



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**

Glimepirida
4 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Glimepirida

4 mg



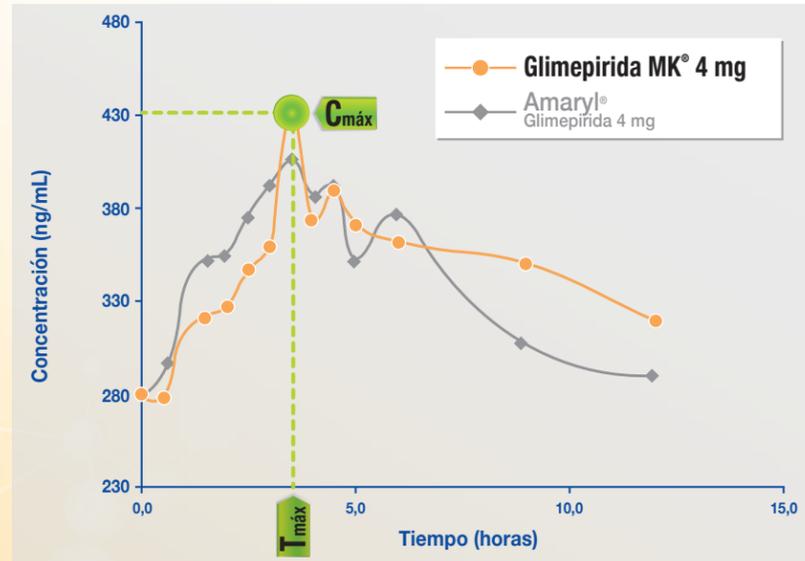
Estudio de Bioequivalencia realizado por el CIDEIM¹

► Certifica que Glimepirida MK[®] es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC _(0-t)	C _{max}	T _{max}
Glimepirida MK [®] 4 mg	3.557,54	434,994	4,03
Amaryl [®] 4 mg	3.455,77	418,178	3,5

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Glimepirida ng/mL en el tiempo

1. 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: Tratamiento Alternativo en el manejo de la diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente).

Presentaciones: Glimepirida MK[®], Caja por 15 comprimidos ranurados de 2 mg
Glimepirida MK[®], Caja por 15 comprimidos de 4 mg



Metabolismo

Glimepirida

2 mg - 4 mg



REFERENCIAS

[1], [2], [3]. Hoechst-Roussel Pharmaceuticals. Prescribing Information. Division of Aventis Pharmaceuticals In Kansas. July 2001. www.aventispharma-us.com. Monograph Amaryl tablets (Glimepiride). 2001.

[4]. WHO. Manual on Marketing Authorization of Pharmaceutical Products. Multisource. Products and Interchangeability. Pag. 74.

[5]. WHO Quality Assurance of Pharmaceuticals. Vol.1. 1997. Pag. 73.

[6]. WHO. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generics) Products: A Manual For Drug Regulatory Authorities. WHO/DMP/RGS/98.5. Pag 10.

[7]. Hohyun, Kim, et al. Determination of Glimepiride in Human Plasma by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. Bull. Korean Chem. Soc. 2004. Vol. 25, No.1.

[8]. Institute of Biomedical Sciences – USP. The Determination of Glimepiride in Human Plasma by LC-MS/MS using Glibenclamide as the Internal Standard. SOP No. 05/01. Brazil.

[9]. FDA. Guidance for the Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2001.

