

## Farmacocinética y farmacodinamia de prasugrel en sujetos mexicanos sanos

David Small,\* Christopher Payne,\*\* Marianne Stauffer,\* Ying Li,\* Mary-Pat Knadler,\* Abelardo Altamirano,\*\*\* Esteban Ríos-Rodríguez Bueno\*\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** Prasugrel mostró en el estudio de fase 3 TRITON-TIMI 38 ser más efectivo que clopidogrel para reducir los eventos isquémicos en pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria percutánea. Dicho estudio no incluyó sujetos mexicanos. **Objetivo:** Identificar la farmacocinética y la farmacodinamia de prasugrel en sujetos mexicanos sanos. **Material y métodos:** 34 sujetos recibieron una dosis única de 60 mg de prasugrel, seguida por 7 dosis, de 10 mg diarios. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo (Pras-AM) y sus efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP fueron medidas. **Resultados:** El promedio del área bajo la curva de Pras-AM fue de 561 ng•h/mL (27%) después de 60 mg de prasugrel y de 74.2 ng•h/mL (29%) después de la última dosis de 10 mg. La dosis de 60 mg produjo inhibición completa de la agregación plaquetaria en la mayoría de los sujetos a las 2 horas post dosis. La dosis diaria de 10 mg mantuvo la inhibición > 90% medida con Accumetrics® VerifyNow® P2Y12. Prasugrel fue bien tolerado en sujetos mexicanos sanos. **Conclusiones:** La farmacocinética y los efectos farmacodinámicos de prasugrel, así como su perfil de seguridad en sujetos mexicanos sanos son similares a los de las poblaciones caucásicas sanas.

**Palabras clave:** Prasugrel, farmacocinética, farmacodinamia, inhibición de la agregación plaquetaria, mexicanos.

### INTRODUCCIÓN

Prasugrel ha sido introducido recientemente dentro de las guías para la prevención de eventos trombóticos cardiovasculares en pacientes con síndromes corona-

### ABSTRACT

**Introduction:** The thienopyridine prasugrel was shown in TRITON-TIMI 38, a large phase 3 trial, to be more effective than clopidogrel in reducing the rate of ischemic events in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. However, that trial did not enroll subjects in Mexico. **Objective:** To characterize the pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) effects of prasugrel in healthy Mexican subjects. **Material and methods:** Twenty-four subjects were given a single dose of 60 mg prasugrel, followed by 7 once-daily doses of 10 mg prasugrel. Plasma concentrations of prasugrel's active metabolite (Pras-AM) and its effect on adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation were measured. **Results:** The mean (coefficient of variation) area-under-curve of Pras-AM was 561 ng•h / mL (27%) following 60-mg prasugrel and 74.2 ng•h/mL (29%) following the final 10-mg dose. The 60-mg dose produced complete inhibition of ADP-induced platelet aggregation in most subjects by 2 hours post dose. Daily 10-mg doses maintained > 90% inhibition as measured using the Accumetrics® VerifyNow® P2Y12 assay. Prasugrel was well tolerated in healthy Mexican subjects in this study. **Conclusions:** The PK and PD effects of prasugrel, and its safety profile, in healthy Mexican subjects are similar to those in healthy Caucasian populations.

**Key words:** Prasugrel, pharmacokinetics, pharmacodynamics, inhibition of platelet aggregation, mexicans.

rios agudos (SCA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).<sup>1,2</sup> Las tienopiridinas son precursores de medicamento (pro-drogas) y son convertidas *in vivo* a un metabolito activo que se une de manera irreversible al receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> e inhibe la activación de la agregación plaquetaria mediada por el difosfato de adenosina (ADP), lo que resulta finalmente en una disminución de la agregación plaquetaria.<sup>3</sup> Prasugrel es una nueva tienopiridina la cual ha sido aprobada recientemente en Europa, los Estados Unidos de América y en otros países para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea.

En el estudio TRITON-TIMI 38, un estudio clínico aleatorio, doble ciego, de 13,608 pacientes con

\* Laboratorios de Investigación Lilly, Eli Lilly y Compañía, Indianápolis, EUA.

\*\* Laboratorios de Investigación Lilly, Eli Lilly y Compañía, Windlesham, RU.

