



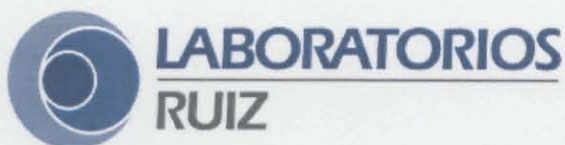
**UNIVERSIDAD POPULAR AUTONOMA DEL
ESTADO DE PUEBLA**

**LA SELECCIÓN DE VOLUNTARIOS SANOS DE
ACUERDO A SU ACTIVIDAD DE MDR-1 NO
AFECTA LA BIODISPONIBILIDAD DE LA
QUETIAPINA.**

SUSTENTA:

QFB. ESTEBAN OMAR GUZMÁN RUIZ

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD
CIENCIAS DEL LABORATORIO CLÍNICO**



MARZO 2015



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Asesores de Tesis

Dr. Alejandro Ruiz Argüelles

Director de la Tesis

Firma

M. en C. Beatriz Pérez Romano

Segundo Asesor

Firma

Dedicatoria

A mi familia: Mi papá (Lorenzo), Mamá (Guadalupe), Hermanos (Adriana, Luis), por todo su apoyo mientras estuve fuera de mi casa estos tres años aprendiendo siempre algo nuevo y desgastándome al máximo para culminar este ciclo de mi vida.

A mi familia adoptiva: Celia, Memo papá, Luigi, Memo Jr., Fer, por dejarme vivir y convivir con ellos.

A mis profesores:

- Dr. Alejandro Ruiz, por su gran paciencia y apoyo
- Dr. Guillermo Ruiz, por enseñarme el significado de una urgencia
- M. en C. Beatriz Pérez, por su ayuda incondicional
- A todos los profesores que integran la especialidad por estar ahí.

En especial a mis dos amores a mi abuela Emanuela y Claudia por recibirme siempre con ese gran amor cuando me tienen a su lado.

Índice

Contenido	No. Página
Resumen,	1
Glosario,	2
Introducción,	3
Material y método,	5
Resultados,	7
Discusión,	10
Referencias,	13
Tablas,	16

Resumen

La proteína resistente a multifarmacos 1 (MDR-1) está ampliamente distribuida en la naturaleza; actúa como una bomba de eflujo de toxinas y ha sido estudiada ampliamente en células malignas. Las antraciclinas como la daunorrubicina, son sustratos naturalmente fluorescentes para MDR-1 y pueden ser usados en citometría de flujo para estudiar sus efectos en el transporte de fármacos. La quetiapina - antipsicótico sustrato de MDR-1 – tiene una gran variabilidad inter-individual en su fármaco cinética. Con el fin de develar el verdadero efecto de la actividad de MDR-1 en los niveles en plasma de quetiapina, estudiamos la biodisponibilidad de quetiapina en sujetos sanos con diferente actividad de transporte.

Glosario

°C	grados centígrados
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
EDTA_{K2}	Ácido etildiaminotetraacético dipotásico
hr	horas
MDR-1	Multi Drug Resistant – 1
mg	miligramos
min	minutos
μL	microlitro
mL	mililitro
NH₄Cl	Cloruro de Amonio
nm	nanómetros
SBF	Suero Bobino Fetal

Introducción

MDR-1, también conocida como P-glicoproteína 1 (permeabilidad de glicoproteína, abreviada como P-gp o Pgp), casete de unión a ATP sub-familia B miembro 1(ABCB1) o cluster de diferenciación 243 (CD243), es una proteína importante de la membrana celular que bombea muchas sustancias de las células. En un contexto simple es una bomba de flujo dependiente de ATP con una amplia especificidad de substrato. Se encuentra en animales, hongos y bacterias, ha evolucionado semejantemente como un mecanismo de defensa contra sustancias dañinas. (1-6)

P-gp está ampliamente distribuida y expresada en el epitelio intestinal, donde esta bomba de xenobióticos (como toxinas o fármacos) retorna estos hacia el lumen intestinal; en las células hepáticas los bombea hacia los conductos biliares; en riñón las células del túbulo proximal los devuelve hacia los conductos urinarios, y en las células capilares endoteliales mismas que comprenden las barreras hemato-encefálica y hemato-testicular, donde estas bombean de vuelta a los capilares. (2,6)

