



# Gabapentin

400 mg



**Estudio de  
Bioequivalencia**



Tecnóquímicas



MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES

# Gabapentin

400 mg



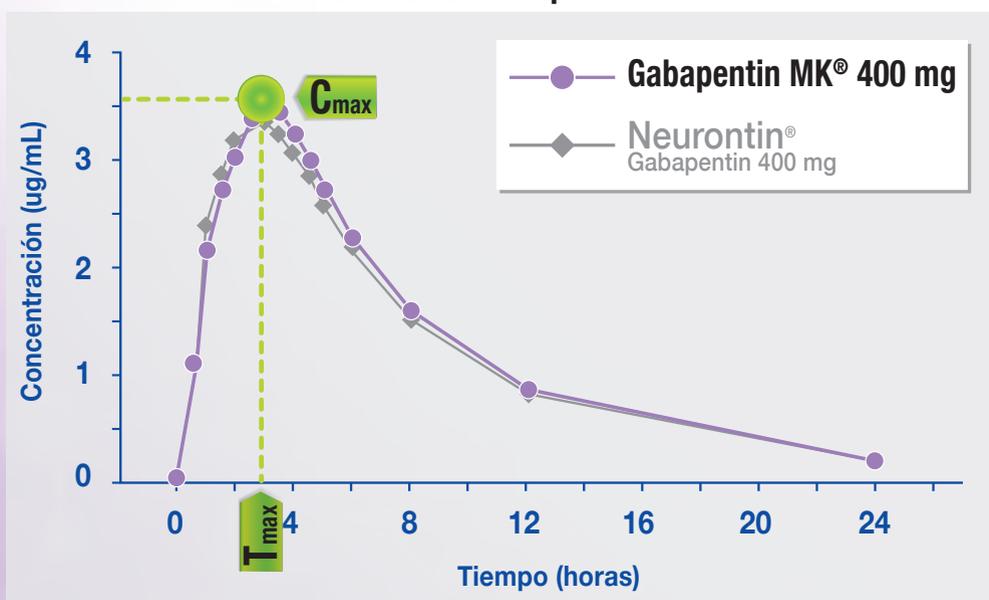
Estudio de Bioequivalencia realizado por el CIDEIM\*

Certifica que Gabapentin MK® es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC <sub>(0-24)</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Gabapentin MK® 400 mg	29,5	3,87	2,81
Neurontin® 400 mg	28,56	3,79	2,79

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Gabapentin ug/mL en el tiempo

\*CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas), institución autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia, para el desarrollo y ejecución de estudios clínicos y biofarmacéuticos en humanos.

**Indicación:**

Convulsiones parciales con o sin generalización secundaria.  
Tratamiento del dolor neuropático.

**Presentaciones:**

Gabapentin MK®, caja por 30 cápsulas de 300 mg ó 400 mg

# Bioequivalencia y comparación farmacocinética de dos formulaciones de Gabapentina 400 mg: Ensayo clínico aleatorizado, abierto, cruzado, dos periodos, en voluntarios adultos colombianos

Mauricio Palacios\*, Ricardo Rojas, Milena Pérez Guzmán

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM)

---

## Resumen

---

**Objetivo del estudio:** se comparó la proporción y extensión de la absorción del principio activo Gabapentina, para determinar su Bioequivalencia y tolerabilidad de dos marcas comerciales (Gabapentin MK® 400 mg cápsulas, del laboratorio Tecnoquímicas S.A. formulación de Prueba, versus Neurotin® 400 mg, de Pfizer, formulación de Referencia).

**Método:** Se diseñó y ejecutó un ensayo clínico, aleatorizado, abierto, cruzado, dos periodos, dos secuencias en 24 voluntarios sanos, adultos, de ambos sexos, entre 18 y 40 años. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir, en condiciones de ayuno de 12 horas, una dosis única de Gabapentina 400 mg cápsulas de la formulación de Prueba o Referencia en el periodo 1 y la formulación opuesta en el periodo 2. Los dos periodos fueron separados por un tiempo de “Wash out” de una semana. Durante cada periodo se extrajeron 15 muestras de sangre en 24 horas para cuantificar las concentraciones plasmáticas de gabapentina por HPLC-UV. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos: Concentración máxima en plasma ( $C_{\max}$ ), Tiempo para el  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ), Área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) desde el tiempo 0 hasta la última medición de la concentración plasmática ( $AUC_{0-24}$ ), y hasta el infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ) y la vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ). La observación clínica se usó para determinar la tolerabilidad.

