Los dos periodos de cada ensayo se separaron por un periodo de 7 días, por lo tanto se disponían de dos muestras de cada sujeto, tomadas con una diferencia de una semana.

El objetivo del análisis es establecer una posible relación entre los parámetros farmacocinéticos de pantoprazol (administrado en ayunas y con alimentos) y los niveles de hormonas sexuales femeninas y evaluar la posible influencia de la fase del ciclo menstrual sobre la absorción de pantoprazol.

De los seis estudios incluidos en el análisis del impacto de los alimentos en los parámetros farmacocinéticos estaba disponible en la Unidad de Ensayos Clínicos la segunda alícuota de los siguientes estudios:

- Estudio B con la dosis de 40 mg en ayunas.
- Estudio C con la dosis de 20 mg en ayunas.
- Estudio E con la dosis de 20 mg con alimentos.
- Estudio F con la dosis de 20 mg en ayunas

El número de muestras analizadas para determinación de hormonas se indica en la tabla 24

**Tabla 24. Numero de sujetos analizados para determinación de hormonas**

				Voluntarias incluidas	Determinaciones hormonas	Numero de muestras
Dosis administrada	20 mg	Condición	Ayuno (C)	14	12	24
			Alimentos(E)	21	21	42
			Ayuno (F)	15	15	28
	40 mg	Condición	Ayuno (B)	12	12	24

Se analizó una muestra de cada uno de los periodos del estudio de las 60 voluntarias que finalizaron los estudios (62 mujeres incluidas/ 60 mujeres finalizaron los dos periodos), en total 118 muestras, ya que dos de los sujetos solo realizaron el periodo 1 del estudio.

Se analizó una muestra anonimizada de cada uno de los periodos de extracción del estudio (Periodo I y Periodo II) para determinación de los niveles de las siguientes hormonas sexuales femeninas:

- FSH
- LF
- 17  $\beta$  Estradiol
- Progesterona
- Y la globulina SHBG

La determinación de los niveles hormonales plasmáticos se realizó mediante un sistema de inmunoanálisis.

Para la determinación de estradiol, FSH, LH y progesterona utilizó el aparato ADVIA Centaur Bayer HealthCare (Siemens Medical Solutions).

La determinación de SHBG se realizó con el aparato Immulite (Siemens Medical Solutions).

Rango de valores normales

**FSH**

Fase folicular	1,7	11,7	mUI/mL
Pico ovulatorio	2,9	29,6	mUI/mL
Fase Lútea	0,7	11,2	mUI/mL
Postmenopausia	21,7	153	mUI/mL

**LH**

Fase folicular	1,9	12,5	mUI/mL
Pico ovulatorio	8,7	76,3	mUI/mL
Fase Lútea	0,5	16,9	mUI/mL
Postmenopausia	15,9	54	mUI/mL

**17 Beta Estradiol**

Fase folicular		Hasta 172,00	pg/mL
Pico preovulatorio	118	450	pg/mL
Fase Lútea	70	220	pg/mL
Postmenopausia		Hasta 35	pg/mL

**Progesterona**

Fase folicular	0,15	1,4	ng/MI
Fase Lútea	3,34	28	ng/mL
Postmenopausia		Hasta 0,73	ng/mL

**SHBG**

Mujeres	20	100	nmol/L
---------	----	-----	--------

Los resultados de las determinaciones hormonales se muestran en el Anexo I

Se muestra en la siguiente tabla los datos descriptivos de las hormonas sexuales femeninas y SHBG evaluadas en el estudio. Se analizaron 118 muestras de 60 sujetos,

con una diferencia de una semana entre ambas determinaciones. Para cada sujeto se analizó una muestra de cada periodo (P1 y P2). Las extracciones se realizaron con 7 días de diferencia.

La comparación entre los valores de las dos determinaciones se realizó entre los pares de valores válidos en 58 de las 60 mujeres.

**Tabla 25. Datos descriptivos de las hormonas sexuales femeninas y SHBG**

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
FSH	P1	60	4,483	1,7087	,2206	4,042	4,925	1,3	7,7
	P2	58	4,717	2,2249	,2921	4,132	5,302	,7	14,0
LH	P1	60	7,705	4,7067	,6076	6,489	8,921	,7	22,9
	P2	58	9,366	12,3158	1,6171	6,127	12,604	,7	77,9
17-Beta- Estradiol	P1	60	104,538	82,4159	10,6398	83,248	125,829	20,0	408,3
	P2	58	133,671	113,2967	14,8766	103,881	163,461	20,0	550,2
Progesterona	P1	60	3,9893	5,65918	,73060	2,5274	5,4513	,62	28,66
	P2	58	3,0683	3,74835	,49218	2,0827	4,0539	,61	19,45
SHBG	P1	60	70,423	50,8691	6,5672	57,282	83,564	18,4	335,0
	P2	58	65,047	43,3409	5,6909	53,651	76,442	16,7	289,0

## **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables analizadas, obteniendo la distribución de frecuencias en las variables cualitativas, y el cálculo de los parámetros habituales (media, desviación estándar, mínimo, máximo e intervalo de confianza del 95%), en las variables continuas.

Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante el test de Fisher, o  $\text{Chi}^2$  para las comparaciones de proporciones.

Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba de la t de Student para datos independientes, en la evaluación del índice de masa corporal, edad y los parámetros farmacocinéticos en función del sexo de los sujetos. Se aplicó la prueba de la t de Student para muestras relacionadas en la exploración de las dos determinaciones de hormonas femeninas y SBHG.

Se analizaron las correlaciones entre las hormonas sexuales femeninas y SHBG, mediante la prueba de correlación lineal bilateral de Pearson.

Se definieron como casos outliers o fuera de rango aquellos en los que o bien se observó una completa o casi completa falta de absorción del medicamento con valores de AUCt menores del 10% del valor medio de la formulación correspondiente, o bien la T<sub>max</sub> era mayor de 12 horas.

Se realizó el estudio de homogeneidad en los parámetros farmacocinéticos determinados entre los diferentes estudios mediante ANOVA (análisis de la varianza) factorial con correcciones de Bonferroni o Games Howell para las comparaciones múltiples, en función de la homogeneidad de varianzas. El objetivo fue evaluar si existían diferencias en los parámetros en función del estudio y el fármaco administrado, ya que no se demostró en el análisis de ninguno de los estudios que existiera un efecto periodo, secuencia ni formulación. El resultado de este análisis determinó si era posible considerar independiente cada determinación realizada a cada sujeto.

Se aplicó un análisis de regresión lineal múltiple exploratorio no predictivo, en el que la variable dependiente fue la Tmax o la Cmax, y las variables independientes el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la dosis del fármaco administrada, y la condición de administración del fármaco en ayuno o postprandial.

En el grupo de mujeres incluidas en el estudio se realizó un análisis de regresión lineal múltiple exploratorio no predictivo, en el que la variable dependiente fue la Tmax o la Cmax, y las variables independientes la edad, el índice de masa corporal, la dosis del fármaco administrada, la condición de administración del fármaco en ayuno o postprandial, y las hormonas FHS, LH, progesterona, 17 beta estradiol, y la SHBG.

En las variables que se incluyeron en los análisis de regresión lineal múltiple se realizó una exploración del cumplimiento de linealidad, homocedasticidad, independencia o ausencia de autocorrelación, y normalidad. Se estudió la colinealidad entre las variables incluidas en el modelo. Si alguna variable no cumplía la condición de normalidad, se

realizaron las transformaciones necesarias de las variables (logaritmo neperiano de la variable).

El nivel de significación se estableció en un 0,05. Se utilizó el programa estadístico SPSS 14.0 para realizar el análisis del estudio.

## **ANALISIS DE LA HOMOGENEIDAD ENTRE ESTUDIOS**

Se analizó la homogeneidad intra-estudio entre los medicamentos test y referencia para explorar que no difiriesen en los parámetros farmacocinéticos y poder así considerar agrupados los datos de la variable producto.

En segundo lugar se analizaron los datos demográficos y antropométricos de los sujetos incluidos en los estudios para demostrar que se trata de muestras homogéneas.

### **Estudio de la homogeneidad entre los medicamentos de los estudios**

#### Efecto periodo intra-estudio

No se observó efecto periodo en los estudios seleccionados. Es decir, la administración del fármaco test o referencia en primer o segundo lugar no influyó sobre la absorción de los fármacos.

#### Efecto secuencia intra-estudio

No se observó efecto secuencia en los estudios seleccionados. Es decir, la secuencia de administración test-referencia o referencia-test no influyó sobre la absorción de los fármacos.

#### Efecto de la condición de alimentación inter-estudios

Se observó que los estudios en los que los voluntarios recibieron la medicación postprandial la C<sub>max</sub>, el AUC<sub>t</sub> y AUC<sub>inf</sub> resultaron menores, y la T<sub>max</sub> se vio aumentada. Es decir, la administración con alimentos disminuye la concentración plasmática de pantoprazol y aumenta el tiempo hasta la concentración plasmática máxima.

**Tabla 26. Valor medio de los parámetros farmacocinéticos (dosis y condición)**

	Dosis administrada			
	20 mg		40 mg	
	Condición		Condición	
	Ayuno	Alimentos	Ayuno	Alimentos
	Media	Media	Media	Media
Tmax (hr)	2,53	6,67	2,72	6,53
Cmax (ng/mL)	1624,271	1307,879	2752,747	2429,831
AUCt (hr*ng/mL)	3171,57629	2400,94778	5767,31104	4898,39096
AUCINF (hr*ng/mL)	3515,487720	2847,274070	5874,333750	4922,760858

**Tabla 27. Comparaciones de medias de columnas(a)**

	Dosis administrada			
	20 mg		40 mg	
	Condición		Condición	
	Ayuno	Alimentos	Ayuno	Alimentos
Tmax (hr)		P<0,05		P<0,05
Cmax (ng/mL)	P<0,05			
AUCt (hr*ng/mL)	P<0,05			
AUCINF (hr*ng/mL)				

Los resultados se basan en pruebas bilaterales que asumen varianzas iguales con un nivel de significación 0.05. Para cada par significativo, la clave de la categoría menor aparece debajo de la categoría con una media mayor.

a Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

El resultado del análisis mostró una diferencia significativa para la condición postprandial para el parámetro Tmax, es decir, la administración de alimentos se relaciona con un incremento significativo del valor de la Tmax.

Para los parámetros Cmax y AUCt se obtuvo significación en el caso de los estudios con la dosis de 20 mg. Tanto la Cmax como el AUC fueron mayores en los estudios en ayunas.

### Efecto de la dosis inter-estudios

Se observó que al administrar mayor dosis de producto se obtuvo una mayor concentración plasmática, es decir C<sub>max</sub>, AUC<sub>t</sub> y AUC<sub>inf</sub> mayores, sin embargo no se observó modificación de la T<sub>max</sub>.

**Tabla 28. Efecto de la dosis inter-estudios**

	Condición			
	Ayuno		Alimentos	
	Dosis administrada		Dosis administrada	
	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
	Media	Media	Media	Media
T <sub>max</sub> (hr)	2,53	2,72	6,67	6,53
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1624,271	2752,747	1307,879	2429,831
AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)	3171,57629	5767,31104	2400,94778	4898,39096
AUC <sub>INF</sub> (hr*ng/mL)	3515,487720	5874,333750	2847,274070	5922,760858

**Tabla 29. Comparaciones de medias de columnas(a)**

	Condición			
	Ayuno		Alimentos	
	Dosis administrada		Dosis administrada	
	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
T <sub>max</sub> (hr)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)		P<0,05		P<0,05
AUC <sub>t</sub> (hr*ng/mL)		P<0,05		P<0,05
AUC <sub>INF</sub> (hr*ng/mL)		P<0,05		P<0,05

Los resultados se basan en pruebas bilaterales que asumen varianzas iguales con un nivel de significación 0.05. Para cada par significativo, la clave de la categoría menor aparece debajo de la categoría con una media mayor.

a Utilizando la corrección de Bonferroni, se han ajustado las pruebas para todas las comparaciones por pares dentro de una fila para cada subtabla situada más al interior.

## Análisis de homogeneidad de los parámetros farmacocinéticos entre ensayos

### Evaluación entre estudios

Se estudió en un modelo de regresión lineal múltiple si independientemente de la dosis, condición, los datos de los parámetros farmacocinéticos eran o no comparables entre estudios.

Los datos no resultaron diferentes entre los estudios analizados teniendo en cuenta la dosis y las condiciones de administración del medicamento.

**Tabla 30. Estudio de la Tmax entre ensayos**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	2,239	,578		3,872	,000	1,101	3,377
Condición	4,073	,256	,672	15,885	,000	3,568	4,577
Dosis administrada	,299	,520	,046	,575	,566	-,725	1,323
Estudio	,092	,140	,052	,655	,513	-,184	,367

a Variable dependiente: Tmax (hr)

**Tabla 31. Estudio de la Cmax entre ensayos**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	1461,658	182,749		7,998	,000	1102,193	1821,123
Condición	-300,928	80,275	-,166	-3,749	,000	-458,828	-143,029
Dosis administrada	1259,898	163,723	,648	7,695	,000	937,856	1581,939
Estudio	42,314	44,091	,081	,960	,338	-44,412	129,040

a Variable dependiente: Cmax (ng/mL)

**Tabla 32. Estudio de la AUCt entre ensayos**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	2801,770	628,044		4,461	,000	1566,417	4037,123
Condición	-759,996	275,876	-,137	-2,755	,006	-1302,640	-217,352
Dosis administrada	2860,570	562,659	,481	5,084	,000	1753,827	3967,313
Estudio	100,193	151,524	,063	,661	,509	-197,853	398,239

a Variable dependiente: AUCt (hr\*ng/mL)

**Tabla 33. Estudio de la AUCinf entre ensayos**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	3471,951	835,548		4,155	,000	1827,971	5115,931
Condición	-457,667	375,292	-,066	-1,219	,224	-1196,073	280,739
Dosis administrada	2665,773	751,949	,352	3,545	,000	1186,278	4145,269
Estudio	-20,687	202,522	-,010	-,102	,919	-419,159	377,784

a Variable dependiente: AUCINF (hr\*ng/mL)

## Análisis de homogeneidad entre ensayos de las características de los voluntarios incluidos en el análisis

### Evaluación de la homogeneidad de los datos demográficos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hombres y mujeres entre los estudios incluidos en el análisis.

**Tabla 34. Datos demográficos**

		Estudio											
		A		B		C		D		E		F	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo	Masculino	30	50,0%	24	50,0%	22	47,8%	26	43,3%	38	47,5%	30	50,0%
	Femenino	30	50,0%	24	50,0%	24	52,2%	34	56,7%	42	52,5%	30	50,0%

### Evaluación de la homogeneidad de la edad y los datos antropométricos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad y los parámetros antropométricos de los sujetos incluidos en los estudios.