Ha habido un aumento en la apreciación de los transportadores de fármacos en la farmacocinética y farmacodinamia de ciertos fármacos. Entre varios transportadores de fármacos, P-glicoproteína, el producto genético de MDR-1, es uno de los mejor estudiados y caracterizados (7,8). La expresión apical (o luminal) de P-glicoproteína en los tejidos mencionados anteriormente, resulta en la disminución de la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal, mejorando la eliminación del fármaco mediante la bilis y orina, así impidiendo la entrada de ciertos fármacos al sistema nervioso central (1,9). Un creciente número de estudios preclínicos y clínicos han demostrado que el polimorfismo del gen de MDR-1 así también como su funcionalidad diferencial, pueden ser un factor determinante en el resultado global de la farmacoterapia para numerosas enfermedades (6, 10). Con fines de entendimiento a futuro en la fisiología y bioquímica de P-glicoproteína con relación a sus variaciones genéticas sería establecer farmacoterapia individualizada en varios fármacos utilizados en la práctica clínica (9, 11).

Quetiapina, es un antipsicótico indicado para el tratamiento de esquizofrenia, trastornos depresivos mayores y bipolares (12), es metabolizada por las enzimas CYP3A, incluyendo CYP3A4 y CYP3A5 y es un sustrato de P-gp (9, 10, 13, 14,15). Quetiapina tiene una gran variabilidad en su farmacocinética. La variabilidad observada en las concentraciones plasmáticas de quetiapina dada a una liberación inmediata es bastante conocida (16). Se ha sugerido que la concentración de quetiapina en plasma y su efectividad en la terapia, puede estar asociada al estado de P-gp en el paciente (16,17).

En este estudio se muestra que la actividad de MDR-1, a través de los leucocitos estudiados en sangre periférica por citometría de flujo, no afecta la biodisponibilidad de una sola dosis de quetiapina de formulación de liberación inmediata en voluntarios sanos. Se discuten explicaciones alternativas para estos hallazgos.

Material y método

Sujetos sanos.

Un total de 54 voluntarios ambos hombre y mujer con edad de 19 a 55 años (mediana 32), con un índice de masa corporal de 23.47 ± 1.98 , se reclutaron para la prueba de bioequivalencia de 2 formulaciones de 100 mg de quetiapina en tabletas. Las pruebas de rutina de laboratorio y electrocardiograma fueron normales o negativo en todas las instancias. Las pruebas de orina para drogas recreacionales (canabinoides, cocaína y anfetaminas) y pruebas de embarazo se realizaron al tiempo de admisión. La prueba fue aprobada por el comité de ética de nuestra institución con el número 13 CEI 21 114 126, y por la comisión federal para la protección contra el riesgo sanitario (COFEPRIS) de México.

Actividad de MDR-1 en leucocitos

Para definir el fenotipo de MDR-1 en leucocitos de sangre periférica, se utilizó un método de ensayo de eflujo con daunorrubicina por medio de citometría de flujo. Se tratan momentáneamente 50 μ l de sangre total en EDTA_{K2} con NH₄Cl al 10% para obtener un botón leuco - plaquetar. Se realiza una lisis eritrocitaria en dos ciclos con NH₄Cl al 10% y posteriormente se lavan con SBF e isotón. Después de los lavados y la decantación del sobrenadante, se re suspenden las células leucocitarias en medio libre de leucocitos AIM-V obteniendo dos alícuotas de 0.5 mL, con y sin daunorrubicina, se incuban por 30 min a 37 °C. Terminado el tiempo de incubación se mide la intensidad de fluorescencia por medio de citometría de flujo usando un equipo de citometría de flujo Beckman Coulter Gallios II (Beckman Coulter, Inc. Brea California) para coleccionar la señal de fluorescencia de 575 nm en el canal FL2. De acuerdo con la media de señal del canal de fluorescencia y en ausencia de algún inhibidor de la bomba de eflujo, los monocitos y granulocitos son etiquetados individualmente como fenotípicamente alto y bajo para la actividad de MDR – 1.