Estudio comparativo, cruzado, doble ciego, aleatorizado para la evaluación de Bioequivalencia entre dos formulaciones de comprimidos de glimepirida

Milena Pérez G.¹, William Cárdenas.², Gloria Ramírez C.³, Mauricio Pérez F.⁴, Piedad Restrepo V*.⁵

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM)

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio comparativo de biodisponibilidad con el fin de evaluar la Bioequivalencia entre dos formulaciones de Glimepirida. Este fue un estudio aleatorizado, cruzado, con enmascaramiento doble de dosis única en 14 voluntarios sanos de sexo masculino entre 18 y 29 años de edad. El estudio se realizó en dos periodos. Cada periodo de tratamiento consistió de una dosis única de 8 mg de Glimepirida, con un tiempo de lavado de 8 días entre el primer y segundo periodo. Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de Glimepirida mediante HPLC/UV con el método de adición de estándar de Glimepirida y glibenclamide como estándar interno. El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de concentración plasmáticos después de la administración de dos formulaciones de Glimepirida: comprimidos de 4 mg de Amaryl® y comprimidos de 4 mg de MK®. Finalmente, el estudio permitió la demostración de Bioequivalencia entre los productos.

Palabras clave: Glimepirida, biodisponibilidad, Bioequivalencia.

AUTORES:

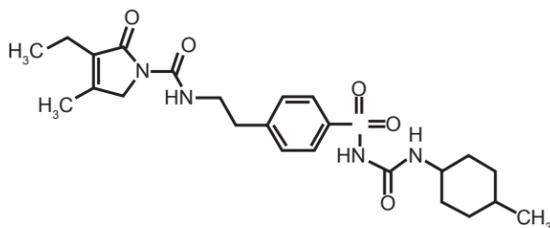
1. Director del Laboratorio Biofarmacéutico. CIDEIM.
2. Coordinador de CRO. CIDEIM.
3. Investigador Asistente. CIDEIM.
4. Estadístico. Unidad de Estudios de Biometría. CIDEIM.
5. Coordinador de la Unidad de Estudios Biofarmacéuticos. CIDEIM, correo electrónico: piedadrestrepo11@une.net.co.

PATROCINADOR:

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

INTRODUCCIÓN

El principio activo Glimpirida es un medicamento hipoglucemiante de la clase de las sulfonilureas. La Glimpirida es un polvo blanco a blanco amarillento, cristalino, inodoro a prácticamente inodoro. Químicamente, la Glimpirida se define como 1-[[p-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolina-1-carboxamido) etil] fenil]sulfonil]-3-(trans-4-metilciclohexil) urea. Es prácticamente insoluble en agua, tiene un peso molecular de 490,62 g/mol. Su fórmula molecular es C₂₄H₃₄N₄O₅S. La fórmula estructural es^[1]:



Después de la administración oral, la Glimpirida se absorbe completamente (100%) a través del tracto GI. Los estudios con dosis orales únicas en pacientes normales y con dosis múltiples en pacientes con Diabetes mellitus han mostrado una absorción significativa de Glimpirida en un lapso de 1 hora después de la administración y concentraciones máximas del medicamento ($C_{\text{máx}}$) de 2 a 3 horas. Cuando se administró Glimpirida con comidas, el $T_{\text{máx}}$ (tiempo para alcanzar $C_{\text{máx}}$) promedio se incrementó ligeramente (12%) y la $C_{\text{máx}}$ promedio y AUC (área bajo la curva) disminuyeron ligeramente (8% y 9%, respectivamente). Después de la dosificación intravenosa (IV) en pacientes normales, el volumen de distribución (Vd) fue 8,8 L (113 mL/kg), y la depuración total del cuerpo (CL) fue 47,8 mL/min. La unión a proteínas fue mayor al 99,5%^[2].

Después de la administración oral de 8 mg de Glimpirida, la concentración sérica máxima es de 557±152 ng/mL. La concentración sérica máxima obtenida es proporcional a la dosis administrada y el tiempo para alcanzar la concentración máxima fue de 2,4 ± 0,8 h^[3].

Los estudios para establecer la Bioequivalencia (BE) se llevan a cabo para identificar diferencias estadísticamente significativas durante el comportamiento *in vivo* de los productos farmacéuticos equivalentes, que tengan la misma cantidad de principio activo, que tengan la misma forma de dosificación y cumplan con los requerimientos de las farmacopeas aceptadas oficialmente para las pruebas de verificación de calidad a los productos terminados^[4].