\*\*\* Eli Lilly de México, Ciudad de México, México.

\*\*\*\* CIF-BIOTEC Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México<sup>a</sup>.

síndrome coronario agudo, prasugrel redujo la tasa de eventos isquémicos de manera más efectiva que clopidogrel, pero se asoció con un mayor riesgo de sangrado, especialmente en pacientes  $\geq 75$  años de edad o  $< 60$  kg.<sup>4</sup> En dicho estudio, prasugrel se administró con una dosis de carga (LD) de 60 mg ya fuera durante o inmediatamente antes de la intervención coronaria percutánea, seguida por dosis de mantenimiento (MD) de 10 mg una vez al día. TRITON-TIMI 38 no incluyó sujetos en México y su población de estudio fue predominantemente caucásica. El objetivo primario de este estudio es el de evaluar las características farmacocinéticas (PK) del metabolito activo de prasugrel (Pras-AM) en sujetos mexicanos sanos utilizando el mismo régimen de dosis que en el estudio TRITON-TIMI 38, y compararlas con las propiedades farmacocinéticas observadas en estudios de prasugrel en sujetos sanos, predominantemente caucásicos. También se investigó el efecto farmacodinámico (PD) de prasugrel sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP mediada por el receptor P2Y<sub>12</sub>, junto con su seguridad y tolerabilidad. El objetivo del estudio es el de ayudar a los clínicos mexicanos a adaptar los resultados de los estudios de prasugrel realizados en poblaciones principalmente caucásicas, como el estudio TRITON-TIMI 38, a sus prácticas locales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo de estudio permitió el reclutamiento de hasta 24 sujetos mexicanos sanos de cualquier sexo, de 20 a 65 años de edad, y con índice de masa corporal (IMC) de 18.5 a 29.0 kg/m<sup>2</sup>. Los sujetos fueron elegibles si ambos padres y los 4 abuelos tenían ascendencia mexicana. Los sujetos potenciales tenían que estar sanos, sin antecedentes personales o familiares de alteraciones de la coagulación y problemas de sangrado, y tenían que haber sido residentes de México por cuando menos 6 meses antes de su admisión al estudio. Los criterios de exclusión incluyeron cualquier trastorno o terapia concomitante que pudiera alterar la absorción, eliminación o metabolismo de prasugrel. Este estudio abierto, de un solo brazo, de fase 1, identificado únicamente como H7T-EW-TADW fue realizado en CIF Biotec de la Fundación Clínica Médica Sur (Ciudad de México, México) en enero del 2010. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y de acuerdo a las guías éticas de la Declaración de Helsinki y a las regulaciones mexicanas. Se obtuvo el informe de consentimiento de cada sujeto antes de su inclusión.

El régimen de dosis consistió de una dosis de carga única (LD) de 60 mg de prasugrel, seguida por una dosis de mantenimiento, una vez al día, de 10 mg de prasugrel por 7 días. Los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia fueron evaluados después de la dosis de carga y al final del periodo de mantenimiento, cuando los efectos farmacodinámicos de prasugrel habían alcanzado el estado estable. Los sujetos fueron admitidos a la unidad de investigación clínica el día previo a la administración de la dosis de carga y dados de alta 24 horas después de la administración de la primera dosis de mantenimiento. Los sujetos tomaron las dosis de mantenimiento como sujetos externos por los 4 días siguientes y fueron reingresados antes de la sexta dosis de mantenimiento y dados de alta después de la toma de muestras sanguíneas secundaria a la dosis de mantenimiento del séptimo día. Los sujetos ayunaron durante toda la noche antes de la dosis de carga y de la última dosis de mantenimiento. Una visita de seguimiento se realizó entre los días 7 y 14 posteriores a haber sido dados de alta. Prasugrel fue suministrado por Eli Lilly y Compañía (Indianápolis, Indiana, EUA) como tabletas recubiertas que contenían 10 mg de prasugrel como clorhidrato y administrado oralmente a los sujetos con aproximadamente 200 mL de agua a temperatura ambiente.