Ensayo de bioequivalencia

Cincuenta y cuatro voluntarios mestizo-mexicanos sanos, recibieron cada uno la formulación de quetiapina genérica y de referencia de liberación-inmediata, a una dosis de 100 mg en un estudio cruzado de 2 x 2. Se tuvo un periodo de siete días de lavado entre las dos formulaciones. Las concentraciones plasmáticas de quetiapina fueron monitoreadas por cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplado en tándem por espectrometría de masas (UPLC/MS/MS Quattro premier TM/XE de Waters (Milford, MA) (19) por un periodo de 36 hr después de la administración. ABC_t (Area Bajo la concentración de plasma en tiempo de Curva de 0 a tiempo de último muestreo) y ABC_{∞} (ABC del tiempo 0 al infinito) fueron calculados por el método de la regla logaritmo trapezoidal lineal. C_{max} (concentración máxima de fármaco en plasma) y T_{max} (tiempo en que se alcanza C_{max}) fueron compilados de los datos de concentración plasmática-tiempo. El análisis de varianza fue llevado acabo usando el ABC logarítmicamente transformado y C_{max} , y T_{max} no transformado. El intervalo de confianza (IC) del 90% para ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$ y C_{max} fueron 0.9896 – 1.0799, 0.9900 – 1.0804 y 0.9422 – 1.1384, respectivamente, satisfaciendo los criterios de bioequivalencia de COFEPRIS en México, el Comité Europeo para la European Committe for Proprietary Medicinal Products y la guía de la US Food and Drug Administration (FDA). T_{max} fue determinada a las 0.894 hr para los estudios y 0.848 hr para la formulación de referencia. Estos resultados indican que las dos formulaciones de quetiapina son bioequivalentes y puede ser prescrito como intercambiable.

Comparación de perfiles farmacocinéticos entre individuos con actividad alta y baja de MDR-1

Los parámetros de Farmacocinética C_{max} , T_{max} , ABC_t , y ABC_{∞} fueron determinados en cada sujeto y en cada periodo como ya fueron mencionados anteriormente, usando el software estadístico WinNonlin[®]. Se utilizaron criterios de bioequivalencia para comparar la biodisponibilidad de la quetiapina de liberación inmediata, cada sujeto/periodo fue considerado como un experimento por separado, y comparación solo fue confrontando actividad de MDR - 1 alto vs bajo.

Resultados

La actividad MDR-1 Figura 1, representa un citograma traslapado del eflujo de daunorrubicina por monocitos de dos voluntarios. Como se muestra en la Figura 2, el histograma de distribución de la intensidad relativa de fluorescencia (IRF) de todos los voluntarios estuvo lejos de lo normal en ambos monocitos y granulocitos. Varios puntos de corte fueron usados para discriminar entre sujetos con alta y baja actividad de MDR-1 de acuerdo a la media relativa de intensidad de fluorescencia para ambos monocitos y granulocitos, y la mejor correlación clínica fue encontrada entre el valor de punto de corte de la IRF para los monocitos siendo este 9.42 y 5.02 para los granulocitos. En estos valores de corte, la mayoría de los sujetos pudieron ser etiquetados con alta y baja actividad de MDR-1 para ambos tipos de células, mientras dos de ellos fueron considerados como ambivalentes.

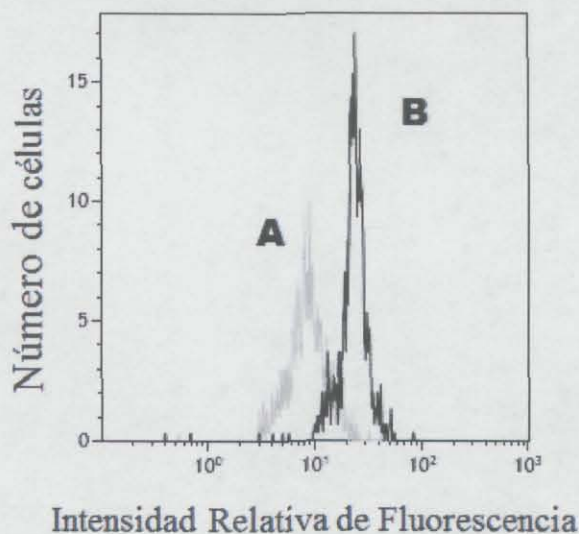


Figura 1. Eflujo de Daunorrubicina por monocitos de dos voluntarios. A - Alta actividad de MDR- 1, B- Baja actividad de MDR-1.