**Tabla 35. Parámetros antropométricos**

		Estudio																	
		A			B			C			D			E			F		
		Media	DT	ET	Media	DT	ET	Media	DT	ET	Media	DT	ET	Media	DT	ET	Media	DT	ET
Edad	23,57	2,41	,31	23,13	3,09	,45	22,13	2,96	,44	23,17	2,87	,37	22,88	1,94	,22	22,17	1,47	,19	
Peso ( Kg)	68,52	9,03	1,17	66,35	11,69	1,69	66,77	9,71	1,43	65,30	9,97	1,29	67,99	10,92	1,22	64,39	10,57	1,37	
Talla (cm)	172,47	8,68	1,12	168,75	10,81	1,56	171,54	7,77	1,14	170,57	7,14	,92	171,68	8,68	,97	170,60	9,10	1,17	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,00	2,18	,28	23,13	2,12	,31	22,62	2,52	,37	22,36	2,38	,31	22,93	2,16	,24	21,98	2,01	,26	

DT: Desviación típica; ET: Error típico de la media.

### **Conclusiones del análisis de homogeneidad:**

1. El resultado del estudio de la homogeneidad inter-estudios e intra-estudios concluye que los estudios son homogéneos entre sí en los procedimientos de selección de casos y obtención de parámetros farmacocinéticos.
2. Los medicamentos test y referencia no difieren entre sí en los parámetros farmacocinéticos analizados, y no muestran un efecto periodo ni efecto secuencia, por lo que pueden ser considerados similares intra-estudios e inter-estudios.
3. Estas exploraciones permiten considerar cada determinación realizada a cada sujeto como independiente para los propósitos del estudio, por lo que se analizará un total de 354 determinaciones farmacocinéticas junto a los datos demográficos y antropométricos de cada sujeto y las determinaciones de las hormonas sexuales femeninas obtenidas en la valoración inicial o a la semana de haber iniciado cada estudio.

## **ANALISIS DE LOS DATOS DEL ESTUDIO**

La conclusión del análisis de homogeneidad permite considerar cada determinación como independiente y realizar su análisis de forma conjunta para los propósitos de este trabajo. Por lo tanto y para el análisis de la hipótesis de este trabajo se ha considerado la agrupación de todos los datos de los estudios analizados en un único estudio objeto de este análisis.

### **Muestra analizada**

Se analizaron los datos de 178 sujetos voluntarios sanos, obteniéndose un total de 354 determinaciones farmacocinéticas. En algunos sujetos no se pudo obtener alguno de los parámetros farmacocinéticos analizados. Este dato se describe en el análisis de cada una de estas variables.

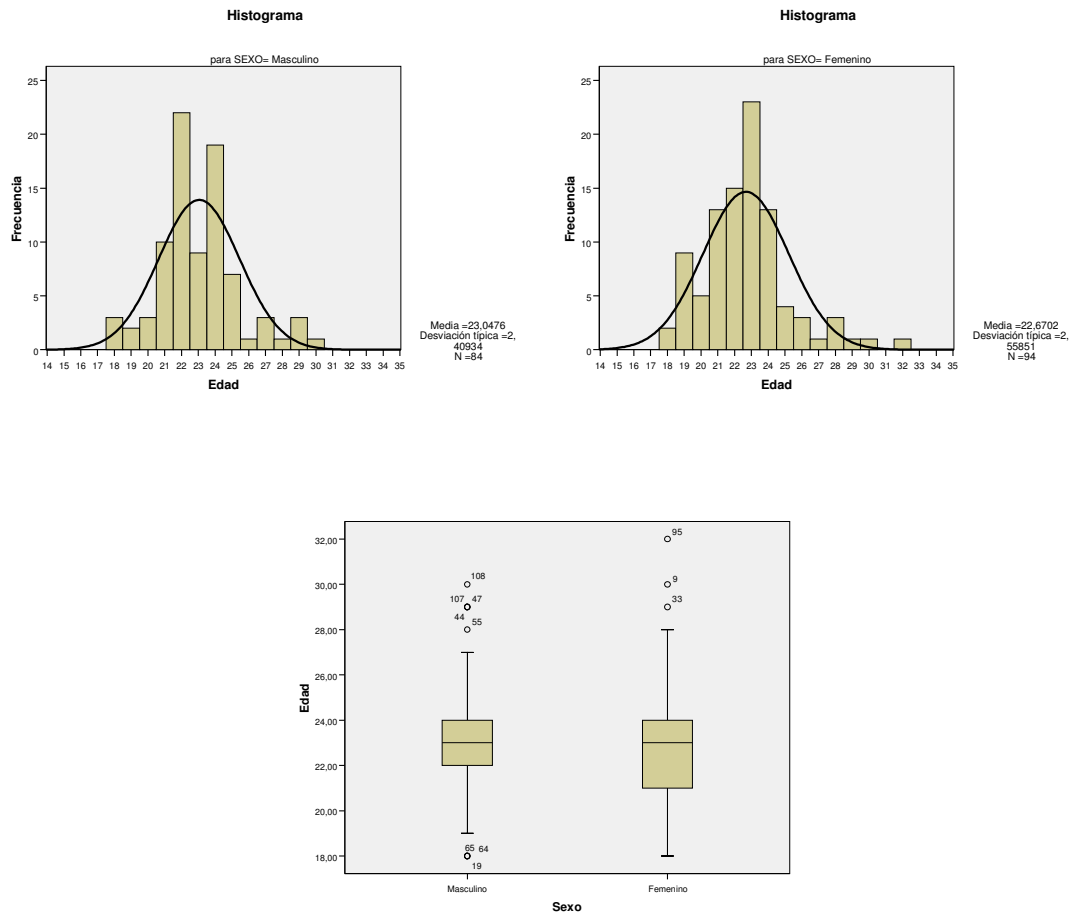
### **Datos demográficos**

#### *Sexo*

El 47,2% de los sujetos eran hombres (84/178), el 52,8% mujeres (94/178).

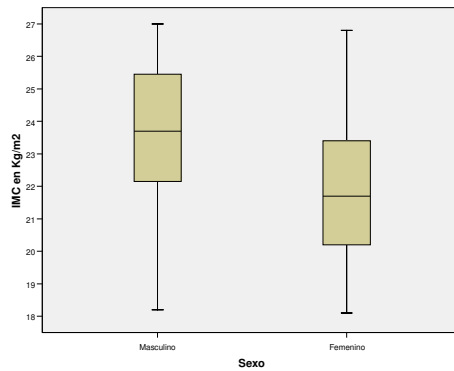
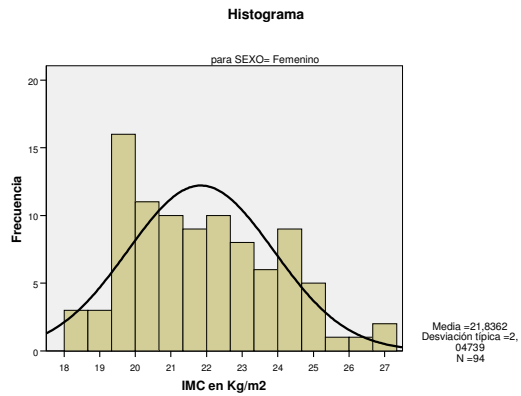
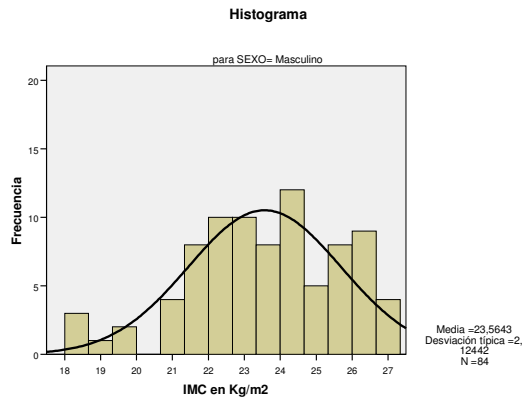
#### *Edad*

La edad media no difiere significativamente entre hombres y mujeres ( $p=0,312$ ), con edades de 23,1 años (IC95% 22,5 a 23,6) y 22,7 años (IC95% 22,2 a 23,2) respectivamente. La edad de los sujetos seleccionados tenía un mínimo 18 años y máximo de 32 con media de 22,9 años (IC95% 22,6 a 23,1) y mediana de 23 años.



### *Índice de masa corporal*

El índice de masa corporal difirió significativamente ( $p < 0,0001$ ) entre hombres y mujeres, siendo mayor en los hombres con un valor medio de  $23,6 \text{ kg/m}^2$  (IC95% 23,1 a 24), con mediana de 23,7, mínimo de 18,2 y máximo de 27. En las mujeres le índice de masa corporal medio fue de  $21,8 \text{ kg/m}^2$  (IC95% 21,4 a 22,3), con mediana de 21,7, valor mínimo de 18,1 y máximo de 26,8. La diferencia media fue de  $1,7 \text{ kg/m}^2$  (IC95% 1,1 a 2,4).



## VARIABLES FARMACOCINÉTICAS

Los valores de las variables farmacocinéticas están relacionados con la dosis administrada y con la condición de ayuno o postprandial en la que se administró el medicamento.

Se resume en la siguiente tabla los parámetros farmacocinéticos por dosis y condición de alimentación.

**Descripción de las variables farmacocinéticas por dosis del medicamento y condición de administración en ayuno o postprandial**

**Tabla 36. Variables farmacocinéticas**

Dosis	Variable	Condición	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
							Límite inferior	Límite superior		
20 mg	Tmax (hr)	Ayuno	97	2,534	0,890	0,090	2,355	2,714	1	5,000
		Alimentos	133	6,673	2,890	0,251	6,177	7,169	1,5	15,000
	Cmax (ng/mL)	Ayuno	98	1624,271	472,930	47,773	1529,455	1719,087	0	3096,030
		Alimentos	139	1307,879	592,440	50,250	1208,520	1407,238	0	3178,710
	AUCt (hr*ng/mL)	Ayuno	98	3171,576	1870,650	188,964	2796,536	3546,617	0	11387,747
		Alimentos	139	2400,948	2017,160	171,093	2062,644	2739,251	0	13764,950
AUCINF (hr*ng/mL)	Ayuno	97	3515,488	3110,510	315,824	2888,581	4142,394	1051,235	22903,713	
	Alimentos	125	2847,274	2919,240	261,104	2330,475	3364,073	467,990	18624,950	
40 mg	Tmax (hr)	Ayuno	48	2,719	0,640	0,093	2,532	2,906	1,670	4,000
		Alimentos	52	6,529	3,000	0,416	5,694	7,364	1,500	15,000
	Cmax (ng/mL)	Ayuno	48	2752,747	790,320	114,073	2523,261	2982,233	1256,800	5303,030
		Alimentos	58	2429,831	1143,006	150,084	2129,293	2730,369	0	4794,000
	AUCt (hr*ng/mL)	Ayuno	48	5767,311	2889,690	417,091	4928,233	6606,390	1920,720	13763,410
		Alimentos	58	4898,391	3646,684	478,833	3939,544	5857,238	0	23499,223
AUCINF (hr*ng/mL)	Ayuno	48	5874,334	2981,558	430,351	5008,579	6740,088	1969,1	14327,000	
	Alimentos	48	5922,761	4387,849	633,331	4648,662	7196,859	2170,934	30629,890	

La distribución de todas las variables farmacocinéticas cumplía la condición de normalidad.

## **Estudio de los casos outliers o fuera de rango**

Se definieron los casos outliers o fuera de rango, aquellos sujetos que presentan una completa o casi completa falta de absorción del medicamento con una AUCt menor del 10% del valor medio de la formulación correspondiente, o bien cuyo valor de Tmax superase las 12 horas tras la administración del medicamento.

Los casos que fueron considerados outliers o fuera de rango en el estudio fueron 23 sujetos en un total de 26 determinaciones (7,6%) de las 343 válidas para el estudio. En los estudios de interacción con alimentos 20 de los sujetos con determinaciones farmacocinéticas outliers eran mujeres y solo 2 hombres. En los estudios en ayunas no se identificaron outliers mujeres, el único caso identificado correspondía a un hombre.

A continuación se analizan las diferencias observadas entre los sujetos outliers y el grupo restante de sujetos, en las variables demográficas, antropométricas y bioquímicas incluidas en el estudio.

Se observaron diferencias significativas entre el grupo de sujetos no outlier y outlier en la proporción de sexos con un número significativamente mayor de outliers en el grupo femenino ( $p < 0,0001$ ).

El peso y el IMC resultaron estadísticamente menores en los sujetos outliers, probablemente relacionado con la condición femenina mayoritaria ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 37. Distribución sujetos outlier/no outlier**

		SUJETOS OUTLIER							
		No outlier				Outlier			
		N	%	Media	Desviación típica	N	%	Media	Desviación típica
Sexo	Masculino	79	53,0%			3	13,0%		
	Femenino	70	47,0%			20	87,0%		
Edad				22,91	2,64			22,65	1,56
Peso en Kg				67,74	10,62			60,80	6,08
Talla en cm				171,48	8,80			168,70	7,69
IMC en Kg/m2				22,91	2,25			21,41	1,83

Se realizó el análisis estratificado por sexo, y se observó que no había diferencias significativas en los datos antropométricos entre los sujetos outliers y no outliers en ambos sexos.

**Tabla 38. Distribución sujetos outlier/no outlier por sexo**

	Sexo							
	Masculino				Femenino			
	SUJETO OUTLIER				SUJETO OUTLIER			
	No outlier		Outlier		No outlier		Outlier	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
Edad	23,09	2,43	22,33	2,52	22,71	2,85	22,70	1,45
Peso en Kg	74,69	8,26	68,70	9,33	59,89	6,85	59,62	4,72
Talla en cm	177,48	5,59	178,67	6,11	164,70	6,55	167,20	6,82
IMC en Kg/m2	23,67	2,13	21,47	1,50	22,05	2,08	21,41	1,90

En la comparación entre sujetos outliers y no outliers de los parámetros bioquímicos de cada determinación, no se observan diferencias estadísticamente significativas si la determinación resultó ser outlier o si se mantuvo dentro del rango.

Es importante destacar que no todas las mujeres presentaron alteración en los parámetros farmacocinéticos, pero la mayoría de las observaciones alteradas (87%) corresponden a mujeres

**Tabla 39. Distribución outliers por criterio Tmax o AUC**

	Casos outliers por el criterio Tmax o AUCt			
	No		Outlier	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
FSH	4,7	2,0	4,2	1,7
LH	8,7	9,6	6,8	2,5
17-Beta-Estradiol	111,9	94,7	170,4	110,3
Progesterona	3,64	4,88	1,12	,42
SHBG	69,4	48,8	50,9	17,5

**Evaluación de la relación de las variables farmacocinéticas con la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la dosis administrada del medicamento y la condición de administración en ayuno o postprandial**

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple en el que se incluyó como variable dependiente cada parámetro farmacocinético y como variable independientes aquellas que pudieran estar relacionadas con el resultado de la variable dependiente. Se incluyeron entre estas variables el sexo del sujeto, la edad, el índice de masa corporal, la dosis del medicamento administrada y la condición de administración en ayuno o postprandial.