**Resultados:** 24 voluntarios (18 mujeres) participaron y terminaron todas las fases del estudio. Los datos calculados de los parámetros farmacocinéticos no presentaron efecto de secuencia ni de periodo pero si de individuo. Los IC 90% calculados de los radios de los parámetros no transformados y transformados ( $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $AUC_{0-\infty}$ ) se encontraron entre los rangos predefinidos para este estudio (0,8-1,25). Dos eventos adversos fueron reportados, calificados como leves y probablemente relacionados con los medicamentos en estudio.

**Conclusión:** La proporción y extensión de la absorción de la formulación de Prueba y de Referencia de Gabapentina 400 mg cápsulas en adultos sanos de ambos sexos, en un estudio diseñado y conducido bajo las guías de Buenas Prácticas Clínicas fue similar, por lo que se pueden considerar Bioequivalentes.

### Palabras clave:

Gabapentina, Biodisponibilidad, Bioequivalencia, ensayo clínico, cromatografía líquida de alta eficiencia, farmacocinética, área bajo la curva.

---

### \*Correspondencia al autor:

mauricio.palacios@correounivalle.edu.co

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM)

Dirección: Carrera 125 No 19 - 225, Cali, Colombia.

Tel: (572) 5552164 Fax: (572) 5552164

E-mail: cideim@cideim.org.co

### Patrocinador:

Laboratorio Tecnoquímicas S.A.

Dirección: Calle 23 No. 7-39. Teléfono: (2) 8825555 Cali, Colombia.

## INTRODUCCIÓN

La Gabapentina es un fármaco aprobado como adyuvante en el manejo de la epilepsia con crisis complejas o refractarias a otros tratamientos anticonvulsivantes,<sup>(1, 2)</sup> y como adyuvante en el manejo del dolor neuropático.<sup>(3-5)</sup> Es un fármaco altamente soluble en agua que se absorbe en el yeyuno-íleon por el sistema de transportadores de aminoácidos tipo L de manera lenta, alcanzando la concentración máxima 3 horas después de la administración, con una Biodisponibilidad del 80%; aunque, se describe que este valor disminuye hasta un 26% cuando se aumenta la dosis a 1600 mg.<sup>(6, 7)</sup> No se une a proteínas y en líquido cefalorraquídeo alcanza entre 9-14% de la concentración plasmática. Se metaboliza por metilación menos del 1% de la dosis administrada, y se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Se estima la vida media entre 5 y 7 horas.<sup>(8, 9)</sup>

La Gabapentina es un fármaco con estructura similar al neurotransmisor GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), que se une a una proteína auxiliar (subunidad  $\alpha\delta$ ) de los canales de calcio voltaje sensible en el sistema nervioso central, por lo cual reduce la liberación presináptica de neurotransmisores. De este mecanismo se derivan las propiedades anticonvulsivantes, ansiolíticas y antinociceptivas.<sup>(10, 11)</sup>

El INVIMA en Colombia y otros organismos regulatorios de la región requieren una evaluación de Equivalencia Terapéutica para los medicamentos con indicación de anticonvulsivante; por lo cual el presente estudio se diseñó para cuantificar y comparar la farmacocinética, y el perfil de seguridad de la formulación Gabapentin MK<sup>®</sup> con respecto a la formulación de Referencia en Colombia (Neurontin), con el fin de identificar diferencias significativas entre estos medicamentos en cuanto a la cantidad y a la extensión en que se libera y se absorbe el principio activo Gabapentina, y la tolerabilidad cuando son administrados oralmente a voluntarios sanos. Estas propiedades identifican la Biodisponibilidad de cada producto como compendio de la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico de Biodisponibilidad relativa por vía oral y Bioequivalencia Farmacocinética, de diseño cruzado, aleatorizado, abierto, de dosis única, dos periodos y dos secuencias; con un periodo de lavado de siete días entre los dos periodos de dosificación; en cada periodo los voluntarios recibieron 400 mg de Gabapentina (una cápsula) de la formulación de Prueba (Gabapentin MK<sup>®</sup> 400 mg

cápsulas de Tecnoquímicas S.A.) o la formulación de Referencia (Neurontin<sup>®</sup> 400 mg cápsulas de Pfizer Pharmaceutical LLC). El protocolo del estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos de CIDEIM (código 1033, Acta de Diciembre 20 de 2010) antes del inicio del estudio, considerando los parámetros de Declaración de Helsinki, las guías de Buenas Prácticas Clínicas y la legislación local para la investigación biomédica en seres humanos. Figura 1.