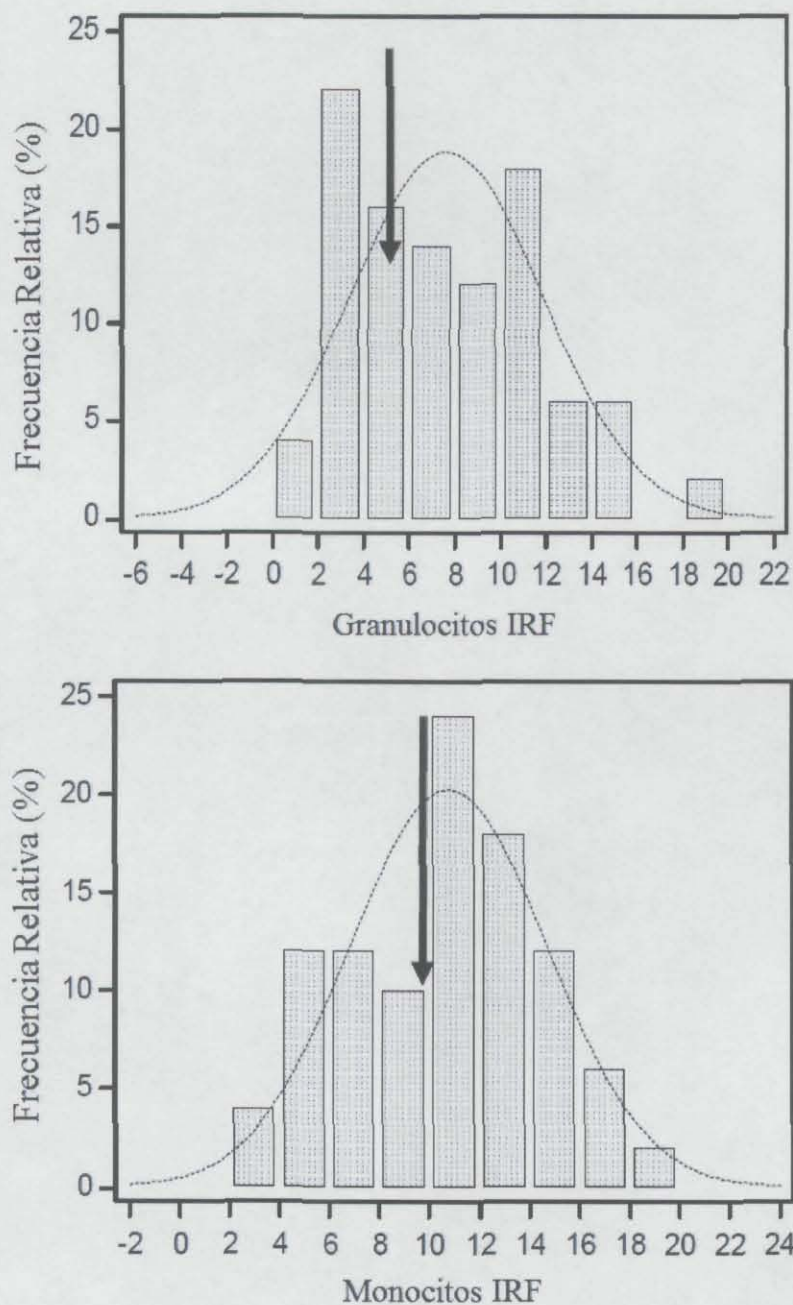


Figura 2. Valores de Intensidad Relativa de fluorescencia (IRF) de ambos granulocitos y monocitos no se encuentran en una distribución normal. Las muestras muestran los valores de punto de corte que fueron usados para clasificar a los individuos acorde su alta o baja actividad de MDR-1.

Parámetros farmacocinéticos en voluntarios con alta y baja actividad de MDR-1.