Para muchos productos, la comparación se basa en la evaluación de parámetros indicativos de biodisponibilidad, como el área bajo la curva elaborada con los cambios de concentración en un líquido biológico, detectados durante

un periodo de tiempo, y la concentración máxima obtenida para cada producto. Los estudios se aplican a medicamentos que se administren mediante rutas no parenterales donde el innovador o producto con el cual se llevaron a cabo las investigaciones de efectividad y seguridad del medicamento, se denomina "Referencia" (R), y el nuevo producto a comercializarse se denomina el producto de prueba o "Prueba"^[5].

La demostración de Bioequivalencia entre productos, por medio de un diseño de investigación idóneo permite que la autoridad sanitaria admita la declaración de sustitución e intercambiabilidad entre ellos, durante la dispensación o el uso terapéutico^[6].

El objetivo de este estudio fue evaluar la biodisponibilidad relativa de dos formulaciones de comprimidos que contienen 4 mg de Glimpirida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Voluntarios

El estudio se realizó en catorce voluntarios de sexo masculino entre 18 y 29 años de edad (peso entre 50 a 84 kg). El Comité para la Investigación Ética en el que participen humanos en CIDEIM revisó y aprobó el protocolo de estudio y el procedimiento de Consentimiento Informado (obtenido después de la explicación del estudio y las posibles consecuencias para los sujetos participantes), los cuales cumplieron con los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud y las normas Colombianas.

Instrumentación y cromatografía

La cromatografía se realizó con un cromatógrafo líquido de alta eficiencia LaChrom Elite (Merck-Hitachi) y un detector UV con arreglo de diodos, Chromolith® Performance RP-18e 100-4,6 mm, 2µm, Merck, estación de datos con software EZChrom Elite 3.1.3 Merck. Entre otros equipos usados se encuentran: balanza analítica Ohaus Adventurer, agitador Vortex Fisher Scientific, agitador magnético multiestación IKA, baño ultrasónico Fisher Scientific, baño maría DIES, sistema de vacío Labconco, bomba de vacío Precision, Productor de agua Ultra Pura Simplicity Millipore, centrifuga IEC Centra-7R, congelador -70°C Revco, pH-metro WTW Inolab pH 740.

Químicos

La Glimpirida se obtuvo de Synfine Research. La glibenclamida usada como estándar interno se obtuvo de Chemo. El acetonitrilo Fisher Scientific y el agua fueron grado HPLC. El ácido acético glacial Panreac, el metanol Panreac, el etanol Licorera del Valle, el diclorometano EM Science y el dietiléter Merck fueron grado analítico.

administración para ambos comprimidos de dosis única no fueron significativamente diferentes y mantuvieron el IC de 95% entre 80 a 125%. Se encontró que ambos productos eran Bioequivalentes con base en los valores de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\infty}$.

Los hallazgos de este estudio de dosis única sugieren que los comprimidos de Glimpirida del producto de Prueba deben proporcionar concentraciones plasmáticas terapéuticas similares a aquellas observadas con el producto de Referencia. Ambos productos se absorbieron rápida y consistentemente y se pueden utilizar indistintamente para disminuir la glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependientes (Tipo II).

CONCLUSIÓN

El diseño de este estudio y la aplicación de los protocolos escogidos permitieron la demostración de Bioequivalencia entre los productos comprimidos de 4 mg de "Glucomet/-Glimpirida MK® de laboratorios Tecnoquímicas y comprimidos de 4 mg de "Amaryl" de Laboratorios Aventis.

AGRADECIMIENTOS

Los autores no han identificado ningún conflicto de intereses. Agradecemos al Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología (COLCIENCIAS) por el apoyo financiero del proyecto y la compañía Tecnoquímicas S.A. por el apoyo financiero al estudio de Bioequivalencia y por proporcionar el estándar de glibenclamida.