El nivel de significación se estableció en un 0,05.

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos.

**Tabla 40. Coeficientes de regresión lineal múltiple, variable dependiente Tmax (hr) (a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	1,845	1,619		1,139	,255	-1,341	5,030
Sexo	1,357	,254	,225	5,345	,000	,857	1,856
Edad	,060	,047	,051	1,272	,204	-,033	,154
IMC en Kg/m2	-,058	,058	-,043	-1,010	,313	-,172	,055
Dosis administrada	,059	,260	,009	,228	,820	-,452	,571
Condición	4,012	,240	,662	16,701	,000	3,540	4,485

a Variable dependiente: Tmax (hr)

**Tabla 41. Coeficientes de regresión lineal múltiple, variable dependiente Cmax(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	1701,676	523,778		3,249	,001	671,389	2731,963
	Sexo	110,735	82,090	,062	1,349	,178	-50,738	272,208
	Edad	37,125	15,549	,104	2,388	,018	6,539	67,710
	IMC en Kg/m2	-42,763	18,510	-,107	-2,310	,021	-79,172	-6,354
	Dosis administrada	1123,757	83,363	,578	13,480	,000	959,780	1287,734
	Condición	-339,978	77,718	-,187	-4,374	,000	-492,852	-187,103

a Variable dependiente: Cmax (ng/mL)

**Tabla 42. Coeficientes de regresión lineal múltiple, variable dependiente AUCt (a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	3561,213	1773,570		2,008	,045	72,552	7049,875
	Sexo	-45,113	277,965	-,008	-,162	,871	-591,878	501,652
	Edad	203,313	52,651	,186	3,862	,000	99,748	306,879
	IMC en Kg/m2	-217,230	62,675	-,178	-3,466	,001	-340,514	-93,946
	Dosis administrada	2511,949	282,275	,422	8,899	,000	1956,706	3067,192
	Condición	-902,635	263,163	-,162	-3,430	,001	-1420,284	-384,986

a Variable dependiente: AUCt (hr\*ng/mL)

**Tabla 43. Coeficientes de regresión lineal múltiple, variable dependiente AUCinf(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	4690,896	2380,447		1,971	,050	7,138	9374,654
	Sexo	209,511	377,855	,030	,554	,580	-533,955	952,977
	Edad	257,536	69,992	,191	3,680	,000	119,821	395,252
	IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-318,543	85,270	-,207	-3,736	,000	-486,320	-150,766
	Dosis administrada	2732,467	386,801	,361	7,064	,000	1971,399	3493,535
	Condición	-520,518	356,763	-,075	-1,459	,146	-1222,483	181,447

a Variable dependiente: AUCinf (hr\*ng/mL)

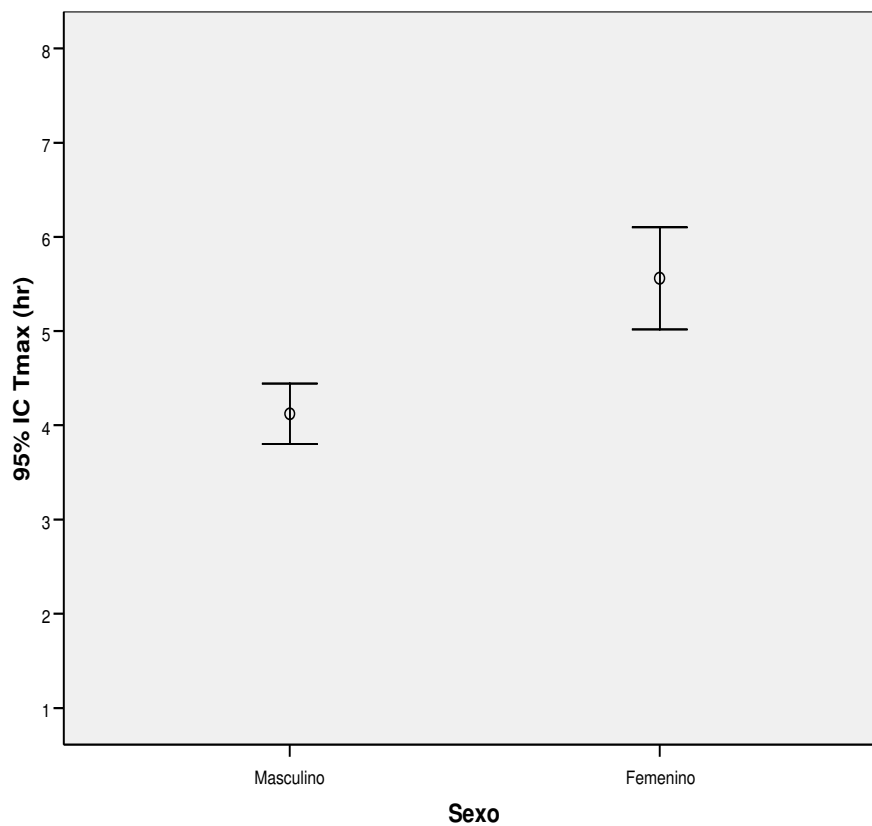
## Conclusiones del análisis de regresión múltiple

El resultado del análisis de regresión lineal muestra una correlación positiva entre la Tmax, variable dependiente, y el sexo ( $p < 0,000$ ), es decir, el aumento de la Tmax se relaciona significativamente con el sexo femenino.

### Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Estadísticos de cambio				Sig. del cambio en F
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	
1	,806(a)	,650	,617	2,13075	,650	19,337	10	104	,000

a Variables predictoras: (Constante), SHBG, Edad, Formulación, Progesterona, Dosis administrada, LH , IMC en Kg/m<sup>2</sup>, Condición, FSH , 17-Beta-Estradiol



También resultó una relación significativa positiva entre la Tmax y la variable condición (alimentos) ( $p < 0,000$ ), es decir, el aumento de la Tmax en situación postprandial es significativo.

El resto de variables estudiadas, Cmax y AUCt ( $p < 0,001$ ) mostraron correlación significativa negativa con la condición postprandial, es decir, se observa relación entre la condición postprandial y la disminución de los valores de las variables consideradas.

La dosis administrada mostró correlación positiva con las variables Cmax ( $p < 0,000$ ), AUCt ( $p < 0,000$ ) y AUC inf ( $p < 0,000$ ).

El Índice de Masa Corporal (IMC) mostró correlación negativa con todas las variables dependientes analizadas, Tmax, Cmax, AUCt y AUCinf.

## Hormonas sexuales femeninas y globulina SHBG

En el grupo de mujeres incluidas en el estudio se realizó un análisis de regresión lineal múltiple exploratorio no predictivo, en el que la variable dependiente fue la Tmax o la Cmax, y las variables independientes la edad, el índice de masa corporal, la dosis del fármaco administrada, la condición de administración del fármaco en ayuno o postprandial, y las hormonas FHS, LH, progesterona, 17-beta estradiol, y la SHBG.

Se muestra en la siguiente tabla los datos descriptivos de las hormonas sexuales femeninas y la globulina SHBG evaluadas en el estudio. Se analizaron 118 muestras en 60 mujeres. Se analizaron dos muestras de cada voluntaria, que se tomaron con una semana diferencia de entre ambas determinaciones.

La comparación entre los valores de las dos determinaciones se realizó entre los pares de valores válidos en 58 de las 60 mujeres.

**Tabla 44. Datos descriptivos de las hormonas sexuales femeninas y SHBG**

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
FSH	1	60	4,483	1,7087	,2206	4,042	4,925	1,3	7,7
	2	58	4,717	2,2249	,2921	4,132	5,302	,7	14,0
LH	1	60	7,705	4,7067	,6076	6,489	8,921	,7	22,9
	2	58	9,366	12,3158	1,6171	6,127	12,604	,7	77,9
17-Beta-Estradiol	1	60	104,538	82,4159	10,6398	83,248	125,829	20,0	408,3
	2	58	133,671	113,2967	14,8766	103,881	163,461	20,0	550,2
Progesterona	1	60	3,9893	5,65918	,73060	2,5274	5,4513	,62	28,66
	2	58	3,0683	3,74835	,49218	2,0827	4,0539	,61	19,45
SHBG	1	60	70,423	50,8691	6,5672	57,282	83,564	18,4	335,0
	2	58	65,047	43,3409	5,6909	53,651	76,442	16,7	289,0

**Tabla 45. Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	FSH1 - FSH2	-,1914	2,7752	,3644	-,9211	,5383	-,525	57	,601
Par 2	LH1 - LH2	-1,5672	13,3381	1,7514	-5,0743	1,9398	-,895	57	,375
Par 3	17-Beta- Estradiol1 - 17- Beta-Estradiol2	-35,4241	136,2664	17,8927	-71,2536	,4053	-1,980	57	,053
Par 4	Progest1 – Progest2	,80241	6,89784	,90573	-1,01128	2,61611	,886	57	,379
Par 5	SHBG1 – SHBG2	6,1069	19,7065	2,5876	,9253	11,2884	2,360	57	,022

Solo se observaron diferencias entre las dos determinaciones en la SHBG ( $p=0,022$ ), siendo 6,1 nmol/L mayor en el primer periodo (IC95% 0,9 a 11,3).

Se analizaron las correlaciones entre las hormonas sexuales femeninas y SHBG, mediante la prueba de correlación lineal bilateral de Pearson. Se muestran los resultados en la tabla siguiente.

**Tabla 46. Correlaciones**

		FSH	LH	17-Beta-Estradiol	Progesterona	SHBG
FSH	Correlación de Pearson	1	,574(**)	,037	-,307(**)	-,120
	Sig. (bilateral)		,000	,689	,001	,196
	Suma de cuadrados y productos cruzados	456,040	1228,324	856,072	-341,262	-1306,054
	Covarianza	3,898	10,498	7,317	-2,917	-11,163
	N	118	118	118	118	118
LH	Correlación de Pearson	,574(**)	1	,544(**)	-,058	-,076
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,530	,412
	Suma de cuadrados y productos cruzados	1228,324	10034,017	58647,066	-304,695	-3899,471
	Covarianza	10,498	85,761	501,257	-2,604	-33,329
	N	118	118	118	118	118
17-Beta-Estradiol	Correlación de Pearson	,037	,544(**)	1	,281(**)	-,076
	Sig. (bilateral)	,689	,000		,002	,414
	Suma de cuadrados y productos cruzados	856,072	58647,066	1157440,148	15747,954	-41707,797
	Covarianza	7,317	501,257	9892,651	134,598	-356,477
	N	118	118	118	118	118
Progesterona	Correlación de Pearson	-,307(**)	-,058	,281(**)	1	,025
	Sig. (bilateral)	,001	,530	,002		,787
	Suma de cuadrados y productos cruzados	-341,262	-304,695	15747,954	2715,431	669,157
	Covarianza	-2,917	-2,604	134,598	23,209	5,719
	N	118	118	118	118	118
SHBG	Correlación de Pearson	-,120	-,076	-,076	,025	1
	Sig. (bilateral)	,196	,412	,414	,787	
	Suma de cuadrados y productos cruzados	-1306,054	-3899,471	-41707,797	669,157	260595,805
	Covarianza	-11,163	-33,329	-356,477	5,719	2227,315
	N	118	118	118	118	118

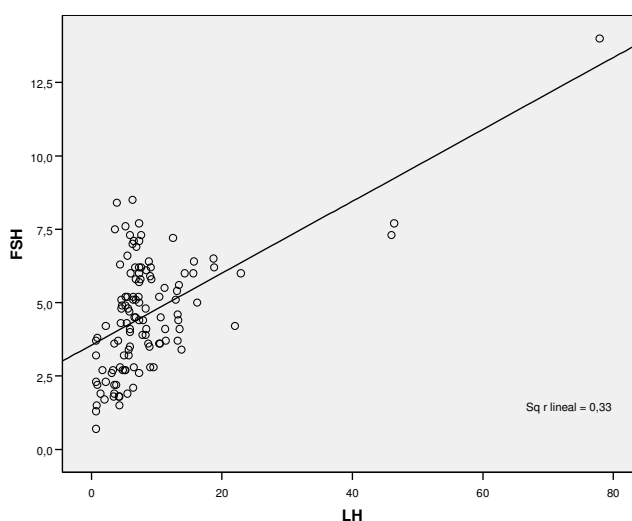
\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

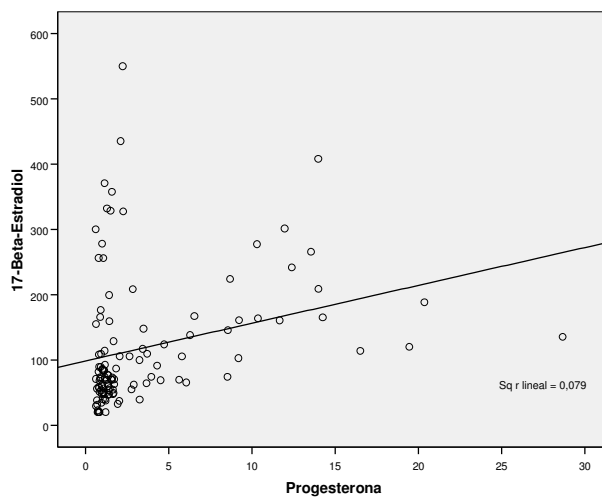
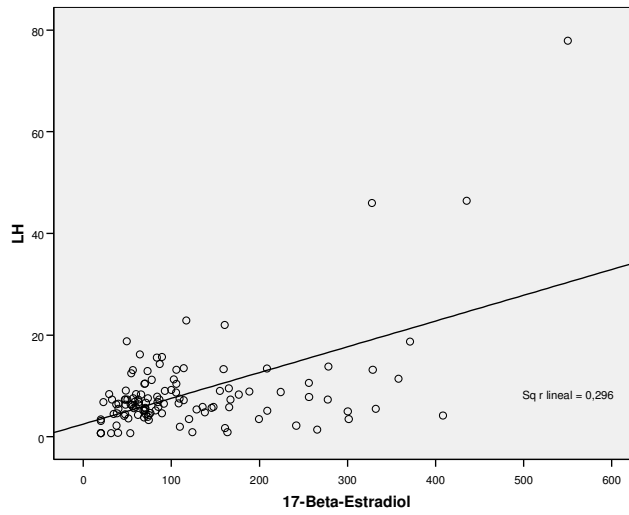
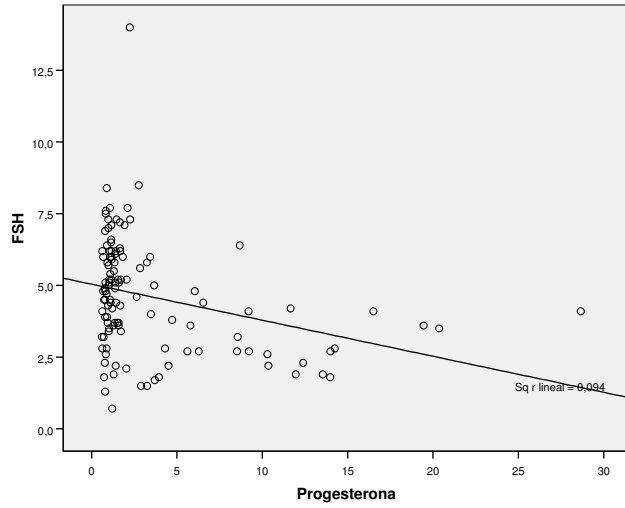
Se observó una correlación positiva significativa ( $p < 0,001$ ) entre FSH y LH y entre LH y 17-beta estradiol.