Para determinar la concentración plasmática de Pras-AM, se obtuvieron muestras sanguíneas a las 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9 y 12 horas después de la dosis de carga y de la última dosis de mantenimiento. De manera adicional, se obtuvo una muestra 24 horas después de la dosis de carga e inmediatamente antes de la última dosis de mantenimiento. Las muestras de plasma fueron analizadas utilizando un método validado de cromatografía líquida con detección espectométrica de masa (LC/MS/MS) con límites de cuantificación superiores e inferiores de 0.5 ng/mL y 250 ng/mL, respectivamente.<sup>5</sup> Los parámetros farmacocinéticos estimados de Pras-AM fueron calculados utilizando métodos no-compartmentales y los datos fueron resumidos por fase de dosis utilizando estadísticas descriptivas. Los parámetros de farmacocinética estimados fueron el área bajo la curva de tiempo-concentración (AUC) del momento de la dosificación hasta el momento del muestreo de la última concentración cuantificable de Pras-AM [ $AUC(0-t_{last})$ ], la máxima concentración plasmática observada de Pras-AM ( $C_{max}$ ), el tiempo asociado de muestreo ( $t_{max}$ ), y la vida media terminal de eliminación aparente ( $t_{1/2}$ ).

Para identificar el efecto de prasugrel sobre la agregación plaquetaria, se obtuvieron muestras san-

guíneas antes de las dosis y a las 0.5, 1, 2 y 4 horas después de la dosis de carga y de la última dosis de mantenimiento. De manera adicional, se obtuvo una muestra 24 horas después de la dosis de carga e inmediatamente antes de la penúltima dosis de mantenimiento. La agregación plaquetaria fue medida utilizando el equipo VerifyNow®<sup>6</sup> de Accumetrics® (San Diego, California, EUA), como el % de inhibición reportada por el equipo de las unidades de reacción con P2Y<sub>12</sub> (IPRU) el principal parámetro farmacodinámico analizado. Los datos fueron resumidos por fase de dosis utilizando estadísticas descriptivas.

Todos los sujetos que ingresaron al estudio fueron incluidos en el análisis de seguridad. Todos los eventos adversos definidos como cualquier evento médico no deseado en un sujeto al que se le administró un producto farmacéutico independientemente de la posibilidad de relación causal fueron registrados. Éstos fueron evaluados en lo que respecta a severidad, curso, evolución, y relación con el medicamento en estudio. Los datos de seguridad obtenidos durante el estudio incluyeron el registro de eventos adversos, evaluaciones de laboratorio clínico, medición de signos vitales y examen físico.

Las variables de farmacocinética transformadas por Log fueron analizadas mediante un modelo de efectos mixtos lineal por fase de dosis (carga o mantenimiento) como un efecto fijo y el sujeto como un efecto aleatorio. Los promedios de los cuadrados mínimos geométricos (LS), asociados a intervalos de confianza del 90% y los coeficientes de variación, se obtuvieron de este modelo. Las variables de farmacodinamia fueron analizadas de manera similar, con el tiempo dentro del día como un efecto fijo y el sujeto como un efecto aleatorio en el modelo.