La tabla 1 muestra los valores de C_{max} , ABC_t y ABC_{∞} , de quetiapina de liberación inmediata en los voluntarios clasificados de acuerdo a su actividad de MDR-1 en leucocitos. También la media del valor de C_{max} es mayor en el grupo con alta actividad de MDR-1 en comparación del grupo con baja actividad de MDR-1, estas diferencias no son significativas (ver tabla 1). También hay una aparente diferencia en los valores de la media de ABC_t y ABC_{∞} , que también no tienen significancia estadística. En la Figura 3, está claro que C_{max} es alcanzada antes en el grupo de voluntarios con alta actividad de MDR-1 que en los sujetos con baja actividad de MDR-1. Esta diferencia es significativa si los valores de T_{max} son comparados mediante una prueba de t de Student para observaciones no relacionadas ($t = 2.517$, $p = 0.0151$), sin embargo, los parámetros de farmacocinética no son considerados relevantes para comparar la biodisponibilidad.

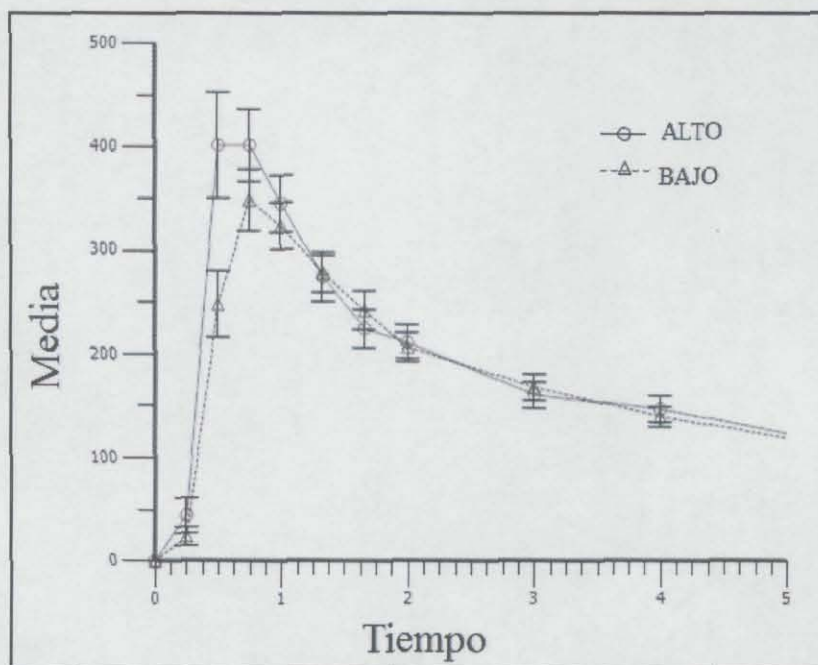


Figura 3. Perfiles de farmacocinética en quetiapina de liberación-inmediata de ambos grupos con alta y baja actividad de MDR-1

Comparación estadística

Con la ayuda del software estadístico WinNonlin[®], el cual es un estándar mundial para bioequivalencia, la biodisponibilidad de quetiapina en individuos con alta actividad de MDR-1 fue comparada con los voluntarios de baja actividad de MDR-1. Los criterios para definir las diferencias estadísticas fueron los utilizados normalmente para dictar la intercambiabilidad entre formulaciones; como la mayoría de los organismos de decisión nacionales, la FDA considera dos productos bioequivalentes si el 90 % IC de la media relativa de C_{max}, ABC_t y ABC_∞, de la formulación de prueba para referenciar la formulación de marca son dentro 80.00 % a 125.00% en un estado de ayuno. Como se muestra en la Tabla 2, se cumplieron los criterios de bioequivalencia para la biodisponibilidad de quetiapina en ambos grupos de sujetos, indicando que a pesar de las diferencias aparentes en los parámetros de farmacocinética, no hay diferencias en el efecto esperado de quetiapina se pueden predecir a través de la clasificación de los sujetos de acuerdo actividad de MDR-1 en leucocitos de sangre periférica.