La FSH y la progesterona mostraron una correlación negativa significativa ( $p < 0,001$ ).

La SHBG no estaba correlacionada con los valores de ninguna de las hormonas femeninas analizadas.

A continuación se muestran los gráficos de dispersión de las variables que resultaron correlacionadas significativamente, y las rectas de ajuste a la nube de puntos correspondientes, junto con el valor Sqr lineal que muestra el grado de ajuste de la línea de puntos a la recta.





## Estudio de la relación entre las hormonas sexuales femeninas y SHBG y los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Se estudió la relación de cada parámetro farmacocinético con los niveles hormonales y SHBG en un modelo de ecuación máximo que incluía todas las variables control: edad, IMC, dosis administrada, formulación, condición de administración en ayuno o postprandial; y todas las hormonas femeninas determinadas: FSH, LH, 17-beta estradiol, progesterona, y la globulina SHBG.

### Modelos de regresión lineal ecuación máxima

Tabla 47. Coeficientes(a)

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	4,126	3,149		1,310	,193	-2,119	10,371
Edad	-,002	,085	-,002	-,027	,978	-,171	,167
IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-,090	,105	-,054	-,864	,390	-,298	,117
Dosis administrada	,918	,569	,109	1,612	,110	-,211	2,047
Formulación	,208	,399	,030	,522	,603	-,584	1,001
Condición	5,832	,463	,815	12,592	,000	4,914	6,751
FSH	,096	,144	,055	,665	,508	-,190	,382
LH	-,070	,036	-,190	-1,915	,058	-,142	,002
17-Beta-Estradiol	,008	,003	,213	2,493	,014	,002	,014
Progesterona	-,119	,046	-,164	-2,579	,011	-,210	-,027
SHBG	-,001	,004	-,019	-,306	,760	-,010	,008

a Variable dependiente: Tmax (hr)

**Tabla 48. Coeficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	1755,024	794,389		2,209	,029	179,899	3330,150
	Edad	59,434	21,482	,163	2,767	,007	16,840	102,028
	IMC en Kg/m2	-62,821	26,354	-,148	-2,384	,019	-115,075	-10,567
	Dosis administrada	1441,082	143,712	,673	10,028	,000	1156,128	1726,036
	Formulación	-318,019	100,439	-,183	-3,166	,002	-517,171	-118,868
	Condición	-193,208	116,143	-,107	-1,664	,099	-423,499	37,082
	FSH	18,743	36,320	,042	,516	,607	-53,272	90,758
	LH	-,824	9,199	-,009	-,090	,929	-19,063	17,416
	17-Beta-Estradiol	-,718	,764	-,080	-,940	,349	-2,232	,797
	Progesterona	14,114	11,545	,077	1,222	,224	-8,778	37,005
	SHBG	1,841	1,129	,100	1,631	,106	-,398	4,080

a Variable dependiente: Cmax (ng/mL)

**Tabla 49. Coeficientes(a)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	1055,046	3089,288		,342	,733	-5070,442	7180,533
	Edad	336,215	83,540	,274	4,025	,000	170,570	501,859
	IMC en Kg/m2	-272,460	102,486	-,192	-2,659	,009	-475,670	-69,249
	Dosis administrada	4046,697	558,879	,563	7,241	,000	2938,543	5154,852
	Formulación	29,417	390,595	,005	,075	,940	-745,061	803,895
	Condición	230,748	451,668	,038	,511	,611	-664,826	1126,323
	FSH	-67,698	141,243	-,046	-,479	,633	-347,758	212,361
	LH	22,933	35,773	,073	,641	,523	-47,999	93,864
	17-Beta-Estradiol	-4,541	2,970	-,150	-1,529	,129	-10,431	1,348
	Progesterona	18,392	44,897	,030	,410	,683	-70,631	107,415
	SHBG	12,362	4,391	,201	2,815	,006	3,655	21,069

a Variable dependiente: AUCt (hr\*ng/mL)

**Tabla 50. Coeficientes(a)**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	2857,416	4234,896		,675	,501	-5547,679	11262,512
Edad	414,622	113,530	,288	3,652	,000	189,296	639,948
IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-418,580	140,627	-,249	-2,977	,004	-697,686	-139,474
Dosis administrada	4293,175	751,678	,511	5,711	,000	2801,303	5785,048
Formulación	149,427	540,764	,021	,276	,783	-923,840	1222,694
Condición	1298,624	647,596	,173	2,005	,048	13,325	2583,923
FSH	-136,276	194,674	-,078	-,700	,486	-522,651	250,099
LH	16,947	49,779	,047	,340	,734	-81,850	115,744
17-Beta-Estradiol	-2,929	4,427	-,079	-,662	,510	-11,715	5,856
Progesterona	-31,251	62,667	-,043	-,499	,619	-155,628	93,127
SHBG	11,332	5,892	,158	1,923	,057	-,363	23,027

a Variable dependiente: AUCINF (hr\*ng/mL)

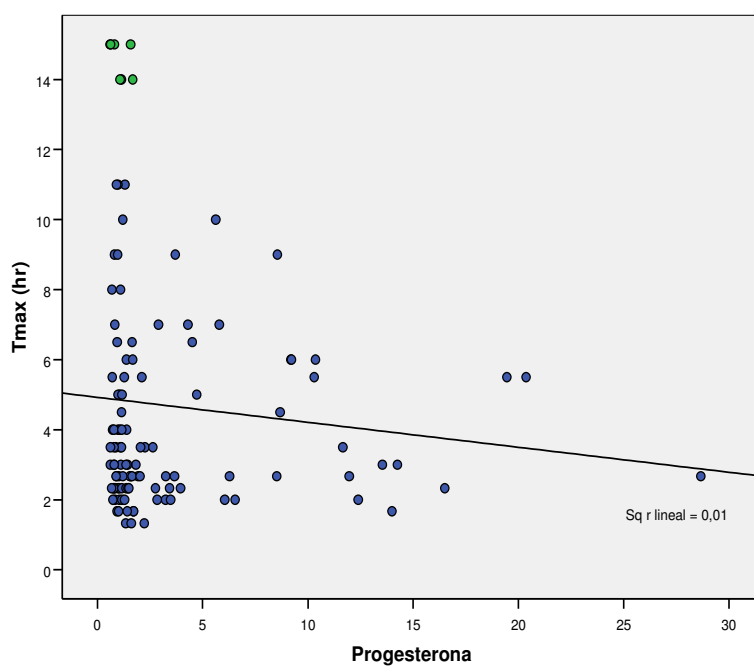
En las ecuaciones se observa una correlación significativa negativa entre la progesterona y el valor de Tmax ( $p < 0,011$ ) y una correlación significativa positiva entre Tmax y 17 beta estradiol ( $p < 0,014$ ). También se observó una relación significativa positiva entre Tmax y la condición (alimentos) ( $p < 0,000$ ).

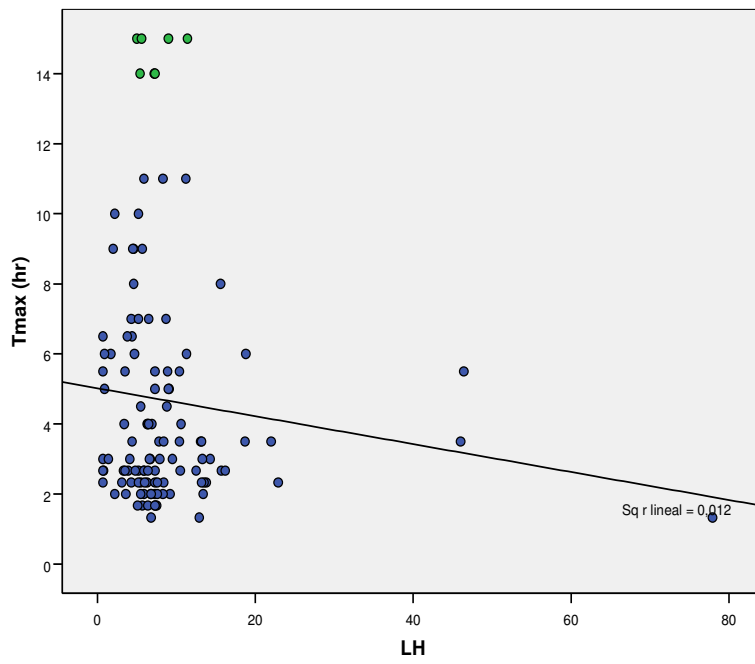
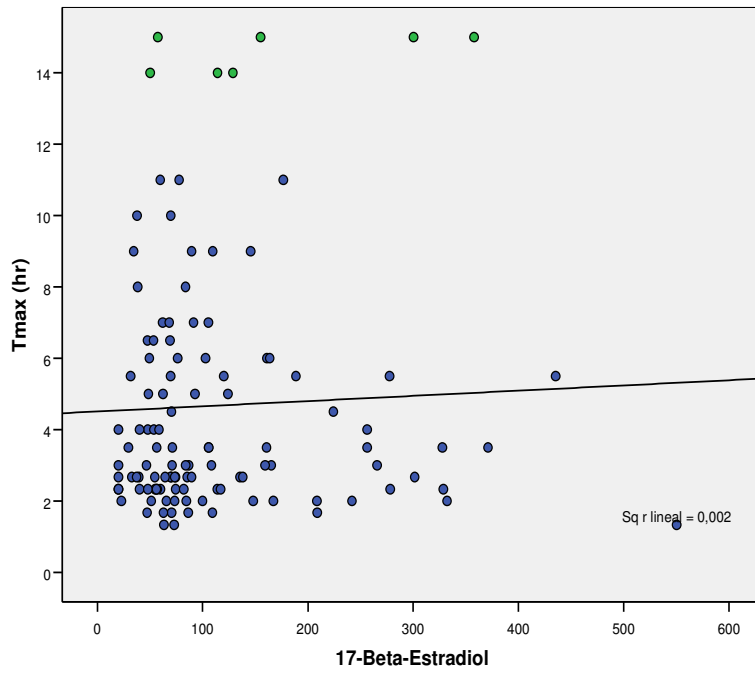
Para LH la correlación negativa con la Tmax se acerca al nivel de significación ( $p < 0,058$ ).

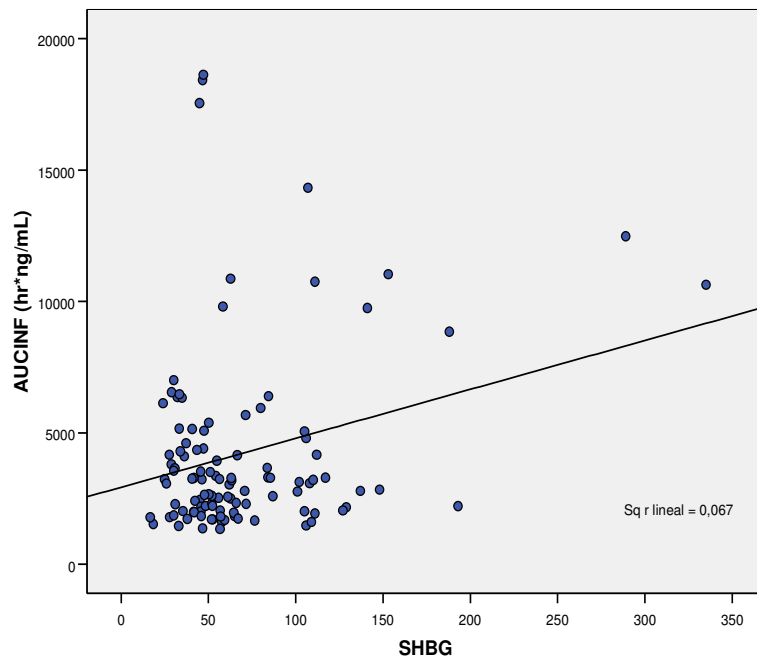
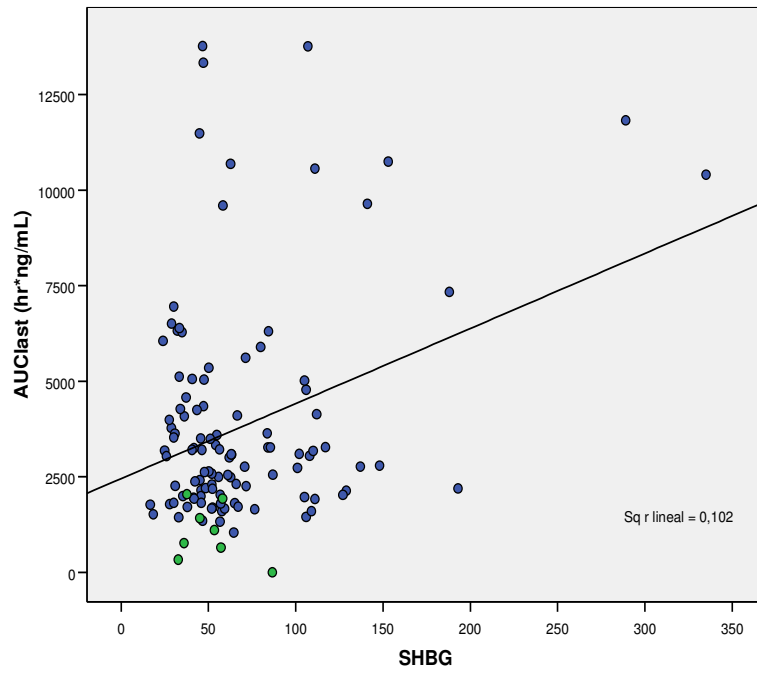
La globulina SHBG mostro correlación positiva significativa con el AUCt ( $p < 0,006$ ) y tiene un valor cercano a la significación para el AUCinf ( $p < 0,057$ ).

No se observa correlación entre el resto de las variables y las hormonas femeninas analizadas.

A continuación se muestran los gráficos de dispersión de las variables que resultaron correlacionadas significativamente, y las rectas de ajuste a la nube de puntos correspondientes, junto con el valor Sqr lineal que muestra el grado de ajuste de la línea de puntos a la recta.







## Modelos de regresión lineal ecuación máxima incluyendo la variable outlier

Se estudió la relación de cada parámetro farmacocinético con los niveles hormonales y SHBG incluyendo en el modelo como variable control la condición de outlier.

A continuación se muestran los resultados del análisis excluyendo de la muestra los sujetos outliers.