### Sujetos

El estudio incluyó 24 voluntarios de ambos sexos, sanos, entre 18 y 40 años, índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 28 kg/m<sup>2</sup>, examen médico normal, exámenes bioquímicos dentro de los rangos definidos como aceptables para el estudio (perfil hepático, metabólico y lipídico, proteínas plasmáticas, glicemia, hemograma, electrolitos en plasma, uroanálisis, estudios tiroideos y enzimas sanguíneas) y vinculación a un servicio asistencial en salud. Se excluyeron quienes presentaban antecedentes o evidencia de insuficiencia renal, hepática, gastrointestinal, o anomalía hematológica; o de cualquier enfermedad aguda o crónica, o alergias a algún medicamento. Adicionalmente, se excluyeron los sujetos a quienes se les encontró hallazgos de cualquier trastorno clínico basado en la historia clínica, exploración física, análisis bioquímicos o hematológicos, antecedentes de tabaquismo o consumo de sustancias psicoactivas, cualquier otro antecedente personal o familiar que a juicio médico considerase que tenía un riesgo de participar o si habían ingerido cualquier medicamento, suplemento nutricional o plantas medicinales durante las cuatro semanas antes del estudio. Las mujeres debían demostrar un método de planificación confiable; y en todo caso, se les realizaron pruebas de detección de embarazo en sangre y/o orina antes de recibir el medicamento en cada periodo.

A los participantes se les instruyó sobre la importancia de abstención alcohólica por lo menos 2 semanas antes y después del estudio, además de evitar el consumo de psicoactivos, medicamentos, vitaminas, productos naturales, productos homeopáticos, entre otros, sin consultarlo previamente con el personal encargado del estudio.

### Aleatorización

El orden para recibir la formulación de Prueba o de Referencia para cada sujeto durante ambos periodos fue determinado con un sistema de codificación al azar (programa Aleatorizador CIDEIM, diseñado por la Unidad de Bioestadística y Epidemiología de la Institución) a cualquiera de las secuencias, asegurando un número igual de sujetos en cada asignación. Con el mismo procedimiento, se aleatorizó los dos tratamientos, asignándole el Producto A a la formulación de Referencia (Neurontin<sup>®</sup> 400 mg Cápsulas, de Pfizer Pharmaceutical LLC, Lote 00112V, Registro Sanitario: INVIMA 2010 M-0010350, Fecha de vencimiento: Marzo de 2014) y el producto B a la formulación de Prueba

(Gabapentin MK® 400 mg cápsulas, de Tecnoquímicas S.A, Lote 1R3815, Registro Sanitario: INVIMA 2004 M-0004000, Fecha de vencimiento: Noviembre de 2013).