Discusión

Quetiapina, es un fármaco anti-psicótico ampliamente usado, es un sustrato e inhibidor de P-gp, responsable por el fenotipo de MDR-1 (9, 20-22). A pesar de su tasa metabólica, quetiapina es rápidamente absorbida después de la administración oral y relativamente biodisponible tabletas administradas vía oral comparado con una solución que es casi completa (23,24). Sin embargo, su absorción se espera que sea impedida por P-gp en el lumen intestinal, pero en cambio, también siendo impedido su reparto hacia diferentes tejidos por el mismo mecanismo. Por eso, se ha sugerido que la expresión y funcionalidad variable del producto del gen de MDR-1 puede afectar directamente la respuesta anti-psicótica del fármaco y su relación con su dosificación (25). Desde que menos del 50% de la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de quetiapina y la respuesta clínica pueden ser explicadas por una pequeña cantidad de polimorfismos de MDR-1 (13, 17, 26-30), diferencias étnicas en la regulación transcripcional o modificación post- transcripcional en MDR-1 parecen ser críticas (28, 29).

Sin embargo, pruebas de funcionalidad juegan un mayor papel en el entendimiento del fenotipo de MDR-1 y su correlación con la farmacocinética de quetiapina. En orden de análisis de la asociación entre las concentraciones plasmáticas de quetiapina y la funcionalidad de MDR-1, nosotros estudiamos la biodisponibilidad de quetiapina en la alta y baja actividad de MDR-1 en individuos sanos en un ensayo de bioequivalencia.

Bioequivalencia es un término en farmacocinética usado para evaluar la equivalencia biológica esperada en vivo de dos preparaciones de propiedad de un fármaco. Si dos productos son dichos como bioequivalentes esto significa que debe esperarse que estos sean los mismos, para todas las intenciones y propósitos. Es ampliamente aceptado que dos productos farmacéuticos son bioequivalentes, sin son farmacéuticamente equivalentes y sus biodisponibilidades (tasa y amplia disponibilidad) después de la administración en la misma dosis molar son similares en tal grado que sus efectos, respectivamente en eficacia y seguridad, puedan esperarse esencialmente que sean los mismos (31).

En consecuencia, nosotros utilizamos el criterio de bioequivalencia para determinar si la biodisponibilidad de quetiapina es similar en individuos sanos relacionando alta y baja actividad de MDR-1 mediante la evaluación de su funcionalidad por un estudio de eflujo de fármacos en leucocitos de sangre periférica, y no se encontró diferencia significativa. El significado de este hallazgo puede ser variado:

- a) Una alta actividad de MDR-1 en el lumen intestinal lleva a la disminución de niveles de quetiapina en sangre, pero la misma alta actividad en tejidos periféricos tiende a mantener altos niveles en circulación del fármaco. En cambio, baja actividad de MDR-1 en el lumen intestinal dan como resultado niveles altos del fármaco en plasma, pero esto tiende a disminuir rápidamente debido a la baja actividad de MDR-1 en tejido periférico. Como resultado de esta “compensación”, los niveles plasmáticos son similares en ambos grupos de individuos, además la biodisponibilidad del fármaco en el tejido diana puede ser diferente.
- b) Diferencias en la actividad de MDR-1 tiene un impacto en los niveles de circulación de quetiapina, pero otras vías enzimáticas, tales como CYP3A, extensamente envuelta en el metabolismo de quetiapina (15, 17, 22, 26),

entorpeciendo la predictibilidad de la biodisponibilidad acorde al fenotipo de MDR-1.

- c) La actividad en leucocitos de MDR - 1, medida por citometría de flujo en el estudio de eflujo de daunorrubicina, no refleja la actividad de MDR-1 en otros tejidos y de ahí, que no pueda predecir diferencias farmacocinéticas de quetiapina.

Claramente se demuestra que los sujetos con diferentes fenotipos de MDR-1 no exhiben niveles alterados de bioequivalencia acorde a los criterios de la FDA. De hecho, en la observación actual, la diferencia no significativa en la farmacocinética de quetiapina entre altos y bajos niveles de la actividad de MDR-1 se puede atribuir a la habilidad de quetiapina para inhibir su absorción de transporte mediada por MDR-1 en sujetos de alta actividad, llevando a una biodisponibilidad modificada similar a la obtenida por individuos de baja actividad.