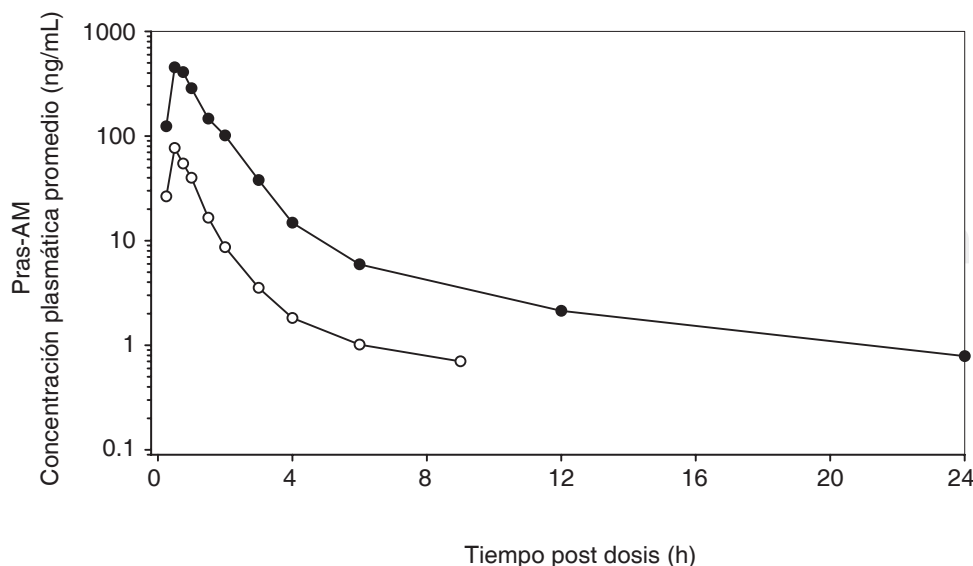
## RESULTADOS

Veinticuatro sujetos mexicanos sanos (14 hombres, 10 mujeres; con edades de entre 20 y 50 años, IMC de 20.1 a 28.3 kg/m<sup>2</sup>, peso 56 kg a 86.3 kg) fueron incluidos y todos los participantes completaron el estudio. Los detalles demográficos de los sujetos se describen en el *cuadro I*.

Las concentraciones plasmáticas promedio de Pras-AM a lo largo del tiempo, después de una dosis de carga de 60 mg y de la dosis final de mantenimiento de 10 mg, se muestran en la *figura 1*. El promedio geométrico del AUC (0-t<sub>last</sub>) de Pras-AM fue de

**Cuadro I.** Datos demográficos.

N	Edad (años): promedio (DE; rango)	Peso (kg): promedio (DE; rango)	IMC (kg/m <sup>2</sup> ): promedio (DE; rango)
24 (14 hombres)	32.7 (6.9; 20 – 50)	67.6 (8.29; 56.0 – 86.3)	24.6 (2.50; 20.1 – 28.3)



**Figura 1.** Concentraciones plasmáticas promedio de Pras-AM después de una dosis de carga de prasugrel de 60 mg (Día 1, círculos cerrados) y dosis diarias de mantenimiento de 10 mg (Día 8, círculos abiertos) n = 22 a 24.

**Cuadro II.** Parámetros farmacocinéticos de Pras-AM en plasma.

	Prasugrel 60 mg (LD)	Prasugrel 10 mg (MD)
AUC(0-t <sub>last</sub> ) (ng•h/mL): Promedio Geométrico (CV)	561 (27%)	74.2 (29%)
C <sub>max</sub> (ng/mL): Promedio Geométrico (CV)	453 (55%)	76.1 (67%)
t <sub>max</sub> (h): Mediana (rango)	0.75 (0.50 – 2.0)	0.50 (0.25 – 3.0)
t <sub>1/2</sub> (h): Promedio Geométrico (rango)	7.0 (3.5 – 9.3)	NC

Abreviaturas: CV = coeficiente de variación; LD = dosis de carga; MD = dosis de mantenimiento; NC = no calculada.

561 ng•h/mL después de la dosis de carga de 60 mg, y de 74.2 ng•h/mL después de siete días de la dosis de mantenimiento de 10 mg (*Cuadro II*). El promedio geométrico de la C<sub>max</sub> de Pras-AM fue de 453 ng/mL con una t<sub>max</sub> media de 0.75 horas después de una dosis de carga de 60 mg, y de 76.1 ng/mL con una t<sub>max</sub> media de 0.5 horas después de la dosis de mantenimiento final de 10 mg. El promedio geométrico de la C<sub>max</sub> después de una dosis de carga fue 5.95 veces el de la dosis de mantenimiento, consistente con la proporcionalidad de la dosis entre el rango de dosis de prasugrel de 10 mg a 60 mg. El promedio geométrico del AUC (0-t<sub>last</sub>) después de una dosis de carga fue 7.56 veces el de la dosis de mantenimiento. Una diferencia de > 6 veces en el promedio geométrico del AUC (0-t<sub>last</sub>) refleja una limitación impuesta por el límite inferior de cuantificación del ensayo, lo que permite que una mayor fracción de la verdadera AUC (0-t<sub>last</sub>) sea medible después de dosis elevadas que después de dosis bajas.