### Muestras de sangre y análisis

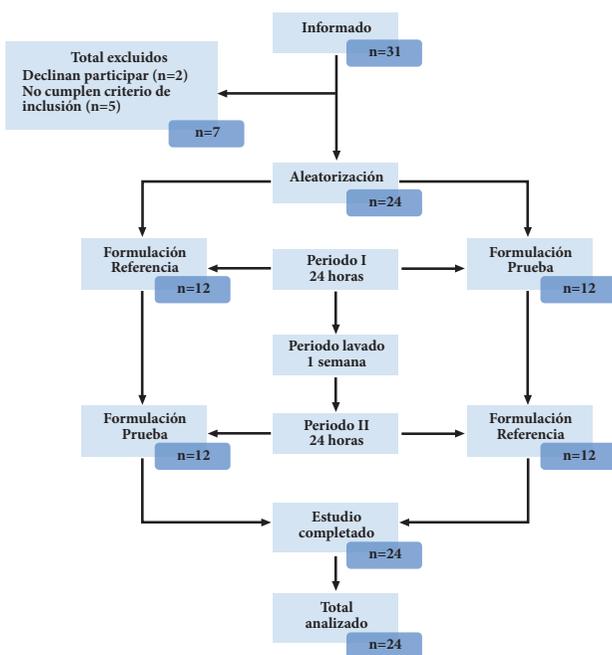
Los voluntarios fueron hospitalizados durante 12 horas, previo ayuno de 12 horas. En cada periodo recibieron 1 cápsula de la formulación de Prueba o de Referencia, según la secuencia, con 240 mL de agua e inmediatamente, se tomó la primera muestra de sangre. Se tomaron 15 muestras de 10 mL de sangre venosa en tubos con heparina sódica en cada periodo con los siguientes intervalos (h): 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 8; 12 y 24. La muestra 15 se obtuvo en condiciones de ayuno de 12 horas.

A las muestras se les extrajo el plasma por centrifugación, se alícuotó en tubos eppendorf de 1,5 mL y se almacenaron a -80 °C ± 5 hasta su análisis.

Las muestras de plasma fueron analizadas usando un método para Gabapentina por cromatografía líquida y detección ultravioleta adaptado de Jalalizadeh, H et, al.<sup>(12)</sup>

Se utilizó el Sistema Cromatográfico HPLC LaChrom Ultra con detector UV y arreglo de diodos para la determinación de Gabapentina a una longitud de onda de detección de 360 nm con una columna Chromolith® Performance RP-18e 100-3.0 mm de Merck; como fase móvil se usó una mezcla de Buffer Acetato de Amonio 30mM a pH 4,2 y Acetonitrilo (46 : 54 v/v), a un flujo de 0,6 mL/min y a una temperatura de 30°C. Las concentraciones de Gabapentina fueron determinadas usando una curva de calibración de 10 puntos, con concentraciones entre 0,1 ug/mL y 8 ug/mL.

**FIGURA 1. Diseño estudio Gabapentina**



### Tolerabilidad

Durante la hospitalización se vigiló la aparición de eventos adversos mediante la información directa de los sujetos, las evaluaciones definidas en el protocolo y la observación del médico del estudio. Todos los eventos fueron registrados y calificados en cuanto a su intensidad (leve, moderados, severos) y su relación con el fármaco del estudio (remoto, poco probable, probable, posible, definida). La atención de cualquier evento adverso y/o posible retiro del estudio se garantizó durante el periodo de hospitalización y la observación ambulatoria en los siguientes 7 días.

### Análisis farmacocinético y estadístico

Los cálculos de los parámetros farmacocinéticos se realizaron sólo en los sujetos que completaron todas las fases del estudio. Los datos de concentración versus tiempo fueron usados para los cálculos primarios con el programa WinNonlin Professional® Versión 5.3. El cálculo de Áreas Bajo la Curva se realizó con el método trapezoidal y la sumatoria de áreas parciales, se calculó la constante de eliminación mediante la estimación de la pendiente de al menos seis datos durante la fase de eliminación en la gráfica semilogarítmica (Ln concentración versus tiempo). Las transformaciones a logaritmo natural fueron realizadas a los parámetros concentración máxima ( $C_{máx}$ ), Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta la última muestra tomada ( $AUC_{0-24}$ ) y hasta el infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ). Las formulaciones fueron consideradas Bioequivalentes si los ratios para los intervalos de confianza 90% (IC90%) se encontraban entre los límites predeterminados (80%-125%).

La normalidad de los datos farmacocinéticos se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk; se evaluó el efecto de secuencia usando el valor promedio cuadrático [individuo (frecuencia)] del análisis de ANOVA como el error, los demás efectos (periodo e individuo) se evaluaron contra el error residual (error promedio cuadrático) del ANOVA.