### Casos outliers por el criterio Tmax o AUClast = No

Tabla 54. Coeficientes(a,b)

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Intervalo de confianza para B al 95%		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	3,856	2,078		1,856	,067	-,268	7,981
	Edad	-,018	,056	-,018	-,323	,747	-,129	,093
	IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-,051	,069	-,044	-,734	,465	-,188	,086
	Dosis administrada	,493	,369	,086	1,335	,185	-,240	1,225
	Formulación	,374	,265	,078	1,409	,162	-,153	,900
	Condición	4,476	,318	,869	14,088	,000	3,846	5,107
	FSH	,017	,096	,014	,181	,857	-,172	,207
	LH	-,016	,024	-,065	-,669	,505	-,065	,032
	17-Beta-Estradiol	,001	,002	,033	,382	,703	-,003	,005
	Progesterona	-,036	,031	-,073	-1,166	,246	-,097	,025
	SHBG	,001	,003	,025	,421	,675	-,005	,007

a Variable dependiente: Tmax (hr)

b Casos outliers por el criterio Tmax o AUClast = No

**Tabla 55. Coeficientes(a,b)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Intervalo de confianza para B al 95%		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	1637,489	797,782		2,053	,043	54,112	3220,865
	Edad	65,591	21,387	,186	3,067	,003	23,144	108,039
	IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-66,205	26,492	-,161	-2,499	,014	-118,784	-13,626
	Dosis administrada	1477,254	141,603	,718	10,432	,000	1196,211	1758,298
	Formulación	-291,255	101,871	-,170	-2,859	,005	-493,441	-89,070
	Condición	-110,031	121,996	-,060	-,902	,369	-352,160	132,097
	FSH	18,912	36,673	,044	,516	,607	-53,874	91,699
	LH	-6,358	9,377	-,071	-,678	,499	-24,969	12,254
	17-Beta-Estradiol	,113	,834	,012	,135	,893	-1,542	1,768
	Progesterona	6,533	11,805	,037	,553	,581	-16,897	29,964
	SHBG	1,962	1,110	,111	1,768	,080	-,241	4,165

a Variable dependiente: Cmax (ng/mL)

b Casos outliers por el criterio Tmax o AUClast = No

**Tabla 56. Coeficientes(a,b)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Intervalo de confianza para B al 95%		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	1509,561	3133,859		,482	,631	-4710,282	7729,405
	Edad	359,314	84,013	,300	4,277	,000	192,570	526,057
	IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-314,816	104,065	-,225	-3,025	,003	-521,357	-108,275
	Dosis administrada	4195,896	556,248	,600	7,543	,000	3091,897	5299,894
	Formulación	60,475	400,170	,010	,151	,880	-733,752	854,702
	Condición	717,620	479,227	,115	1,497	,138	-233,513	1668,752
	FSH	-94,671	144,061	-,065	-,657	,513	-380,592	191,249
	LH	6,158	36,837	,020	,167	,868	-66,952	79,268
	17-Beta-Estradiol	-1,581	3,276	-,051	-,483	,630	-8,083	4,920
	Progesterona	-20,498	46,374	-,034	-,442	,659	-112,538	71,542
	SHBG	11,862	4,360	,198	2,720	,008	3,208	20,516

a Variable dependiente: AUCt(hr\*ng/mL)

b Casos outliers por el criterio Tmax o AUClast = No

**Tabla 57. Coeficientes(a,b)**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Intervalo de confianza para B al 95%		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	2857,416	4234,896		,675	,501	-5547,679	11262,512
	Edad	414,622	113,530	,288	3,652	,000	189,296	639,948
	IMC en Kg/m2	-418,580	140,627	-,249	-2,977	,004	-697,686	-139,474
	Dosis administrada	4293,175	751,678	,511	5,711	,000	2801,303	5785,048
	Formulación	149,427	540,764	,021	,276	,783	-923,840	1222,694
	Condición	1298,624	647,596	,173	2,005	,048	13,325	2583,923
	FSH	-136,276	194,674	-,078	-,700	,486	-522,651	250,099
	LH	16,947	49,779	,047	,340	,734	-81,850	115,744
	17-Beta-Estradiol	-2,929	4,427	-,079	-,662	,510	-11,715	5,856
	Progesterona	-31,251	62,667	-,043	-,499	,619	-155,628	93,127
	SHBG	11,332	5,892	,158	1,923	,057	-,363	23,027

a Variable dependiente: AUCINF (hr\*ng/mL)

b Casos outliers por el criterio Tmax o AUClast = No

Cuando se excluye del análisis los casos outliers el resultado de las ecuaciones no muestra correlación entre las variables farmacocinéticas y las hormonas analizadas.

En este subgrupo se aprecia correlación positiva ente la Tmax y la condición postprandial

La globulina SHBG mostro correlación positiva significativa con el AUCt.

## **Resumen de resultados**

La primera fase del análisis estadístico tuvo como objetivo el análisis de los datos fuente del estudio, los ensayos de biodisponibilidad/bioequivalencia, para evaluar la homogeneidad de la muestra previa a su análisis estadístico.

El resultado del estudio de la homogeneidad inter-estudios e intra-estudios concluye que los estudios son homogéneos entre sí en los procedimientos de selección de casos y obtención de parámetros farmacocinéticos.

Además se comprobó que los medicamentos test y referencia no difieren entre sí en los parámetros farmacocinéticos analizados, por lo que pueden ser considerados similares inter-estudios.

Este análisis permite considerar cada determinación realizada a cada sujeto como independiente para los propósitos del estudio, por lo que se considera adecuado realizar el análisis conjunto de todas las determinaciones como una única muestra para los propósitos de este estudio

La muestra del estudio incluye 178 sujetos, con un total de 354 determinaciones, ya que en algunos casos no se pudieron obtener todas las determinaciones. Las 354 determinaciones farmacocinéticas se analizaron junto a los datos demográficos y antropométricos de cada sujeto y las determinaciones de las hormonas sexuales femeninas y la globulina SHBG obtenidas en cada uno de los dos periodos de cada estudio.

El análisis de los datos demográficos mostró que el 47,2% de los sujetos eran hombres (84/178), el 52,8% mujeres (94/178). La edad media era similar entre hombres y mujeres ( $p=0,312$ ), con edades de 23,1 años (IC95% 22,5 a 23,6) y 22,7 años (IC95% 22,2 a 23,2) respectivamente.

Se observó que los valores de las variables farmacocinéticas analizadas están relacionados con la dosis administrada y con la condición de ayuno o postprandial en la que se administró el medicamento.

Posteriormente se procedió a evaluar la relación de las variables farmacocinéticas con la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la dosis administrada del medicamento y la condición de administración en ayuno o postprandial mediante un análisis de regresión lineal múltiple incluyendo los parámetros farmacocinéticos como variable dependiente y como variables independientes aquellas que pudieran estar relacionadas con el resultado de la variable dependiente.

El resultado del análisis de regresión muestra una correlación positiva entre la  $T_{max}$ , variable dependiente, y el sexo.

Se observa una correlación positiva entre la variable condición, situación postprandial, y la  $T_{max}$ , es decir, la situación postprandial se relaciona significativamente con el aumento de la  $T_{max}$ .

Se observa una correlación significativa negativa entre el resto de variables estudiadas, Cmax, AUCt y AUCinf y la condición postprandial, es decir, existe una relación entre la condición de alimentos y la disminución de los valores de las variables relacionadas.

La dosis administrada mostró correlación positiva con las variables, Cmax, AUCt y AUC inf.

El Índice de Masa Corporal (IMC) mostró correlación negativa con todas las variables dependientes analizadas, Tmax, Cmax, AUCt y AUCinf.

Posteriormente se analizaron los datos de las hormonas femeninas y la globulina SHBG obtenidas para el estudio. Se analizaron 118 muestras en 60 mujeres, obtenidas con una diferencia de una semana entre ambas determinaciones.

La comparación entre los valores de las dos determinaciones se realizó entre los pares de valores válidos en 58 de las 60 mujeres.

Se analizaron las correlaciones entre las hormonas sexuales femeninas y SHBG, mediante la prueba de correlación lineal bilateral de Pearson.

Se observó una correlación positiva significativa ( $p < 0,000$ ) entre la FSH y la LH, entre la LH y 17-beta estradiol ( $p < 0,000$ ) y entre 17-beta estradiol y la progesterona ( $p < 0,002$ ).

La FSH y la progesterona mostraron una correlación negativa significativa ( $p < 0,001$ ).

La SHBG no estaba correlacionada con los valores de ninguna de las hormonas femeninas analizadas.

Finalmente se analizó la relación de cada parámetro farmacocinético con los niveles hormonales y SHBG mediante un modelo de ecuación máximo que incluía todas las variables control y todas las hormonas femeninas determinadas.

El resultado del análisis muestra una correlación negativa significativa entre la Tmax y el valor de la progesterona y una correlación positiva entre la Tmax y el valor de 17-beta estradiol.

Para LH la correlación negativa se acerca al nivel de significación ( $p < 0,058$ ).

No se observa correlación entre el resto de las variables y las hormonas femeninas analizadas.

La globulina SHBG mostro correlación positiva significativa con el AUCt ( $p < 0,006$ ) y un valor cercano a la significación para el AUCinf ( $p < 0,057$ ).

El análisis de los parámetros bioquímicos de cada determinación entre sujetos outliers y no outliers, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones.

Se realizó el análisis incluyendo en el modelo la variable outlier (SI/NO) y se procedió a realizar el mismo análisis de las variables farmacocinéticas, excluyendo del mismo los casos outlier.

El resultado del análisis cuando se excluyeron las observaciones outlier no concluyó correlación entre los parámetros farmacocinéticos y la variable sexo ni con las variables hormonas femeninas.

## **DISCUSSION**

El objetivo de este trabajo es analizar la posible relación entre el periodo del ciclo menstrual y la alteración de la absorción de pantoprazol cuando se administra con alimentos

La evidencia del impacto de la ingesta de alimentos en la absorción de pantoprazol se basa en el análisis de los datos de estudios de bioequivalencia en los que se administraron dos dosis de pantoprazol, 20 mg o 40 mg, tanto en ayunas como tras la ingesta de alimentos a una población de sujetos sanos. El resultado de estos estudios concluyó una disminución de los valores de los parámetros farmacocinéticos C<sub>max</sub> y AUC, y un aumento importante de la T<sub>max</sub> en los estudios con alimentos frente a los valores obtenidos en los estudios en ayunas.

Los estudios se realizaron de acuerdo a la metodología estricta de los ensayos clínicos, cumpliendo las normas de Buena Práctica Clínica. Durante el desarrollo de los ensayos se controlaron las variables externas o los factores que pudieran producir sesgo en los resultados. Los sujetos sometidos a ensayo eran voluntarios sanos. La muestra total incluyó 178 voluntarios, el 47,2% de los sujetos eran hombres (84/178), el 52,8% mujeres (94/178). La edad media no difiere significativamente entre hombres y mujeres ( $p=0,312$ ), con edades de 23,1 años (IC95% 22,5 a 23,6) y 22,7 años (IC95% 22,2 a 23,2) respectivamente. La edad de los sujetos tenía un mínimo 18 años y máximo de 32 con media de 22,9 años (IC95% 22,6 a 23,1) y mediana de 23 años

El índice de masa corporal difirió significativamente ( $p<0,0001$ ) entre hombres y mujeres, siendo mayor en los hombres con un valor medio de 23,6 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 23,1 a 24), con mediana de 23,7, mínimo de 18,2 y máximo de 27. En las mujeres el índice de

masa corporal medio fue de 21,8 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 21,4 a 22,3), con mediana de 21,7, valor mínimo de 18,1 y máximo de 26,8. La diferencia media fue de 1,7 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 1,1 a 2,4).

El impacto en los parámetros farmacocinéticos de los estudios realizados con alimentos se ha observado en todos los ensayos analizados independientemente de la dosis (20 mg o 40 mg) administrada. En los estudios en los que se administraron 20 mg en ayunas el valor medio de la C<sub>max</sub> fue 1.624,27 ng/ml, el valor medio del AUC<sub>t</sub> fue 3.171,57 h\*ng/mL y el valor medio del AUC<sub>inf</sub> fue 3515,48 h\*ng/mL mientras que para la situación postprandial los valores fueron 1.307,87 ng/mL, 2.400,94 h\*ng/mL y 2.847,27 h\*ng/mL, respectivamente. La T<sub>max</sub> de pantoprazol también se vio afectada por la administración de alimentos, siendo su valor medio 2,53h en los estudios en ayunas y 6,67h tras la administración de alimentos.

En el estudio realizado con la dosis de 40 mg de pantoprazol se observó que el valor medio de la C<sub>max</sub> en ayunas fue 2.752,74 ng/ml, el valor medio del AUC<sub>t</sub> fue 5.767,31 h\*ng/mL y el valor medio del AUC<sub>inf</sub> fue 5.874,33 h\*ng/mL mientras que para la situación postprandial los valores fueron 2.429,83 ng/mL, 4.898,39 h\*ng/mL y 4.922,76 h\*ng/mL, respectivamente. En estos estudios la T<sub>max</sub> en ayunas fue 2,72h y tras los alimentos 6,53h.

Los estudios publicados en la literatura sobre el efecto de los alimentos en la cinética de pantoprazol ofrecen resultados discrepantes. En algunos casos se ha concluido que la biodisponibilidad de pantoprazol no se ve afectada por la administración concomitante de alimentos (Avner, 2000; Shi, 2008) o que el efecto de los alimentos sobre la

absorción de pantoprazol no es relevante (Radhofer-Welte, 1999). Otros autores concluyen también que la ingesta de alimentos no altera la biodisponibilidad de pantoprazol, aunque comprueban un retraso en la absorción, con un Tmax más prolongado (Huber, 1996; Anderson, 1996; Hatlebakk, 2000), aunque no consideran esta efecto relevante para la eficacia del tratamiento.

Sin embargo, recientes estudios de bioequivalencia realizados en voluntarios sanos sí han demostrado una gran influencia de los alimentos en la absorción de pantoprazol, administrado en dosis única. En un estudio de bioequivalencia de diseño cruzado, randomizado, de dosis única, en voluntarios sanos realizado para evaluar la biodisponibilidad de dos formulaciones de pantoprazol 40 mg en condiciones de ayunas y tras la ingesta de alimentos, se observó que la administración postprandial provocaba un aumento de la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos. Aunque el tiempo de muestreo se prolongó hasta 12 horas después de la administración del medicamento, en algunos sujetos de este estudio no se detectaron concentraciones plasmáticas en todo el periodo. Los autores concluyen que en el estudio en condiciones de alimento se evidencia una pronunciada influencia del alimento en la absorción de pantoprazol tras administración en dosis única (de Campos, 2007).

Los resultados obtenidos en nuestros estudios confirman que la administración de pantoprazol junto con una comida de alto contenido calórico y de alto contenido graso ocasiona una disminución del grado y velocidad de absorción de pantoprazol y el retraso en su Tmax.

El análisis de los datos de los estudios de bioequivalencia revela que el impacto en la absorción de pantoprazol es más acusado en un subgrupo de sujetos. En estos casos la absorción de pantoprazol fue casi nula o bien la absorción se retrasó de forma considerable. Este subgrupo de sujetos se identificó como outliers.