La dosis de carga de 60 mg de prasugrel produjo un nivel muy alto de inhibición de la agregación plaquetaria en 1 hora después de la dosis (*Cuadro III*), con inhibición completa en la mayoría de los sujetos a las 2 horas (*Figura 2*). Dosis de mantenimiento diarias de 10 mg mantuvieron los niveles de inhibición producidos por la dosis de carga, con un IPRU promedio medido al final del periodo de mantenimiento que se mantuvo por arriba del 90%.

Los datos de seguridad fueron obtenidos de los 24 sujetos. El tratamiento con prasugrel fue bien tolerado sin que hubiera muertes, eventos adversos graves o discontinuaciones debidas a eventos adversos. De los 24 sujetos, 23 (96%) reportaron cuando menos un evento adverso que surgió con el tratamiento, el cual fue considerado en 19 sujetos (79%) estar relacionado con el medicamento en estudio. Dichos 19 sujetos reportaron un total de 48 eventos adversos que fueron considerados como leves. El evento adverso más frecuente, reportado por 15 sujetos (63%), fue confusión. Los otros eventos relacionados con sangrado

**Cuadro III.** Inhibición de la activación plaquetaria reportada por el equipo de Accumetrics.

Tiempo (h)	Promedio (DE) de inhibición de la agregación plaquetaria	
	Prasugrel 60 mg (LD)	Prasugrel 10 mg (MD)
Pre-dosis <sup>a</sup>	x	88.8% (7.68)
Pre-dosis	4.6% (4.96)	93.0% (5.46)
0.5	46.1% (37.10)	92.4% (7.52)
1	85.1% (24.20) <sup>b</sup>	92.0% (7.12)
2	96.0% (5.83)	93.1% (6.78)
4	97.8% (3.29) <sup>c</sup>	95.2% (5.14)
24	93.5% (10.50)	x

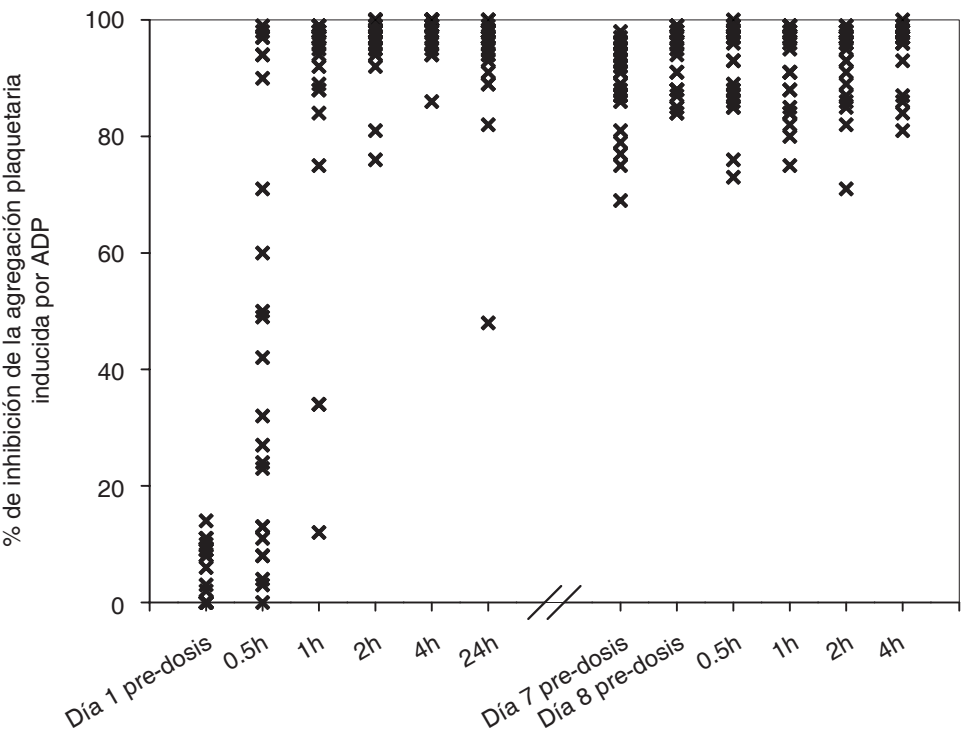
Abreviaturas: n = número de sujetos; DE = desviación estándar; LD = dosis de carga; MD = dosis de mantenimiento; x = no se tomó muestra.