Pruebas farmacodinámicas complementarias y estudios genéticos puedan probar la utilidad de determinar si la actividad de MDR-1 puede resultar posiblemente en un diferente efecto farmacológico y/o toxicológico de quetiapina en pacientes recibiendo este fármaco. Hasta el momento, puedo concluir que la actividad de MDR-1 en leucocitos no influye en los niveles plasmáticos de una dosis única de quetiapina de liberación inmediata y que la mediación de citometría de flujo de esta actividad, no predice los parámetros farmacocinéticos de quetiapina.

Referencias.

1. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, Van Deemter L. P- glycoprotein in the bloodbrain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.*1996; 97: 2517-2524.
2. Pauli-Magnus C, Kroetz DL. Functional implications of genetic polymorphisms in the multidrug resistance gene MDR1 (ABCB1). *Pharm Res.* 2004; 21 (6): 904-13.
3. Ferreirós ML. Modulación de la actividad de la glicoproteína p por los cannabinoides [dissertation]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Toxicología; 2010.
4. Llorente L, Richaud-Patin Y, Díaz-Bori6n A, Alvarado de la Barrera C, Jakez-Ocampo J, de la Fuente H, et al. Multidrug resistance-1 (MDR-1) in rheumatic autoimmune disorders. Part I: Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients might influence. *Joint Bone Spine* 2000; 67(1): 30-9.
5. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Clinical relevance of the expression of P-glycoprotein on peripheral blood lymphocytes to steroid resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(6): 1676-83.
6. Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica* 2008; 38: 802-32.
7. Tian Q, Zhang J, Chan Eli, Duan W, Zhou S. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and implication in Drug Development. *Drug Develop Res.* 2005; 64: 1-18.
8. Safa AR. Identification and Characterization of the Binding Sites of P-Glycoprotein for Multidrug Resistance-Related Drugs and Modulators. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2004; 4, 1-17.
9. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci.* 2002; 71: 163 - 9.
10. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, Gow JM, Kroetz DL, Klein TE, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 152 - 61.

11. López-Rodríguez R, Cabaleiro T, Ochoa D, Román M, Borobia AM, Carcas AJ, Ayuso C, Novalbos J, Abad-Santos F. Pharmacodynamic genetic variants related to antipsychotic adverse reactions in healthy volunteers. *Pharmacogenomics* 2013; 14(10): 1203-1214.
12. Martindale: The Complete Drug Reference @ 2014 The Pharmaceutical Press. MedicinesComplete @ 2014 Royal Pharmaceutical Society.
13. Kim KA, Joo HJ, Lee HM, Park JY. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24(1): 35-42.
14. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(4): 414-417.
15. Kyoung-Ah K, Hyun-Jin J, Hae-Mi L, Ji-Young P. Influence of ABC B1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet Genom.* 2014; 24 (1): 35-42.
16. Simon A. Handley, Sally V.J. Bowskill, Maxine X. Patel and Robert J. Flanagan. Plasma quetiapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2000–2011. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013; 3(3): 129–137.
17. Nikisch, G., Baumann, P., Kießling, B., Reinert, M., Wiedemann, G. and Kehr, J. Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(7): 896–907.
18. Robinson JP. Handbook of flow cytometry methods. New York: Wiley-Liss; 1993. 192 p.
19. Pan RN, Kuo BP, Pao LH. Validated LC-MS-MS method for the determination of quetiapine in human plasma: application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr Sci.* 2012; 50(3): 277-82.
20. Wang J, Zhu HJ, Markowitz J, Donovan J, DeVane C. Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrug resistance transporter P-glycoprotein.

Psychopharmacology (Berl) 2006; 187: 415-423.

21. El Ela AA, Härtter S, Schmitt U, Hiemke C, Spahn-Langguth H, Langguth P. Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds – implications for pharmacokinetics of selected substrates. J Pharm Pharmacol. 2004; 56: 967-975.

22. Shilbayeh SAR. Impact of CYP3A5 and P-gp Polymorphisms on the Pharmacokinetic Inter-Individual Variability of a Single-Dose of a Quetiapine immediate-Release Tablet: A Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study in Healthy Jordanian Volunteers. Int J Pharm. 2013; 3(3): 415-425.

