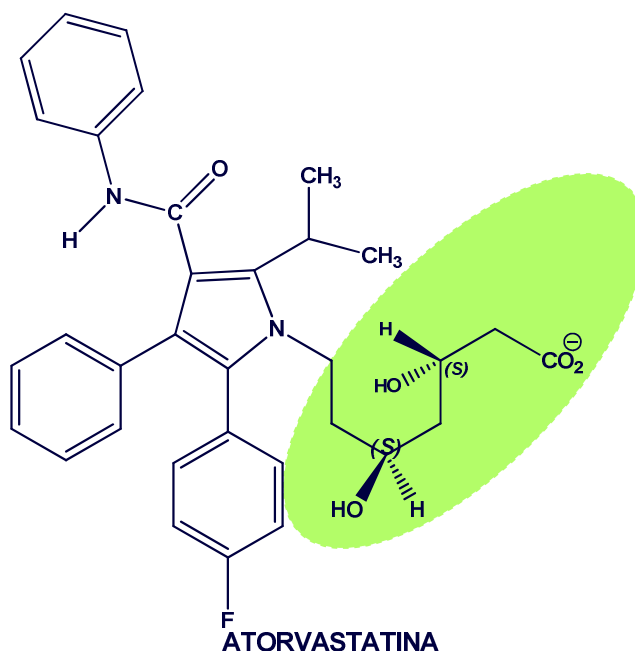


EL PRINCIPAL FABRICANTE DE LA VERSIÓN GENÉRICA DE ATORVASTATINA FRENA SU PRODUCCIÓN



Ácido (3S, 5S)-7-(2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-1H-pirrol-1-il).3,5-dihidroxiheptanóico
 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ (558,64g/mol)

Se resalta la parte de la molécula de Atorvastatina que actúa como sosa farmacológica del 3-hidroximetilglutaril del 3-hidroximetilglutaril-CoA (sustrato de la enzima con actividad reductasa). Ver mecanismo de acción para mayor información al final del artículo

[Atorvastatina](#), en sus versiones genéricas, es uno de los medicamentos más prescritos en la actualidad (2012). [Ranbaxy Pharmaceuticals](#), el mayor fabricante mundial de la versión genérica de *Atorvastatina*, [ha interrumpido la producción del medicamento](#), hasta descifrar cómo fue posible que algunos comprimidos de *Atorvastatina* genérica contuviesen partículas de vidrio.

Según la **FDA** ([Food and Drug Administration](#)) norteamericana, no se ha recibido notificación alguna, hasta la fecha (2 de diciembre de 2012) de que ningún paciente haya sufrido daño alguno derivado de la presencia de estas partículas, del tamaño de un grano de arena. A comienzos del mes de noviembre (2012), *Ranbaxy Pharmaceuticals* retiró 40 lotes de *Atorvastatina* genérica por la contaminación con vidrio.

Ranbaxy Pharmaceuticals, con sede en *Mumbai* (antiguo *Bombay*), ha declinado informar dónde se fabricó el medicamento o porqué se produjo la contaminación, aunque lo más probable es que provenga de India.

Esta contaminación se añade a un prolongado historial de fallos de fabricación de *Ranbaxy Pharmaceuticals*, empresa india subsidiaria de la multinacional farmacéutica japonesa [Daiichi Sankyo](#). La Compañía india estaba operando bajo estricta [supervisión judicial](#) desde enero

Ranbaxy frena la fabricación de Atorvastatina genérica

(2012), como consecuencia de informaciones fraudulentas presentadas en las solicitudes de autorización de medicamentos genéricos presentados a la Agencia norteamericana de Alimentos y Fármacos (*FDA*).

Las medidas tomadas por la *FDA* implican la prohibición de fabricar *Atorvastatina* genérica en la Planta de producción de donde han salido los comprimidos contaminados; pero no de otras Plantas de fabricación.

Ranbaxy Pharmaceuticals posee Plantas de Producción dentro y fuera de Estados Unidos. Todos los problemas, hasta ahora, han surgido en las Plantas de fabricación ubicadas fuera de Estados Unidos. Según [Prabir K. Basu](#), director ejecutivo del [National Institute for Pharmaceutical Technology and Education](#), con experiencia previa en Compañías Farmacéuticas internacionales, como *Searle* y *Pharmacia*, la confianza que le inspiran los productos elaborados en las fábricas dentro de Estados Unidos no es similar a cuando los fármacos son fabricados en terceros países. Esta falta de confianza se sustenta en que la *FDA* (Organismo Federal responsable de la calidad y seguridad de los Alimentos y Fármacos en Estados Unidos) inspecciona las Plantas de fabricación extranjeras de donde su surte, una vez cada varios años, entre 7 años y 13 años. Sin embargo la supervisión de las Plantas de producción en ubicadas en Estados Unidos se lleva a cabo con una periodicidad bianual.