a: Durante la fase de mantenimiento, las muestras de la pre-dosis fueron obtenidas en dos días separados (ver Métodos); b: n = 23; c: n = 22

reportados fueron epistaxis, reportado por 5 sujetos (21%), y sangrado gingival, reportado por 1 sujeto (4%). Los eventos adversos no relacionados con sangrado más frecuentes fueron disnea (4 sujetos, 17%), náusea y dolor en abdomen superior (cada uno reportado en 2 sujetos, 8%). No hubo cambios clínicamente importantes en los resultados de los datos de laboratorio clínico, signos vitales, electrocardiogramas o examen físico.

## DISCUSIÓN

La farmacocinética del metabolito activo de prasugrel en sujetos mexicanos sanos es consistente con la observada en otros estudios de fase 1 realizados en otras partes del mundo. En el *cuadro IV* los resultados del presente estudio se comparan con los resultados de un análisis integrado de los parámetros de farmacocinética de 16 estudios de fase 1 de prasugrel que representan una población combinada que fue aproximadamente de 67% caucásicos y 22% asiáticos.<sup>7</sup> En el *cuadro IV* se puede observar que los



**Figura 2.** Valores de % de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP después de una dosis de carga de 60 mg (Día 1) y en estado estable después de dosis diarias de mantenimiento (Días 7 y 8) reportados en forma individual por sujeto con el equipo VN-P2Y<sub>12</sub> AccuMetrics®.

**Cuadro IV.** Parámetros farmacocinéticos estimados del metabolito activo de prasugrel en plasma – una comparación de sujetos mexicanos sanos con la población global predominantemente caucásica.

		Promedio geométrico de los cuadrados mínimos (90% IC)	
		Prasugrel 60 mg (LD)	Prasugrel 10 mg (MD)
AUC(0-t <sub>last</sub> ) (ng•h/mL)	TADW	561 (509, 618)	74.2 (67.3, 81.8)
	Meta-análisis Global- Todos los Sujetos*	514 (478, 552)	67.5 (62.6, 72.7)
	Meta-análisis Global- Caucásicos**	488	66.1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	TADW	453 (373, 550)	76.1 (62.7, 92.5)
	Meta-análisis Global- Todos los Sujetos*	475 (439, 514)	69.9 (64.3, 76.0)
	Meta-análisis Global- Caucásicos**	454	68.5

Abreviaturas: AUC (0-t<sub>last</sub>) = área bajo la curva de tiempo-concentración del momento de la dosificación hasta el momento del muestreo de la última concentración cuantificable; C<sub>max</sub> = concentración plasmática máxima observada; LD = dosis de carga; MD = dosis de mantenimiento; TADW = el presente estudio (H7T-EW-TADW).  
\* Meta-análisis global de 16 estudios,<sup>7</sup> n (60 mg) = 437, n (10 mg) = 284.  
\*\* Meta-análisis global de 16 estudios,<sup>7</sup> n (60 mg) = 295, n (10 mg) = 190. Los datos son sólo promedios; 90% IC únicamente para caucásicos no fue reportado.

parámetros de farmacocinética estimados en sujetos mexicanos sanos difieren de aquellos observados en el meta-análisis en menos del 10% en la población sana combinada y en 15% o menos en la sub-población caucásica. Uno de los principales hallazgos del análisis integrado, fue que el peso corporal tenía mayor influencia que cualquier otro factor intrínseco sobre la exposición a Pras-AM, por lo que la mayor

exposición en sujetos mexicanos es probablemente consecutiva a un menor peso corporal promedio en esta población.  
Los efectos farmacodinámicos en sujetos mexicanos sanos se comparan de manera similar a los observados en 2 estudios separados de fase 1, los cuales utilizaron predominantemente poblaciones caucásicas y evaluaron la inhibición plaquetaria utilizando