Se definió como sujeto outlier aquel que cumplía las siguientes condiciones:

- Presentaban una completa o casi completa falta de absorción del medicamento. Se considera como valor referencia para determinar la falta de absorción un valor de AUCt menor del 10% del valor medio de la formulación correspondiente.
  
- El valor de la Tmax es mayor de 12 horas

La población de los estudios de bioequivalencia estaba balanceada, y contiene similar número de mujeres que hombres. Sin embargo, se comprobó que el grupo de outliers estaba compuesto, en su mayoría, por mujeres.

En los estudios con alimentos se identificaron un total de 23 sujetos que cumplían las condiciones de outliers, 21 eran mujeres y dos hombres. En los estudios en ayunas se identificó un caso outlier que corresponde a un hombre.

Sin embargo, en la mayoría de las observaciones, 19 voluntarias, la condición de outliers se presentaba solo en uno de los periodos del estudio. En la muestra de outliers solo se identificó la condición de outlier en los dos periodos del estudio en dos sujetos.

En los estudios de bioequivalencia se administraron los medicamentos del estudio a cada sujeto en dos periodos, que se separaron por un tiempo de lavado suficiente para asegurar la eliminación del medicamento administrado en primer lugar. Por lo tanto, cada sujeto es su propio control.

Los dos periodos del estudio se realizaron en las mismas condiciones, manteniéndose constante las restricciones de alimentación, bebida, ejercicio físico y medicación concomitante.

El único factor crítico que se modificó en los dos periodos del estudio fue el medicamento administrado. En una ocasión se administró una formulación comercial autorizada de pantoprazol, y en el otro periodo se administró una formulación experimental de pantoprazol en fase de desarrollo. Sin embargo el tipo de medicamento administrado no explica el hallazgo ya que había igual número de observaciones con cada uno de los tratamientos.

La observación de parámetros farmacocinéticos aberrantes solo en uno de los periodos del ensayo sugiere la hipótesis de este trabajo de que el nivel de hormonas sexuales femeninas, y por lo tanto el momento del ciclo menstrual, tenga impacto en la absorción de pantoprazol cuando se administra con alimento.

Al inicio del ciclo menstrual se produce la liberación de hormona folículo estimulante (FSH), que induce el crecimiento folicular. El folículo, a medida que aumenta, secreta estrógenos. La presencia de estrógenos sensibiliza los folículos para una mayor

respuesta a la FSH. Uno de los folículos madura de forma predominante, y comienza a secretar estrógenos y suprimiendo la secreción posterior de FSH y ocasionando la atresia de los otros folículos. El crecimiento de un único folículo maduro se corresponde con un incremento de la secreción de estrógenos que es un estímulo para la secreción de hormona luteinizante (LH) (Sherman 1975)

En el momento de la ovulación se produce un pico de LH, que se asocia a otro pico menor de FSH, una caída en la secreción de estrógenos y el comienzo de la secreción de progesterona (Channing, 1980; Miro, 2005).

Este proceso del ciclo menstrual se puede resumir en dos etapas, la primera etapa folicular, con predominio de FSH y la etapa lútea, posterior a la ovulación, con predominio de la progesterona

La información del momento del ciclo menstrual en el que se encontraban las voluntarias, al tiempo de la dosificación en cada periodo, no se recogió durante los ensayos. Es importante señalar que ninguna de las voluntarias estaba tratada con anticonceptivos orales, ya que este era un criterio de exclusión en todos estudios.

Para la evaluación de la hipótesis del proyecto, se realizó un análisis bioquímico adicional para detección de niveles plasmáticos de hormonas sexuales femeninas, FSH, LH, 17 beta estradiol, progesterona y la globulina SHBG. La muestra procede de la segunda alícuota de las muestras plasmáticas disponibles de algunos de los estudios.

El objetivo del análisis es establecer una posible relación entre los parámetros farmacocinéticos de pantoprazol y los niveles de hormonas sexuales femeninas y

evaluar la posible influencia de la fase del ciclo menstrual sobre la absorción de pantoprazol.

Las muestras plasmáticas corresponden a la segunda alícuota de cada periodo de los estudios de bioequivalencia. Se disponían de dos muestras de cada sujeto, tomadas con una diferencia de una semana de cuatro de los estudios analizados, tres correspondían a estudios en ayunas y uno con alimentos.

Los datos analizados en este trabajo proceden de distintos estudios, por lo que, en primer lugar, se realizó un análisis de la homogeneidad de los datos disponibles ya que corresponden a estudios realizados en tiempos diferentes, aunque siguieron idénticos criterios y procedimientos.

El análisis de homogeneidad concluyó que no existen diferencias entre los estudios en la población ni en los parámetros farmacocinéticos por lo que se concluye que los datos pueden ser analizados de forma conjunta para el propósito de este trabajo. La muestra total del estudio incluye 178 sujetos.

Se procedió a evaluar la relación de las variables farmacocinéticas con las variables de los estudios, edad, sexo, índice de masa corporal, dosis administrada y condición de administración en ayuno o postprandial, mediante un análisis de regresión múltiple.

Los resultados del análisis de regresión muestran una relación significativa negativa entre  $C_{max}$  ( $p < 0.000$ ),  $AUC_t$  ( $p < 0.001$ ) y  $T_{max}$  ( $p < 0.000$ ) y la condición postprandial. Este resultado está de acuerdo con la observación que resultó del análisis descriptivo de

los datos de los estudios de bioequivalencia en los que se evidenció una disminución de los parámetros farmacocinéticos Cmax y AUC y un incremento del valor de la Tmax de pantoprazol en condición postprandial.

Además, el resultado del análisis demostró una correlación positiva entre la variable Tmax ( $p < 0.000$ ) y el sexo. El análisis muestra que el incremento de la Tmax se relaciona de forma significativa con el sexo femenino.

A continuación se analizó la correlación entre las hormonas sexuales femeninas y la SHBG. El resultado del análisis muestra una correlación positiva ( $p < 0.001$ ) entre FSH y LH y entre LH y 17 beta estradiol ( $p < 0.000$ ). Se observó una correlación negativa entre FSH y progesterona ( $p < 0.001$ ).

Posteriormente se realizó un análisis adicional para evaluar la relación de cada parámetro farmacocinético con todas las hormonas femeninas determinadas y de SHBG. Se incluyeron en el análisis las variables farmacocinéticas como variables dependientes y como variables independientes, características del sujeto (edad e IMC), dosis, condición (ayuno o postprandial) y las hormonas femeninas y la globulina SHBG.

Se observa una relación significativa positiva entre la Tmax ( $p < 0.000$ ) y la condición (postprandial), y entre AUCinf ( $p < 0.048$ ) y la condición.

El análisis también concluyó una correlación significativa negativa entre la Tmax y el valor de la progesterona ( $p < 0.011$ ) y una correlación significativa positiva entre la Tmax y el valor de 17 beta estradiol ( $p < 0.014$ ).

Para LH la correlación negativa con la T<sub>max</sub> se acerca al nivel de significación ( $p < 0,058$ ).

La globulina SHBG mostro correlación positiva significativa con el AUC<sub>t</sub> ( $p < 0,006$ ) y tiene un valor cercano a la significación para el AUC<sub>inf</sub> ( $p < 0,057$ ).

Durante la fase folicular del ciclo menstrual se produce un predominio de los valores de los estrógenos y FSH, hasta el momento de la ovulación en el que se produce un pico de LH, al que sigue la fase lútea con predominio de progesterona.

El resultado de este análisis muestra una correlación negativa entre la T<sub>max</sub> y la fase lútea del ciclo menstrual. Por el contrario, en la fase folicular del ciclo la correlación es positiva. Nuestros resultados indican que durante la fase folicular del ciclo menstrual la tasa de absorción de pantoprazol es menor a la que se alcanza durante la fase lútea.

Estas conclusiones se obtienen incluyendo en el modelo para el análisis todas las observaciones, es decir, considerando tanto las observaciones de los sujetos outliers como de los no outliers.

El mismo análisis realizado anteriormente se repitió segmentado por la condición de outlier o no outlier.

El resultado del análisis, cuando se excluyen del modelo las observaciones outliers, no mostró relación entre la T<sub>max</sub> y las hormonas sexuales femeninas o la SHBG. Si que se

obtuvo correlación significativa entre la Tmax y la condición postprandial ( $p < 0,000$ ). Se observó correlación positiva significativa entre AUCt y la SHBG ( $p < 0,008$ )

No es posible realizar el análisis considerando exclusivamente los datos de los sujetos outliers ya que la muestra no contiene número suficiente de observaciones.

El objetivo de este trabajo es evaluar si la farmacocinética de pantoprazol excepcionalmente alterada cuando se administra con alimentos, puede ser explicada por momento del ciclo menstrual en que se desarrolla el estudio.

La observación de la alteración de la farmacocinética de pantoprazol se ve confirmada en nuestros resultados ya que el análisis realizado ha mostrado una correlación significativa entre la Tmax y al AUCinf y la situación postprandial. En los ensayos se observaron casos de nula o casi nula absorción de pantoprazol y un retraso considerable en la Tmax.

El análisis ha mostrado una relación entre las variables farmacocinéticas y los valores de las hormonas sexuales femeninas. Los resultados de este estudio indican que se produciría mayor absorción de pantoprazol durante la fase lútea del ciclo menstrual, mientras que en la fase folicular el efecto es contrario, los niveles de pantoprazol serían más bajos.

Sin embargo, cuando se excluyeron de la muestra total los sujetos outliers, no se obtuvo relación entre las variables farmacocinéticas y las hormonas sexuales. Lo que sugiere

que la significación alcanzada en el análisis anterior se debe a las observaciones de los sujetos outliers.

No ha sido posible establecer conclusiones sobre el impacto del ciclo menstrual en la subpoblación de sujetos de los estudios de interacción con alimentos ya que los datos disponibles no fueron suficientes para realizar los análisis planteados.

Como limitación del estudio se puede señalar el hecho de que los estudios estaban diseñados para evaluar la biodisponibilidad, pero no específicamente para evaluar el efecto de las hormonas sexuales. No obstante lo cual el efecto encontrado es suficiente para mostrar relevancia clínica.

El resultado de nuestro análisis sugiere que el momento del ciclo menstrual puede tener impacto en la farmacocinética de pantoprazol.

El objetivo de los estudios de bioequivalencia es evaluar la biodisponibilidad de dos medicamentos para concluir su equivalencia terapéutica. Estos estudios incluyen población de sujetos sanos ya que se asume que la exposición sistémica constituye un dato subrogado de la eficacia terapéutica del fármaco. En los estudios se controlan una serie de factores fisiológicos que pueden tener impacto sobre la farmacocinética y, en general, se considera que debe incluirse una población balanceada entre hombres y mujeres para evitar el efecto del género sobre el resultado. Los sujetos del estudio constituyen su propio control al tomar los dos fármacos del estudio, asumiéndose que se encuentran en las mismas condiciones en ambos periodos.

La diferencia en la farmacocinética de los medicamentos entre hombres y mujeres es suficientemente conocida y en general se piensa que las diferencias farmacocinéticas provienen de las diferencias entre hombres y mujeres en factores tales como el peso corporal, volumen plasmático, tiempo de vaciado gástrico, niveles de proteínas plasmáticas, actividad del citocromo P450, los transportadores de medicamentos y actividad excretora (Fletcher, 1994; Schwartz, 2003; Gandhi, 2004).

No hay mucha información acerca del papel del ciclo menstrual en la farmacocinética, aunque se ha sugerido que los cambios fisiológicos que se producen durante el ciclo menstrual a nivel del sistema renal, cardiovascular, hematológico e inmune podrían tener impacto modificando algunas propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas, como la unión a proteínas o el volumen de distribución, variando, por lo tanto, el efecto en función de las distintas etapas del ciclo menstrual (Fletcher, 1994; Kashuba, 2012).

El efecto del género en la farmacocinética y farmacodinamia de lisinopril se evaluó en un estudio de bioequivalencia, en el que se demostró que las mujeres durante la fase folicular tenían una actividad mínima de la ECA significativamente inferior que los hombres, concluyendo que las mujeres sanas tienen una tensión arterial sistólica y actividad de la ECA menores que los hombres. Sin embargo otros estudios anteriores no detectaron diferencias farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre sexos tras la administración de lisinopril (Sáenz-Campos, 1996; Zapater, 2004).

En un estudio reciente evaluando la farmacocinética de omeprazol en las diferentes fases del ciclo menstrual estudios recientes se ha demostrado un incremento significativo del AUC<sub>inf</sub> durante la fase folicular, concluyendo que el nivel más alto de

estrógenos durante la fase folicular podría incrementar la absorción de omeprazol (Nazir, 2015).

El resultado de nuestro estudio ha mostrado relación entre los parámetros farmacocinéticos y los valores de las hormonas sexuales femeninas analizadas, y sugiere que el momento del ciclo puede tener impacto en el resultado de los estudios de bioequivalencia, si los voluntarios mujeres presentan un perfil de absorción diferente en cada periodo del estudio.

El resultado de nuestro estudio sugiere que la inclusión de mujeres en los estudios de bioequivalencia de pantoprazol puede tener relevancia en el resultado del ensayo.

El efecto principal de pantoprazol, así como otros inhibidores de la bomba de protones (IBP), es la supresión de la secreción ácida gástrica, lo que promueve la curación en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la úlcera péptica. Pantoprazol, aumenta de forma dosis (AUC)-dependiente el pH intragástrico. En todos los IBP, la exposición sistémica del fármaco determina la rapidez y la duración del efecto sobre el pH intragástrico, lo que determina a su vez la curación de las enfermedades relacionadas con la acidez gástrica, incluyendo las infecciones por *H pylori* y las lesiones gástricas y duodenales producidas por antiinflamatorios no esteroideos (Shi, 2008)

Aunque pantoprazol tienen una semivida relativamente corta, alrededor de 60 minutos, sin embargo, la duración de su acción es muy superior debido a la unión covalente a la bomba de protones. El efecto de los IBP es creciente con el tiempo, ya que su acción se produce solo sobre las bombas activadas. El primer día de administración el tiempo de

residencia del fármaco es solo capaz de inhibir las bombas que están activadas en ese momento. No todas las bombas están activas. En el segundo día, la mayoría de las bombas están inhibidas pero algunas de las bombas activadas el segundo día y las que son nuevamente sintetizadas y las bombas en las que la inhibición se ha invertido por reducción del glutatión de los enlaces inhibidores disulfuro son inhibidas por las nuevas dosis del medicamento. Por lo tanto, la inhibición mejora el segundo día. En general, el tercer día se alcanza el estado de equilibrio, en el cual el 70% de la población de bombas de protones permanece inhibida durante 2 horas.

Por otra parte hay que tener en cuenta que pantoprazol presenta una gran variabilidad interindividual en su disposición causada, entre otros factores por diferencias en el metabolismo que son de origen genético. Pantoprazol se metaboliza por el CYP2C19, y se han identificado pacientes metabolizadores rápidos que alcanzan niveles más bajos de AUC, comparados con los metabolizadores lentos, lo que se traduce en una mayor tasa de no-respondedores entre esta población (Shi, 2008).