El análisis estadístico se basó en el comportamiento descriptivo para los promedios de las variables críticas transformadas y no transformadas logarítmicamente. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 Statistical Analysis Software (SPSS, Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS

### Disposición de los sujetos y seguridad del estudio

El estudio enroló a 24 sujetos (18 mujeres) con las siguientes características antropométricas, promedio (SD): Edad, 24,17 (5,001) años; peso, 64,25 (8,98) kg y IMC, 23,4 (2,23) kg/m<sup>2</sup>. No se presentó ningún evento adverso grave, ni se retiraron voluntarios por causa médica o por desistir en su participación. Una paciente presentó cefalea leve durante el segundo periodo que mejoró con medidas no farmacológicas y fue calificado como evento adverso leve con relación probable con el medicamento administrado. Las pruebas de embarazo realizadas antes de cada periodo fueron negativas en todas las voluntarias.

### Propiedades farmacocinéticas

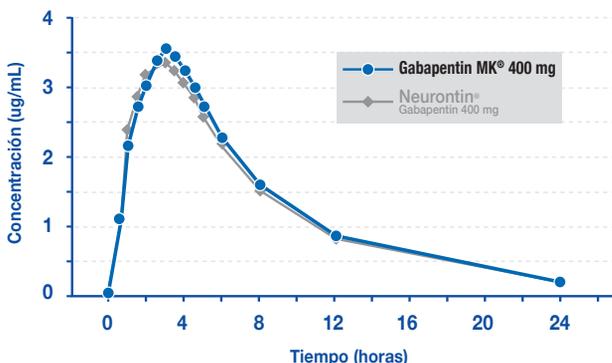
Los promedios de los parámetros farmacocinéticos de los voluntarios que completaron el estudio se presentan en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones de Prueba y de Referencia para ninguno de los parámetros  $AUC_{0-24}$  ( $p=0,447$ ),  $AUC_{0-\infty}$  ( $p=0,514$ ) y  $C_{m\acute{a}x}$  ( $p=0,599$ ). Tampoco se encontraron diferencias por secuencia ni periodo, aunque sí por individuo.

**TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos determinados después de la administración oral de 2 formulaciones de Gabapentina 400 mg cápsulas, 24 voluntarios sanos, bajo condiciones de ayuno. Estudio de Bioequivalencia única dosis, secuencia aleatorizada, abierto, dos vías-cruzado.**

Parámetro	Tratamiento de Prueba Media (SD)	Tratamiento de Referencia Media (SD)
$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	29,5 (6,18)	28,56 (5,05)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	30,66 (6,38)	29,8 (5,18)
$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	3,87 (0,82)	3,79 (0,83)
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	2,81 (0,64)	2,79 (1,02)
$K_e$ (1/h)	0,16 (0,0026)	0,15 (0,0027)
$t_{1/2}$ (h)	4,44 (0,74)	4,53 (0,81)

Para una dosis única de 400 mg de Gabapentina, el  $C_{m\acute{a}x}$  promedio [SD] de los valores de las formulaciones de Prueba y Referencia fueron 3,87 [0,82]  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y 3,79 [0,83]  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente. La extensión de la absorción medida ( $AUC_{0-24}$ ) y proyectada ( $AUC_{0-\infty}$ ) se determinó en 29,5 [6,18] y 30,66 [6,38] en la formulación de Prueba, y 28,56 [5,05] y 29,8 [5,18] en la formulación de Referencia. El  $T_{m\acute{a}x}$  se estimó para las formulaciones de Prueba y Referencia en 2,81 [0,64] y 2,79 [1,02], respectivamente. La vida media calculada fue de 4,44 horas para la formulación de Prueba y 4,54 horas para la formulación de Referencia.

**FIGURA 2. Promedio (SD) de la concentración plasmática – tiempo (0-24 horas) después de la administración de una dosis de 400 mg de Gabapentin MK® (Test) y Neurontin (Referencia) en 24 voluntarios sanos.**



## DISCUSIÓN

### Discusión

En este estudio sobresale la participación de mujeres respecto a hombres (3:1), que obligó a revisar la existencia de variabilidad por género en los parámetros farmacocinéticos y los cálculos estadísticos. No se encontraron diferencias entre estas dos poblaciones, incluso al tener en cuenta que el 80% de las mujeres usaban métodos anticonceptivos hormonales combinados; lo cual sugiere que el sistema de absorción de aminoácidos tipo L es similar en ambos sexos y no es influenciado por medicamentos anticonceptivos, como ya fue estudiado esto último por otros autores.<sup>(13)</sup>