el dispositivo de Accumetrics®. Jakubowski y col.<sup>8</sup> examinaron el efecto farmacodinámico de prasugrel en una población predominantemente (70%) caucásica en un estudio de fase 1 (estudio TABF) el cual estudió el efecto farmacodinámico y la tolerabilidad del cambio de clopidogrel a prasugrel. Small y col.<sup>9</sup> utilizaron una población completamente caucásica para un brazo de un estudio de fase 1 (estudio TABZ) que comparó la farmacocinética y farmacodinamia de prasugrel en asiáticos y caucásicos. Una carga de 60-mg produjo un IPRU máximo de 98% (DE: 3.3%) en sujetos mexicanos sanos (*Cuadro III*), el IPRU máximo en el estudio TABF fue del 98%<sup>8</sup> (DE: 1.6%, datos no publicados) y el IPRU máximo en el estudio TABZ fue del 96% (DE: 4.7%, datos no publicados). Durante la administración de la dosis de mantenimiento de 10-mg, el IPRU máximo, previo a la dosis en sujetos mexicanos sanos, fue del 93% (DE: 5.5%, (*Cuadro III*) comparado con 85%<sup>8</sup> (DE: 10%, datos no publicados) y 82% (DE: 16%, datos no publicados) en los estudios TABF y TABZ, respectivamente.

Como en otras poblaciones, el régimen de una dosis oral de 60 mg de prasugrel seguida por 7 dosis diarias de 10 mg de prasugrel, fue bien tolerado en sujetos mexicanos sanos. Aunque la mayoría de los sujetos reportaron cuando menos un evento adverso que se consideró relacionado con prasugrel, todos esos eventos fueron leves y no requirieron manejo médico. De forma similar, en los estudios TABF y TABZ la mayoría de los eventos adversos relacionados con prasugrel también fueron de severidad leve.<sup>9,10</sup> Algo consistente en los 3 estudios, fue la ausencia de anormalidades en los resultados de laboratorio, signos vitales, electrocardiogramas o examen físico.

De este estudio se puede concluir que la farmacocinética del metabolito activo de prasugrel y su subsecuente efecto farmacodinámico sobre la activación plaquetaria inducida por ADP, junto con su tolerabilidad, son similares en sujetos mexicanos sanos y en las poblaciones predominantemente caucásicas.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. José Pérez Jáuregui del Laboratorio de Médica Sur por su asistencia con las mediciones de la agregación plaquetaria, a los Dres. Elsa Arrieta-Maturino y Mitchell Quinlivan de Eli Lilly y Compañía por su asistencia para el desarrollo del manuscrito y su preparación, y a Covance (Leeds, UK) por su asistencia en los análisis de farmacocinética.

Este estudio fue patrocinado por Daiichi Sankyo Co. Ltd (Tokio, Japón) y Eli Lilly y Compañía (Indianápolis, Indiana, EUA).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, III, Anderson JL, Antman EM et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-2241.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2555.
3. Wallentin L. P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30: 1964-1977.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
5. Farid N, McIntosh M, Garofolo F, Wong E, Shwajch A, Kennedy M et al. Determination of the active and inactive metabolites of prasugrel in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21: 169-179.
6. Malinin A, Pokov A, Swaim L, Kotob M, Serebruany V. Validation of a VerifyNow-P2Y12 cartridge for monitoring platelet inhibition with clopidogrel. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28: 315-322.
7. Small DS, Li YG, Ernest CS 2nd, April JH, Farid NA, Payne CD et al. Integrated Analysis of Pharmacokinetic Data Across Multiple Clinical Pharmacology Studies of Prasugrel, a New Thienopyridine Antiplatelet Agent [published online before print April 21, 2010]. *J Clin Pharmacol*. doi: 10.1177/0091270010367429.
8. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, Brandt JT, Small DS, Farid NA et al. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost* 2008; 99: 409-415.
9. Small DS, Kothare P, Yuen E, Lachno DR, Li YG, Winters KJ et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in healthy Chinese, Japanese, and Korean subjects compared with healthy Caucasian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 127-135.
10. Payne CD, Li YG, Brandt JT, Jakubowski JA, Small DS, Farid NA et al. Switching directly to prasugrel from clopidogrel results in greater inhibition of platelet aggregation in aspirin-treated subjects. *Platelets* 2008; 19: 275-281.

Dirección para correspondencia:

**David S. Small, PhD**

Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, T: +1 317 277 4928 F: +1 317 433 6661

E: dsmall@lilly.com

a. Institución donde se realizó el estudio.