Una [Normativa](#) reciente exige que se usen idénticos criterios de supervisión a todas las Plantas de Producción de fármacos usados en Estados Unidos, con independencia del país donde se fabriquen.

[Allan Coukell](#), director de Programas Médicos en [Pew Health Group](#), a la vez que experto sobre seguridad de medicamentos, ha afirmado que los costes derivados de una supervisión más frecuente y estricta se podrían asumir con el ahorro obtenido por la utilización de medicamentos genéricos. Esta Normativa (técnicamente una Enmienda de Ley) se denomina de forma abreviada como *Gdufa* (acrónimo de [Generic Drug User Fee Amendments](#)). Su puesta en funcionamiento precisará más recursos, humanos y materiales; y no está claro cómo podrá ayudar a resolver los problemas de manera efectiva.

Desde que Pfizer perdió los derechos de patente de *Lipitor*[®] (*Atorvastatina*) en noviembre del año 2011, numerosas Compañías Farmacéuticas fabricantes de genéricos han tratado de ganar mercado con uno de los fármacos más usados a nivel mundial. Según [IMS Health](#), *Ranbaxy Pharmaceuticals* consiguió alrededor del 43% del mercado mundial de *Atorvastatina* genérica; y [Watson Pharmaceuticals](#) también vendió *Atorvastatina* genérica, fabricada en este caso por la propia multinacional [Pfizer](#).

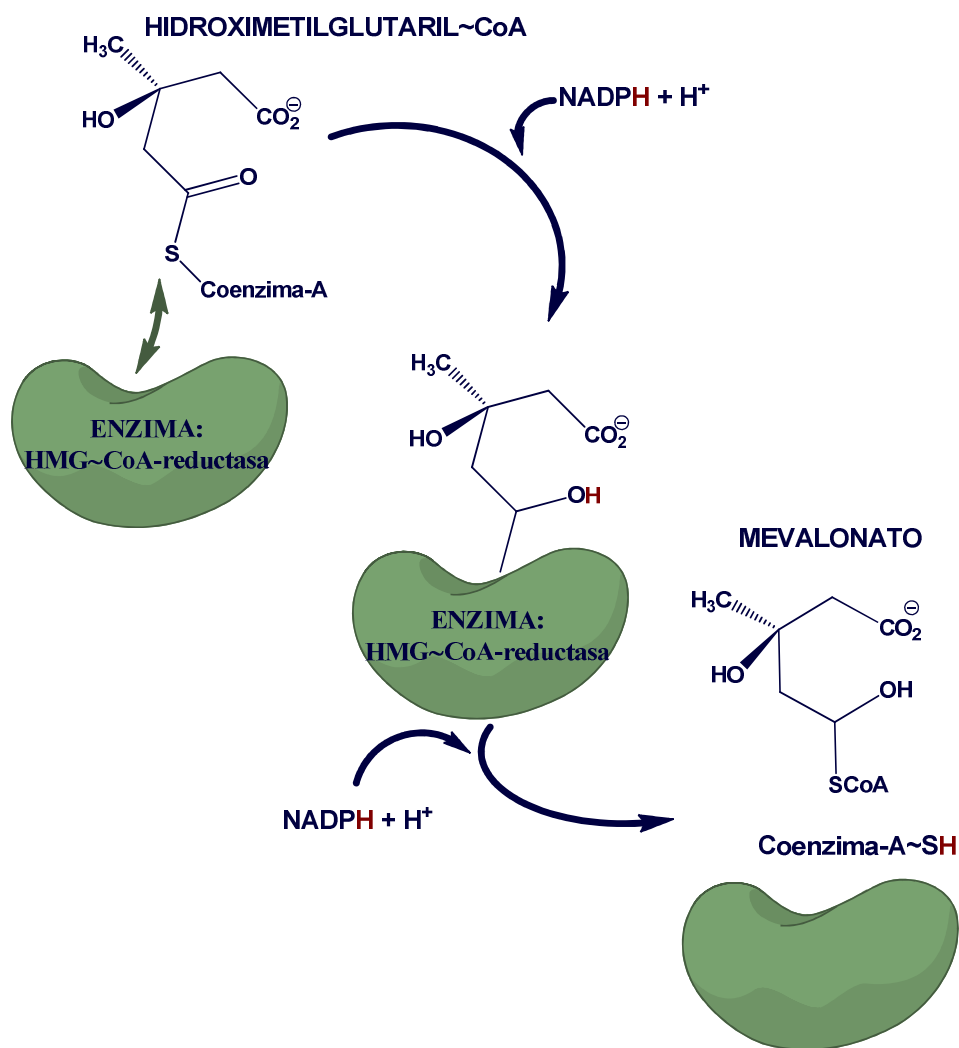
Dado que los fármacos formulados como comprimidos tienen prolongadas caducidades, no se espera que la paralización de fabricación de *Atorvastatina* en la Planta de India dé lugar a problemas de suministro a nivel mundial. Así se manifestó [Erin Fox](#), director de [Drug Information Service](#), de la Universidad de *Utah*. Otros laboratorios autorizados para fabricar y vender versiones genéricas de *Atorvastatina* incluyen: [Apotex](#), [Dr'Reddy Lab.](#), [Mylan](#), [Sandoz](#) y [Teva](#).