El resultado de nuestro estudio sugiere que la fase del ciclo menstrual puede tener impacto en la farmacocinética de pantoprazol, obteniéndose niveles plasmáticos inferiores durante la fase folicular.

Debido a las características farmacocinéticas de pantoprazol y su mecanismo de acción, no puede descartarse que el momento del ciclo menstrual en que se administre pantoprazol pueda tener impacto en su eficacia clínica, especialmente en el grupo de pacientes metabolizadores rápidos.

## **CONCLUSIONES**

1. La administración de pantoprazol junto con alimentos tiene un impacto importante en su farmacocinética, que es especialmente acusado en las mujeres.
2. Nuestros datos sugieren que existe una relación entre el sexo femenino y la prolongación de la T<sub>max</sub>.
3. El análisis de los resultados sugiere que durante la fase folicular del ciclo menstrual la tasa de absorción de pantoprazol es inferior a la que se alcanza durante la fase lútea.
4. El análisis de los resultados sugiere un efecto significativo del momento del ciclo en los parámetros cinéticos C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub> de pantoprazol que puede ser relevante en la clínica.
5. Nuestros resultados indican que la inclusión de mujeres en los estudios de bioequivalencia de pantoprazol puede tener impacto en su resultado.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- Amidon KS; Langguth P; Yu L; Amidon GL. Bioequivalence of oral products and the biopharmaceutics classification system: science, regulation, and public policy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 September; 90(3): 467-470.
- Anderson GD. Sex differences in drug metabolism: cytochrome P-450 and uridine diphosphate glucuronosyltransferase, *J Gend Specif Med* 2002 5:25-33.
- Anderson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clinical Pharmacokinetics.* 31(1)(pp 9-28), 1996.
- Avner DL. Clinical experience with pantoprazole in gastroesophageal reflux disease. *Clin Ther.* 2000 Oct;22(10):1169-85; discussion 1149-50.
- Baraona E, Abittan CS, Dohmen K. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:502-7
- Bardhan KD. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor in the management of upper gastrointestinal disease *Drugs Today (Barc).* 1999 Oct;35(10):773-808.
- Bardou M, Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008 Apr;4(4):471-83.
- Beil W, Sewing KF, Kromer W. Basic aspects of selectivity of pantoprazole and its pharmacological actions. *Drugs Today (Barc).* 1999 Oct;35(10):753-64.
- Bell NJ; Burget D; Howden CV. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl. 1): 59-67.
- Benmansour S, Piotrowski JP, Altamirano AV, Frazer, A. Impact of ovarian hormones on the modulation of the serotonin transporter by Fluvoxamin. *Neuropsychopharmacology* (2009) 34, 555-564.

- Bliesath H, Huber R, Hartmann M, Lühmann R, Wurst W Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H<sup>+</sup>/K<sup>(+)</sup>-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994 Jan; 32(1):44-50.
- Bliesath H, Huber R, Hartmann M, Lühmann R, Wurst W. Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H<sup>+</sup>/K<sup>(+)</sup>-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996 May;34(1 Suppl):S18-24.
- Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006;29(9):769-84.
- Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction, *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015 May 6; 6(2): 17-21.
- CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1 Corr\*\* Guideline on the investigation of bioequivalence
- de Campos DR, Vieira NR, Bernasconi G, Barros FA, Meurer EC, Marchioretto MA, Coelho EC, Calafatti SA, Sommer C, Couto JM, Buranello S, Silva AR, Amarante AR, Abib E, Júnior. Bioequivalence of two enteric coated formulations of pantoprazole in healthy volunteers under fasting and fed conditions. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6):309-14.
- Dick IM, Devine A, Beilby J, Prince RL. Effects of endogenous estrogen on renal calcium and phosphate handling in elderly woman. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E430-E435, 2005.

- Fife D.J. Maibach H.I. Gender differences in the pharmacokinetics of oral dermatologic medications. *Journal of Toxicology - Cutaneous and Ocular Toxicology*. 23(2)(pp119-133), 2004.
- Fletcher CV, Acosta EP, Strykowski JM, Gender differences in pharmacokinetic and pharmacodynamics. *J Adolesc Health* 1994, 15:619-29
- Fletcher CV, Acosta EP, Strykowski JM. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Adolesc Health*. 1994 Dec;15(8):619-29.
- Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 20 (3): 153-167 (2005).
- Garcia-Arieta A. The failure to show bioequivalence is not evidence against generics Letter to the editor. *Br J Clin Pharmacol* 2010, 70:3, 452–453
- Gardner JD; Rodriguez-Stanley S; Robinson M. Integrated acidity and the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 96: 1363-70.
- Gardner JD; Sloan S; Miner PB; Robinson M. Determination in the reduction in gastric acidity necessary to prevent pathological oesophageal reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease treated with a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:955-64.
- Gerson L; Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 13(5):611-616, May 2001
-

- Hatlebakk G, Katz PO, Camacho-Lobato I, Castell D. O. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1267-1272. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal.
- Horn, J. Understanding the pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between proton pump inhibitors - focus on pKa and metabolism. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics Symposium Series*. 2(2):340-350, July 2006.
- Huang JQ, Goldwater DR, Thomason ABR, Appelman SA, Sridhar S, James CF, Chius YL, Pilmer BL, Keith RG., Hunt RH. Acid suppression in healthy subjects following lansoprazole or pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 425±433.
- Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Luhmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 34(SUPPL.1)(pp S7-S16), 1996.
- Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996 May;34(5):185-94.
- Humphries TJ; Merrit GJ. Review article: drug interactions with drugs used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl.3), 18-26
- Hunt RH. Review article: The unmet needs in delayed-release proton pump inhibitor-therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl.3), 10-19
- Jamei M, Turner D, Yang J, Neuhoff S, Polak S, Rostami-Hodjegan A, Tucker G. Population-Based Mechanistic Prediction of Oral Drug Absorption *The AAPS Journal*, Vol. 11, No. 2, June 2009

- Karalis V, Macheras P, Van Peer A, Shah VP. Bioavailability and Bioequivalence: Focus on Physiological Factors and Variability. *Pharmaceutical Research*, Vol. 25, No. 8, August 2008
- Kashuba ADM, Nafziger AN. Physiological Changes During the Menstrual Cycle and Their Effects on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*; March 1998, Volume 34, Issue 3, pp 203-218
- Kong FH, Gonin R. Optimal sampling times in bioequivalence tests. *J Biopharm Stat*. 2000 Feb;10(1):31-44.
- Kong FH; Gonin RJ. Optimal sampling times in bioequivalence tests. *Biopharm Stat*. 2000 Feb;10(1):31-44.
- Koziolok M, Garbacz G, Neumann M, Weitschies W. Simulating the postprandial stomach: physiological considerations for dissolution and release testing. *Mol Pharm*. 2013 May 6;10(5):1610-22.
- Koziolok M, Garbacz G, Neumann M, Weitschies W. Simulating the postprandial stomach: physiological considerations for dissolution and release testing. *Mol Pharm*. 2013 May 6;10(5):1610-22.
- Kromer W. Similarities and differences in the properties of substituted benzimidazoles: a comparison between pantoprazole and related compounds. *Digestion* 1995; 56(6):443-54.
- Levanon D, Zhang M, Orr WC, Chen JDZ. Effects of meal volume and composition on gastric myoelectrical activity. *Gastrointest Liver Physiol*. 37 G430-G434, 1998.
- Lewin MJ. Cellular mechanisms and inhibitors of gastric acid secretion. *Drugs Today (Barc)*. 1999 Oct;35(10):743-52

- Mathews S; Reid A; Tian C; Cai Q. An update on the use of pantoprazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2010;3 11-16.
- Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;43(10):485-98.
- Miro F; Aspinall LJ. The onset of the initial rise in follicle-stimulating hormone during the human menstrual cycle. *Human Reproduction* Vol. 20, No 1, pp. 96-100, 2005
- Mitchell SC; Smith RL; Waring RH. The menstrual cycle and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2009 Jun; 10(5):499-507.
- Mudie DM; Amidon GL; Amidon GE; Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm* 2010 October 4; 7(5): 1388-1405
- Munson K; Lambrecht T; Shin JM; Sachs G. Analysis of the membrane domain of the gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. *The Journal of Experimental Biology* 203, 161-170 (2000).
- Nazir S, Iqbal Z, Ahmad L, Shah Y, Nasir F. Pharmacokinetics of omeprazole and its metabolites in three phases of menstrual cycle. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, March 2015, Volume 40, Issue 1, pp 13-22.
- Pantecta 40 mg comprimidos gastroresistentes. Ficha Técnica aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Última revisión 10/2014. Fuente: <http://www.aemps.gob.es>.
- Radhofer-Welte S. Pharmacokinetics and metabolism of the proton pump inhibitor pantoprazole in man. *Drugs Today (Barc)*. 1999 Oct;35(10):765-72.

- Robinson M. New-generation proton pump inhibitors: overcoming the limitations of early-generation agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 May;13 Suppl 1:S43-7.
- Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003;63(24):2739-54.
- Rubinow DR, Moore M. Sex dependent modulation of treatment response. *Dialogues Clin Neurosci* 2004 6:39-51
- Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K. The Gastric H,K ATPase as a Drug Target: Past, Present, and Future. *J Clin Gastroenterol*. 2007 July ; 41(Suppl 2): S226–S242.
- Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy*. 2003 Oct;23(10 Pt 2):68S-73S..
- Sáenz-Campos D, Bayés MC, Masana E, Martín S, Barbanoj M, Jané F. Sex-related pharmacokinetic and pharmacodynamic variations of lisinopril. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 1996, 18(8):533-538.
- Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107-21.
- Sherman B, Korenman S. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle through reproductive life. *The Journal of clinical investigation* Vol 55 April 1975. 699-706
- Shi S; Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* (2008) 64:935–951
- Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009 ; 48(3): 143–157.

- Steere B, Baker JA, Hall SD, Guo Y. Prediction of in vivo clearance and associated variability of CYP2C19 substrates by genotypes in populations utilizing a pharmacogenetics-based mechanistic model *Drug Metab Dispos.* 2015 Jun;43(6):870-83.
- Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 24(5)(pp 339-346), 1999.
- Täubel JJ, Sharma VK, Chiu YL, Lukasik NL, Pilmer BL, Pan WJ. A comparison of simplified lansoprazole suspension administered nasogastrically and pantoprazole administered intravenously: effect on 24-hours intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15:1807-1817.
- Thurmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Drugs, *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 36(11), 1998, pp. 586-59
- Tothfalusi L, Endrenyi L. Without extrapolation, C<sub>max</sub>/AUC is an effective metric in investigation of bioequivalence. *Pharmaceutical Research*, Vol 12 No 6, 1995.
- Tutuian R, Katz PO, Bochenek W, Castell DO. Dose-dependent control of intragastric pH by pantoprazole, 10, 20 or 40 mg, in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 829–836.
- Van Peer A. Variability and impact on design of bioequivalence studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010 Mar;106(3):146-53.
- Versantvoort C; Maliepaard M; Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities? *The Netherlands Journal of Medicine* February 2008, vol 66 No 2.

- Wilder-Smith C, Backlund A, Eckerwall G, Lind T, Fjellman M, Röhss K. Effect of increasing esomeprazole and pantoprazole doses on acid control in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, dose-response study. *Clin Drug Investig.* 2008;28(6):333-43.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-21
- Williams AE, Maskarinec G, Franke AA, Stanczy FZ. The temporal reliability of serum estrogens, progesterone, gonadotropins, SHBG and urinary estrogens and progesterone metabolites premenopausal women. *BMC Women's Health* 2002, 2:13
- Wilson K, Oram M; Hotr CE, Burnett D. The influence of the menstrual cycle on the metabolism and clearance of methaqualone. *Br J Clin Pharmacol* (1982), 14, 333-339.
- Yacyshyn BR; Thompson ABR. The clinical importance of PPI inhibitors pharmacokinetics. *Digestion* 2002; 66: 67-78.
- Zapater P. Novalbos J. Gallego-Sandin S. Hernandez F.T. Abad-Santos F. Gender Differences in Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Activity and Inhibition by Enalaprilat in Healthy Volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 43(5)(pp 737-744), 2004
- Channing CP, Schaerf FW, Anderson LD, Tsafri A. Ovarian follicular and luteal physiology. *Int Rev Physiol.* 1980; 22:117-201.

## **ANEXO I. ESTUDIO HORMONAL**

ESTUDIO	VOLUNTARIA	ANALITO	RESULTADO	Unidades
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	2.2	mUI/mL
E	2A	17-Beta-Estradiol Suero	37.7	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.21	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	188	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.5	mUI/mL
E	2B	17-Beta-Estradiol Suero	199.4	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.42	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	86.6	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.3	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.4	mUI/mL
E	3A	17-Beta-Estradiol Suero	47.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.65	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	30.1	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.7	mUI/mL
E	3B	17-Beta-Estradiol Suero	145.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	8.55	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	27.6	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.6	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
E	4A	17-Beta-Estradiol Suero	277.5	pg/mL
E		Progesterona Suero	10.30	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	65.1	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.9	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.7	mUI/mL
E	4B	17-Beta-Estradiol Suero	76.3	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.38	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	45.7	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.5	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	8.9	mUI/mL
E	5A	17-Beta-Estradiol Suero	188.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	20.36	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	66.5	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.3	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.4	mUI/mL
E	5B	17-Beta-Estradiol Suero	128.8	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.68	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	58.1	nmol/L

E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	18.8	mUI/mL
E	10A	17-Beta-Estradiol Suero	49.4	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.68	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	59.3	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.6	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.5	mUI/mL
E	10B	17-Beta-Estradiol Suero	120.1	pg/mL
E		Progesterona Suero	19.45	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	76.5	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.0	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	15.6	mUI/mL
E	11A	17-Beta-Estradiol Suero	83.7	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.10	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	48.4	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.5	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	11.2	mUI/mL
E	11B	17-Beta-Estradiol Suero	77.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.31	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	41.8	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.5	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.3	mUI/mL
E	13A	17-Beta-Estradiol Suero	62.1	pg/mL
E		Progesterona Suero	2.90	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	37.9	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.1	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	11.3	mUI/mL
E	13B	17-Beta-Estradiol Suero	102.8	pg/mL
E		Progesterona Suero	9.19	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	33.0	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.7	mUI/mL
E	16A	17-Beta-Estradiol Suero	71.0	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.62	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	54.2	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	1.7	mUI/mL
E	16B	17-Beta-Estradiol Suero	161.0	pg/mL
E		Progesterona Suero	9.22	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	62.0	nmol/L