23. Mahatthanatrakul W, Pradabsang C, Sriwiriyan S, Rittitid W, Wongnawa M. Bioequivalence of a Generic Quetiapine (Ketipinor®) in Healthy Male Volunteers. J Bioequiv Availab. 2011; 3: 108-113.

24. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. Clin Pharmacokinet. 2001; 40(7): 509-22.

25. Vijayan NN, Mathew A, Balan S, Natarajan C, Nair CM, Allencherry PM, Banerjee M. Antipsychotic drug dosage and therapeutic response in schizophrenia is influenced by ABCB1 genotypes: a study from a south Indian perspective. Pharmacogenomics 2012; 13(10): 1119-1127.

26. Shilbayeh SAR. Impact of CYP3A5 and P-gp Polymorphisms on the Pharmacokinetic Inter-Individual Variability of a Single-Dose of a Quetiapine Immediate-Release Tablet: A Randomized, Open-Label, Two-Period Crossover Study in Healthy Jordanian Volunteers. Int J Pharm. 2013; 3(3): 415-425.

27. Dickens D, Owen A, Alfirevic A, Pirmohamed M. ABCB1 single nucleotide polymorphisms (1236C > T, 2677G > T, and 3435C > T) do not affect transport activity of human P-glycoprotein. Pharmacogenet Genomics 2013; 23 (6): 314–323.

28. Tamaki A, Ierano C, Szakacs G, Robey RW, Bates SE. The controversial role of ABC transporters in clinical oncology. Essays Biochem. 2011; 50: 209–232.

29. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014; 10(10): 1337-54.

30. González-Vacarezza N, Dorado P, Peñas-Lledó EM, Fariñas H, Estévez-Carrizo

FE, Llerena A. MDR-1 genotypes and quetiapine pharmacokinetics in healthy volunteers. Drug Metabol Drug Interact. 2013; 28(3):163-166.

31. Karalis V, Symillides M, Macheras P. Bioequivalence of highly variable drugs: a comparison of the newly proposed regulatory approaches by FDA and EMA. Pharm Res. 2012; 29(4): 1066-77.

Tablas

Tabla 1. Resumen estadístico de los parámetros farmacocinéticos de la liberación-inmediata de quetiapina en voluntarios clasificados de acuerdo a su actividad MDR-1.

	BAJA ACTIVIDAD DE MDR-1						ALTA ACTIVIDAD DE MDR-1					
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC 0-t (h*ng/mL)	AUC 0-∞ (h*ng/mL)	K _e (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC 0-t (h*ng/mL)	AUC 0-∞ (h*ng/mL)	K _e (h)
MG	379.638	5.202	5.202	1403.816	1411.834	0.133	415.338	5.14	5.14	1446.164	1453.728	0.135
Media	402.639	5.227	5.227	1496.309	1505.431	0.134	452.601	5.178	5.178	1537.253	1545.425	0.136
Mediana	397.866	5.314	5.314	1537.363	1542.396	0.13	410.904	5.176	5.176	1572.628	1581.72	0.134
Bajo	147.511	3.969	3.969	610.923	614.187	0.113	160.585	3.978	3.978	532.667	533.292	0.106
alto	718.476	6.108	6.108	2948.893	2966.274	0.175	826.719	6.52	6.52	2259.701	2270.154	0.174
DE	135.821	0.507	0.507	519.156	523.935	0.014	188.44	0.636	0.636	506.848	509.754	0.017
CV	33.733	9.704	9.704	34.696	34.803	10.162	41.635	12.276	12.276	32.971	32.985	12.647

Tabla 2. Estadística Bioequivalente de los parámetros farmacocinéticos de sujetos con alta y baja actividad de MDR-1.

	Relación Bajo/Alto	IC 90		POWER
Ln(C _{max})	88.961	80.296	105.626	0.631
Ln(AUC _t)	97.337	81.348	113.325	0.662
Ln(AUC _∞)	97.412	81.382	113.442	0.660

IC 90 = Intervalo de confianza al 90%; Ln= valores de Log transformado