Ranbaxy frena la fabricación de Atorvastatina genérica

Los pacientes tratados con *Atorvastatina* no deben en ningún caso interrumpir su tratamiento. Les recomiendo consulten con su médico o farmacéutico en caso de incertidumbre.

MECANISMO DE ACCIÓN

Atorvastatina es un hipocolesteremiante. Su mecanismo de acción subyace en la inhibición de la actividad enzimática "3-metil-glutaril~CoA-reductasa", enzima alostérico que regula la síntesis hepática de colesterol.



La primera etapa en la biosíntesis hepática del colesterol es la reducción del hidroximetilglutaril~Coenzima-A hasta Mevalonato.

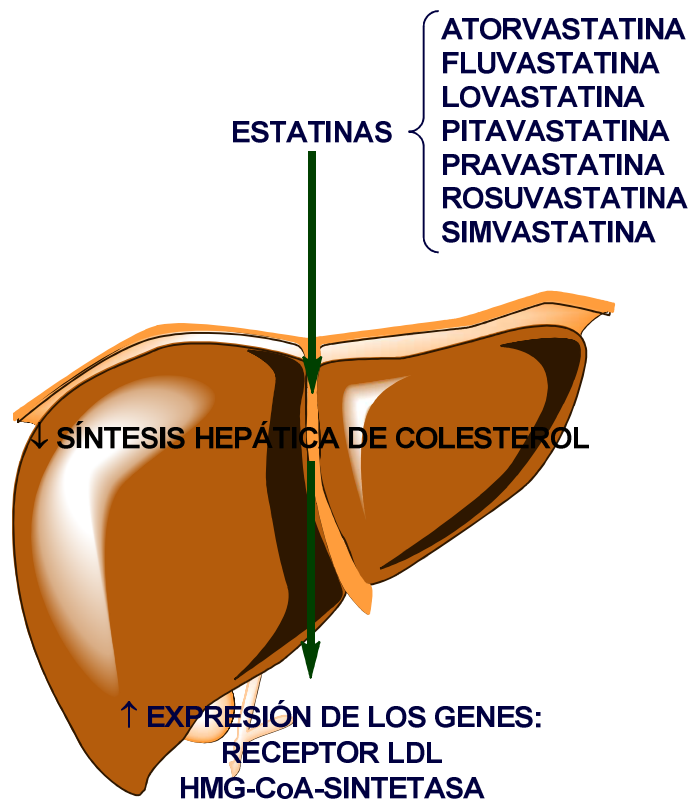
Las estatinas (*Atorvastatina* es una de ellas) actúan como sosias farmacológicas del sustrato fisiológico (hidroximetilglutaril~Coenzima-A) inhibiendo la síntesis de Colesterol desde su primera etapa.

Además de su efecto inhibitorio directo sobre la síntesis de Colesterol, las estatinas más potentes (*Atorvastatina*, *Simvastatina* y *Rosuvastatina*) también disminuyen los triacilglicéridos al reducir los niveles de VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*).

Ranbaxy frena la fabricación de Atorvastatina genérica

Las estatinas inhiben la biosíntesis hepática de Colesterol. Y la menor concentración de Colesterol en los hepatocitos da lugar a la activación de los genes que codifican la síntesis del Receptor-LDL y la enzima HMG~CoA-sintetasa.

Resumen:



¿Cuál es el mecanismo por el cual la menor síntesis hepática de Colesterol activa la expresión (activación) de los genes que codifican la síntesis del receptor de membrana para la LDL y la enzima que cataliza la síntesis de Colesterol?