E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.6	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	8.7	mUI/mL
E	17A	17-Beta-Estradiol Suero	105.5	pg/mL
E		Progesterona Suero	5.79	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	44.9	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	9.1	mUI/mL
E	17B	17-Beta-Estradiol Suero	48.5	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.06	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	46.7	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.3	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.9	mUI/mL
E	20A	17-Beta-Estradiol Suero	59.7	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.98	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	71.6	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.0	mUI/mL
E	20B	17-Beta-Estradiol Suero	300.3	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.61	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	57.2	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.1	mUI/mL
E	22A	17-Beta-Estradiol Suero	46.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.36	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	56.6	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	46.4	mUI/mL
E	22B	17-Beta-Estradiol Suero	435.3	pg/mL
E		Progesterona Suero	2.11	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	62.7	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
E	24A	17-Beta-Estradiol Suero	62.4	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.99	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	64.5	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	0.9	mUI/mL
E	24B	17-Beta-Estradiol Suero	163.7	pg/mL
E		Progesterona Suero	10.36	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	67.0	nmol/L

E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.1	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.6	mUI/mL
E	25A	17-Beta-Estradiol Suero	89.5	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.81	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	106	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	INFERIOR A 0.7	mUI/mL
E	25B	17-Beta-Estradiol Suero	53.3	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.94	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	109	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.8	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	0.9	mUI/mL
E	26A	17-Beta-Estradiol Suero	124.0	pg/mL
E		Progesterona Suero	4.72	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	70.8	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.6	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.2	mUI/mL
E	26B	17-Beta-Estradiol Suero	68.3	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.83	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	61.1	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.8	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.5	mUI/mL
E	29A	17-Beta-Estradiol Suero	91.4	pg/mL
E		Progesterona Suero	4.30	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	45.9	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.2	mUI/mL
E	29B	17-Beta-Estradiol Suero	114.1	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.15	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	45.1	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.8	mUI/mL
E	31A	17-Beta-Estradiol Suero	69.0	pg/mL
E		Progesterona Suero	4.51	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	52.0	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.8	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.6	mUI/mL
E	31B	17-Beta-Estradiol Suero	57.4	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.81	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	36.0	nmol/L

E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.3	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.5	mUI/mL
E	34A	17-Beta-Estradiol Suero	34.5	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.96	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	63.4	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.8	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.6	mUI/mL
E	34B	17-Beta-Estradiol Suero	38.3	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.69	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	65.9	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	2.0	mUI/mL
E	35A	17-Beta-Estradiol Suero	109.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	3.70	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	57.0	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.6	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	10.4	mUI/mL
E	35B	17-Beta-Estradiol Suero	69.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.28	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	27.8	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.8	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	9.0	mUI/mL
E	36A	17-Beta-Estradiol Suero	155.1	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.63	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	53.4	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.2	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	0.7	mUI/mL
E	36B	17-Beta-Estradiol Suero	31.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.71	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	47.1	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.9	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	8.3	mUI/mL
E	37A	17-Beta-Estradiol Suero	176.6	pg/mL
E		Progesterona Suero	0.91	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	54.8	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.2	mUI/mL
E	37B	17-Beta-Estradiol Suero	69.7	pg/mL
E		Progesterona Suero	5.62	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	63.1	nmol/L

E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
E	40A	17-Beta-Estradiol Suero	50.2	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.08	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	37.7	nmol/L
E		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.7	mUI/mL
E		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	11.4	mUI/mL
E	40B	17-Beta-Estradiol Suero	357.8	pg/mL
E		Progesterona Suero	1.58	ng/mL
E		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	32.7	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.7	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.1	mUI/mL
F	1A	17-Beta-Estradiol Suero	208.9	pg/mL
F		Progesterona Suero	13.99	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	108	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.3	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.6	mUI/mL
F	1B	17-Beta-Estradiol Suero	56.8	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.46	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	105	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.4	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	8.8	mUI/mL
F	5A	17-Beta-Estradiol Suero	224.1	pg/mL
F		Progesterona Suero	8.68	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	102	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.2	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.6	mUI/mL
F	5B	17-Beta-Estradiol Suero	73.4	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.17	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	101	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.8	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.2	mUI/mL
F	7A	17-Beta-Estradiol Suero	408.3	pg/mL
F		Progesterona Suero	13.98	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	52.8	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.7	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.8	mUI/mL
F	8A	17-Beta-Estradiol Suero	165.7	pg/mL
F		Progesterona Suero	0.88	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	45.7	nmol/L

F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.0	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	22.9	mUI/mL
F	9A	17-Beta-Estradiol Suero	117.1	pg/mL
F		Progesterona Suero	3.43	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	55.8	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.0	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.9	mUI/mL
F	9B	17-Beta-Estradiol Suero	148.0	pg/mL
F		Progesterona Suero	3.48	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	52.0	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.0	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.0	mUI/mL
F	11A	17-Beta-Estradiol Suero	56.1	pg/mL
F		Progesterona Suero	0.68	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	45.6	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.9	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.8	mUI/mL
F	11B	17-Beta-Estradiol Suero	256.3	pg/mL
F		Progesterona Suero	0.79	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	40.7	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.9	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	1.4	mUI/mL
F	12A	17-Beta-Estradiol Suero	265.7	pg/mL
F		Progesterona Suero	13.54	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	117	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.9	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.9	mUI/mL
F	12B	17-Beta-Estradiol Suero	58.6	pg/mL
F		Progesterona Suero	0.79	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	110	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.1	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.5	mUI/mL
F	15A	17-Beta-Estradiol Suero	40.1	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.16	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	18.4	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.2	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.4	mUI/mL
F	15B	17-Beta-Estradiol Suero	62.8	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.72	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	16.7	nmol/L

F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.1	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.4	mUI/mL
F	19A	17-Beta-Estradiol Suero	37.3	pg/mL
F		Progesterona Suero	2.03	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	56.4	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.1	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	8.4	mUI/mL
F	19B	17-Beta-Estradiol Suero	29.5	pg/mL
F		Progesterona Suero	0.62	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	50.2	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.9	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.5	mUI/mL
F	20A	17-Beta-Estradiol Suero	332.2	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.29	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	85.5	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.3	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	2.2	mUI/mL
F	20B	17-Beta-Estradiol Suero	241.8	pg/mL
F		Progesterona Suero	12.39	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	83.7	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.2	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	10.4	mUI/mL
F	21A	17-Beta-Estradiol Suero	105.8	pg/mL
F		Progesterona Suero	2.05	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	52.3	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.6	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	13.4	mUI/mL
F	21B	17-Beta-Estradiol Suero	208.6	pg/mL
F		Progesterona Suero	2.84	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	47.7	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.2	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
F	22A	17-Beta-Estradiol Suero	47.3	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.42	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	31.0	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.9	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	9.0	mUI/mL
F	22B	17-Beta-Estradiol Suero	92.8	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.17	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	30.2	nmol/L

F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.0	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	16.2	mUI/mL
F	25A	17-Beta-Estradiol Suero	64.4	pg/mL
F		Progesterona Suero	3.66	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	37.2	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.7	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.8	mUI/mL
F	25B	17-Beta-Estradiol Suero	138.1	pg/mL
F		Progesterona Suero	6.28	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	33.9	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.5	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.6	mUI/mL
F	26A	17-Beta-Estradiol Suero	108.4	pg/mL
F		Progesterona Suero	0.80	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	148	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.5	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.8	mUI/mL
F	26B	17-Beta-Estradiol Suero	22.8	pg/mL
F		Progesterona Suero	0.74	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	137	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.7	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	13.2	mUI/mL
F	28A	17-Beta-Estradiol Suero	328.7	pg/mL
F		Progesterona Suero	1.50	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	40.6	nmol/L
F		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.9	mUI/mL
F		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.5	mUI/mL
F	28B	17-Beta-Estradiol Suero	301.4	pg/mL
F		Progesterona Suero	11.96	ng/mL
F		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	51.1	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.2	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	22.0	mUI/mL
B	2A	17-Beta-Estradiol Suero	160.7	pg/mL
B		Progesterona Suero	11.66	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	47.2	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.0	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.3	mUI/mL
B	2B	17-Beta-Estradiol Suero	47.9	pg/mL
B		Progesterona Suero	0.98	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	43.4	nmol/L

B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.4	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	13.1	mUI/mL
B	3A	17-Beta-Estradiol Suero	56.4	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.09	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	24.0	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.4	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	13.8	mUI/mL
B	3B	17-Beta-Estradiol Suero	278.2	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.00	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	32.3	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.5	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.9	mUI/mL
B	4A	17-Beta-Estradiol Suero	85.2	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.02	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	28.9	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.8	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.3	mUI/mL
B	4B	17-Beta-Estradiol Suero	74.3	pg/mL
B		Progesterona Suero	3.95	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	30.1	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.6	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.1	mUI/mL
B	5A	17-Beta-Estradiol Suero	INFERIOR A 20	pg/mL
B		Progesterona Suero	0.84	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	335	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.8	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.4	mUI/mL
B	5B	17-Beta-Estradiol Suero	INFERIOR A 20	pg/mL
B		Progesterona Suero	0.73	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	289	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.6	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	10.5	mUI/mL
B	9A	17-Beta-Estradiol Suero	70.0	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.59	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	50.2	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.3	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	46.0	mUI/mL
B	9B	17-Beta-Estradiol Suero	327.7	pg/mL
B		Progesterona Suero	2.26	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	47.5	nmol/L

B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.1	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.4	mUI/mL
B	10A	17-Beta-Estradiol Suero	53.7	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.39	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	34.9	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.0	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	14.3	mUI/mL
B	10B	17-Beta-Estradiol Suero	86.8	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.83	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	33.4	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.1	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
B	11A	17-Beta-Estradiol Suero	32.7	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.93	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	33.3	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.2	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.2	mUI/mL
B	11B	17-Beta-Estradiol Suero	69.9	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.55	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	36.2	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.1	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.9	mUI/mL
B	12A	17-Beta-Estradiol Suero	135.5	pg/mL
B		Progesterona Suero	28.66	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	141	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	8.5	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.3	mUI/mL
B	12B	17-Beta-Estradiol Suero	54.9	pg/mL
B		Progesterona Suero	2.76	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	111	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.8	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	9.5	mUI/mL
B	18A	17-Beta-Estradiol Suero	165.2	pg/mL
B		Progesterona Suero	14.25	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	84.4	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.5	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	0.8	mUI/mL
B	18B	17-Beta-Estradiol Suero	39.4	pg/mL
B		Progesterona Suero	3.25	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	71.3	nmol/L

B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.4	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	15.7	mUI/mL
B	19A	17-Beta-Estradiol Suero	89.5	pg/mL
B		Progesterona Suero	0.91	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	62.7	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.6	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	13.2	mUI/mL
B	19B	17-Beta-Estradiol Suero	105.7	pg/mL
B		Progesterona Suero	2.64	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	58.3	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.2	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.5	mUI/mL
B	23A	17-Beta-Estradiol Suero	40.1	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.04	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	28.8	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.8	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	4.4	mUI/mL
B	23B	17-Beta-Estradiol Suero	71.2	pg/mL
B		Progesterona Suero	0.88	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	24.9	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.3	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	0.7	mUI/mL
B	24A	17-Beta-Estradiol Suero	INFERIOR A 20	pg/mL
B		Progesterona Suero	0.77	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	107	nmol/L
B		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	0.7	mUI/mL
B		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	INFERIOR A 0.7	mUI/mL
B	24B	17-Beta-Estradiol Suero	INFERIOR A 20	pg/mL
B		Progesterona Suero	1.21	ng/mL
B		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	153	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.8	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.5	mUI/mL
C	2A	17-Beta-Estradiol Suero	109.3	pg/mL
C		Progesterona Suero	0.93	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	35.4	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.4	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
C	2B	17-Beta-Estradiol Suero	167.2	pg/mL
C		Progesterona Suero	6.54	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	41.5	nmol/L

C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.6	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.5	mUI/mL
C	3A	17-Beta-Estradiol Suero	70.4	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.15	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	86.9	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.5	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	18.7	mUI/mL
C	3B	17-Beta-Estradiol Suero	371.0	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.14	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	84.1	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.8	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.8	mUI/mL
C	5A	17-Beta-Estradiol Suero	63.3	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.35	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	46.3	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.8	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	9.2	mUI/mL
C	5B	17-Beta-Estradiol Suero	99.9	pg/mL
C		Progesterona Suero	3.24	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	41.7	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.9	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.2	mUI/mL
C	7A	17-Beta-Estradiol Suero	82.0	pg/mL
C		Progesterona Suero	0.78	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	111	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	14.0	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	77.9	mUI/mL
C	7B	17-Beta-Estradiol Suero	550.2	pg/mL
C		Progesterona Suero	2.23	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	129	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.8	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	8.3	mUI/mL
C	8A	17-Beta-Estradiol Suero	65.6	pg/mL
C		Progesterona Suero	6.05	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	25.9	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.5	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.6	mUI/mL
C	8B	17-Beta-Estradiol Suero	51.2	pg/mL
C		Progesterona Suero	0.84	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	30.8	nmol/L

C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.4	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.9	mUI/mL
C	12A	17-Beta-Estradiol Suero	83.9	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.12	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	52.4	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.4	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	13.3	mUI/mL
C	12B	17-Beta-Estradiol Suero	159.3	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.43	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	56.7	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	7.2	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	12.5	mUI/mL
C	13A	17-Beta-Estradiol Suero	54.6	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.65	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	57.7	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.5	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	10.6	mUI/mL
C	13B	17-Beta-Estradiol Suero	256.2	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.07	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	46.7	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	3.4	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	5.7	mUI/mL
C	17A	17-Beta-Estradiol Suero	70.5	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.71	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	106	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.0	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
C	17B	17-Beta-Estradiol Suero	86.3	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.01	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	79.9	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	4.1	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	13.5	mUI/mL
C	20A	17-Beta-Estradiol Suero	114.0	pg/mL
C		Progesterona Suero	16.50	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	45.1	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	2.7	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.3	mUI/mL
C	20B	17-Beta-Estradiol Suero	74.3	pg/mL
C		Progesterona Suero	8.52	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	42.3	nmol/L

C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	1.3	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	INFERIOR A 0.7	mUI/mL
C	22A	17-Beta-Estradiol Suero	INFERIOR A 20	pg/mL
C		Progesterona Suero	0.79	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	193	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	8.4	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	3.9	mUI/mL
C	22B	17-Beta-Estradiol Suero	73.5	pg/mL
C		Progesterona Suero	0.89	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	127	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.0	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	7.3	mUI/mL
C	23A	17-Beta-Estradiol Suero	48.0	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.16	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	112	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.1	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	6.8	mUI/mL
C	23B	17-Beta-Estradiol Suero	84.5	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.04	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	105	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	6.1	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	8.4	mUI/mL
C	24A	17-Beta-Estradiol Suero	59.9	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.37	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	51.9	nmol/L
C		FSH Suero (H.Foliculoestimulante) Suero	5.1	mUI/mL
C		LH Suero (H. Luteinizante) Suero	12.9	mUI/mL
C	24B	17-Beta-Estradiol Suero	72.9	pg/mL
C		Progesterona Suero	1.61	ng/mL
C		SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) Suero	45.7	nmol/L