Los resultados del presente estudio muestran una gran similitud entre las dos formulaciones de Gabapentina en los parámetros críticos que definen la Bioequivalencia y concuerda con un estudio previo realizado entre estas dos formulaciones con dosis menores.<sup>(14)</sup>

**TABLA 2. Intervalo de Confianza de 90% (IC 90%) usando datos logarítmicos transformados para los parámetros farmacocinéticos relevantes para 24 voluntarios sanos quienes recibieron una formulación de Gabapentina 400 mg cápsulas, en condiciones de ayuno, en un estudio de Bioequivalencia única dosis, secuencia randomizada, abierto, dos vías-cruzado.**

Parámetro	Porcentaje (%)	IC 90%
$AUC_{0-24}$	1,045	0,975 - 1,114
$AUC_{0-\infty}$	1,04	0,972 - 1,108
$C_{m\acute{a}x}$	1,05	0,96 - 1,141

La Bioequivalencia entre estos dos productos significa que se pueden intercambiar terapéuticamente sin aumento del riesgo para los pacientes y esperando los mismos beneficios, y la sustitución por el medicamento genérico no resultan diferencias importantes en la exposición.<sup>(15)</sup>

## CONCLUSIÓN

Se concluye que la formulación Prueba Gabapentin MK® 400 mg cápsulas de Tecnoquímicas S.A. es Equivalente Farmacéutico, Bioequivalente y por tanto Intercambiable con la formulación Referente “Neurontin®” cápsulas elaborado por Pfizer.

### Conflicto de Intereses

Este trabajo se realizó con el patrocinio de Tecnoquímicas S.A. fabricante del producto de Prueba Gabapentin MK®. Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses con el patrocinador y que sus ingresos corresponden a la labor realizada en las instituciones declaradas en la afiliación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mills JK, Ruslan NE, Lewis TG, Mughal K, Ali I, Ugar A, et al. Retention rate of Gabapentin in children with intractable epilepsies at 1 year. *Seizure*. 21. England: 2011 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd; 2012. p. 28-31.
2. Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011;52(7):1280-91.
3. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med*. 2004;18(1):5-11.
4. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD007938.
5. Teasell RW, Mehta S, Aubut JA, Foulon B, Wolfe DL, Hsieh JT, et al. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(5):816-31.
6. Uchino H, Kanai Y, Kim DK, Wempe MF, Chairoungdua A, Morimoto E, et al. Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition. *Mol Pharmacol*. 2002;61(4):729-37.
7. Berry DJ, Beran RG, Plunkeft MJ, Clarke LA, Hung WT. The absorption of gabapentin following high dose escalation. *Seizure*. 12. England 2003. p. 28-36.
8. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661-9.
9. Radulovic LL, Turck D, von Hodenberg A, Vollmer KO, McNally WP, DeHart PD, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos*. 1995;23(4):441-8.
10. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca<sup>2+</sup> channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28 (2): 75-82.
11. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):108-13.
12. Jalalizadeh H, Souri E, Tehrani MB, Jahangiri A. Validated HPLC method for the determination of gabapentin in human plasma using pre-column derivatization with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007;854(1-2):43-7.
13. Eldon MA, Underwood BA, Randinitis EJ, Sedman AJ. Gabapentin does not interact with a contraceptive regimen of norethindrone acetate and ethinyl estradiol. *Neurology*. 1998;50(4):1146-8.
14. Parra S CF, Restrepo M, Archbold R, Montoya B, Holguín G, Ríos JC-. Biodisponibilidad comparativa entre dos formulaciones de gabapentina cápsulas de 300 mg en voluntarios sanos colombianos. *Colombia Médica*. 2004;35(1):5-11.
15. Maliepaard M, Banishki N, Gispen-de Wied CC, Teerenstra S, Elferink AJ. Interchangeability of generic anti-epileptic drugs: a quantitative analysis of topiramate and gabapentin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(10): 1007-16.



**MEDICAMENTOS  
TOTALMENTE CONFIABLES**

Material de uso exclusivo para la Fuerza de Promoción y Ventas MK, no va dirigido al consumidor.  
Para mayor información línea gratuita **01 8000 52 33 39** o visite nuestra página web  
[www.tecnoquimicas.com](http://www.tecnoquimicas.com)



**Tecnoquímicas**