SREBP-1 (acrónimo de *Sterols Regulatory Element Binding Protein-1*) es un miembro de una familia de “Factores de Transcripción”. SREBP-1 se sintetiza como un precursor de peso molecular 125kd (kd: kilodaltons, o miles de unidades de masa atómica). SREBP-1 se halla anclado a la membrana del núcleo y al retículo endoplásmico.

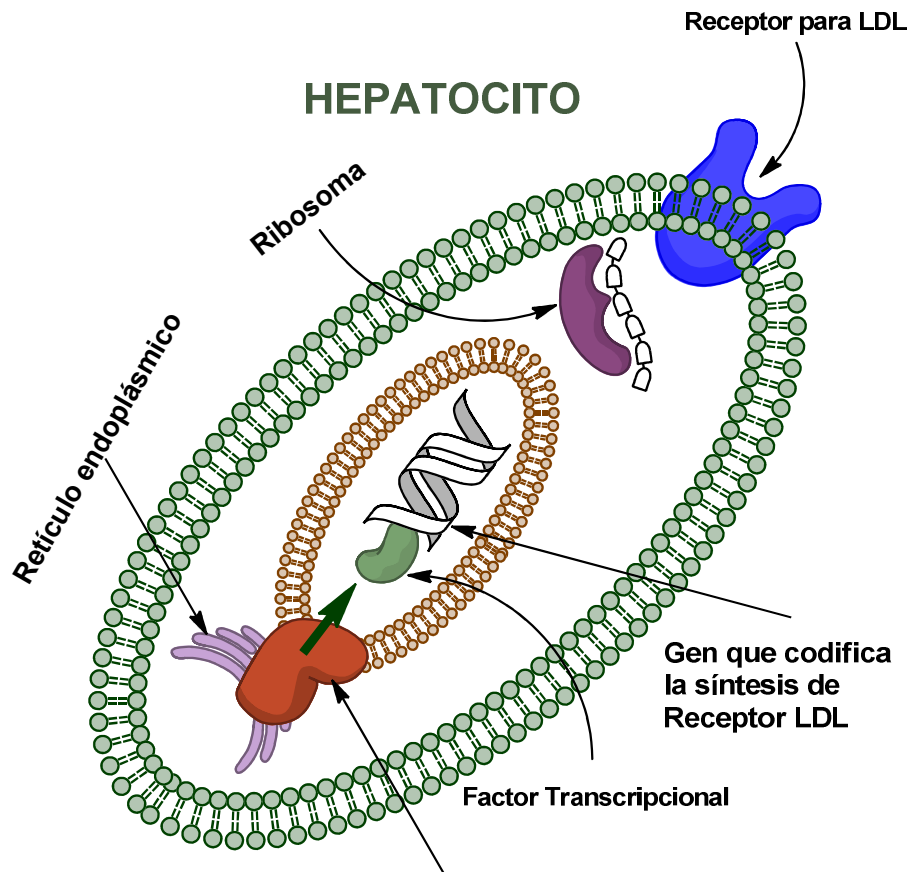
En las células que metabolizan esteroides (vg Colesterol), el precursor unido a la membrana se hidroliza a un fragmento soluble NH₂-terminal (peso molecular aparente: 68kd). Este “factor soluble” se desplaza al interior del núcleo actuando como activador de los genes que codifican la síntesis del receptor de LDL y la enzima HMG~CoA-sintetasa.

Una inhibición de la síntesis de Colesterol disminuirá los niveles del esteroide en los hepatocitos, lo que dará lugar a un aumento de la hidrólisis de SREBP-1 para formar el “factor transcripcional”. Éste activará los genes que codifican la síntesis del receptor para LDL. Y la mayor densidad de receptores de membrana incrementará la captación de las partículas LDL y su Colesterol asociado. En última instancia, la concentración de Colesterol en plasma disminuirá.

Ranbaxy frena la fabricación de Atorvastatina genérica

Así pues, el efecto hipocolesteremiante de las estatinas es doble:

- 1º. Disminución de la biosíntesis hepática (inhibición de la enzima “3-hidroxiacetilglutaril~CoA-reductasa”).
- 2º. Aumento de la densidad de receptores de membrana para las LDL con una mayor captación del Colesterol circulante.



SREBP-1 (Sterols Regulatory Element Binding Protein-1)

Zaragoza, a 2 de diciembre de 2012

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

C/Florentino Ballesteros, 11

50002 Zaragoza

Teléfono: 976414925