Los autores agradecen al Dr. Omar Velásquez de ECOQUÍMICA por el consejo científico y soporte técnico en la validación del método analítico para la determinación de Glimpirida en plasma humano mediante HPLC/UV.

$C_{\text{máx}}$ de 435,0 ng/mL después de la administración de una dosis de 8 mg del producto Prueba en 4,0 h. Igualmente, el producto Referencia produjo valores de $C_{\text{máx}}$ (418,2 ng/mL) en 3,5 h después de la administración. El promedio geométrico de los valores de AUC_{0-4} y $AUC_{0-\infty}$ fueron similares (Tabla 2). El promedio geométrico de semivida terminal para los sujetos que recibieron el producto de Prueba y el producto de Referencia fue de 22,77 h y 14,98 respectivamente (Tabla 3). El IC 95% en escala logarítmica para los valores de las relaciones del $C_{\text{máx}}$ y AUC promedio estuvieron dentro del intervalo de Bioequivalencia 80 a 125% (Tabla 4).

TABLA 3. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de los comprimidos de Glimепirida después de una administración única p.o. de 8 mg a 14 voluntarios sanos.

Parámetro Cinético	Referencia			Prueba		
	Promedio	DE	%CV	Promedio	DE	%CV
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL*h)	10710,1	1809,9	16,9	11723,7	2161,6	18,44
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	418,2	35,8	8,88	435,0	97,2	22,4
$T_{\text{máx}}$ (h)	3,5	1,1	30,69	4,0	1,0	24,0
Ke (h^{-1})	0,0463			0,0304		
$T_{1/2}$ (h)	14,98			22,77		

TABLA 4. Intervalos de confianza para la relación T/R. Escala logarítmica para $C_{\text{máx}}$ y AUC.

Parámetros	Relación de promedios	IC de 95% para la relación
Relación T/R $C_{\text{máx}}$	1,004	0,950 – 1,065
Relación T/R $T_{\text{máx}}$	1,225	0,583 – 2,000
Relación T/R AUC_{0-4}	1,003	0,960 – 1,034

La comparación de biodisponibilidad del producto “Prueba” (T, código A para este estudio) y el producto “Referencia” (R, código B para este estudio), se realizó con base en los valores de los datos primarios de la concentración de Glimепirida en el tiempo, y en los datos secundarios para la farmacocinética del área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas entre tiempo cero e ∞ . No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos productos (T y R) para las variables transformadas por relación AUC (IC 95% = 0,960 - 1,034), $C_{\text{máx}}$ (IC 95% = 0,950 - 1,065) (Tabla 4). La comparación de los valores de los parámetros farmacocinéticos (datos secundarios), calculados con base en los datos experimentales para AUC y concentración, aplicando el modelo no compartimental, y la relación entre los valores obtenidos para ambos productos, demuestran Bioequivalencia entre los dos productos.

DISCUSIÓN

La normalidad de las dos variables se confirmó utilizando la prueba Shapiro-Wilk. Los análisis que utilizan la prueba de Student (doble) confirmaron que no había diferencias entre las concentraciones plasmáticas promedio de los productos T y R ($p=0,770$).

Las diferencias en la semivida ($t_{1/2}$) y la constante de velocidad de eliminación (ke) de la Glimепirida en plasma fueron características para cada producto, en dichos parámetros se observó que el producto T tuvo una semivida más prolongada que el producto R.

Se encontró que los análisis de los parámetros farmacocinéticos de ANOVA son estadísticamente diferentes donde se sugirió un efecto de periodo para $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\infty}$ y se sugirió un efecto de secuencia para $C_{\text{máx}}$ (Tabla 5).

Los análisis estadísticos no revelaron diferencias significativas entre los valores promedio de $C_{\text{máx}}$ y AUC, respectivamente, para los productos T y R, con un nivel de confianza del 95%. Estos resultados demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos T y R en términos de la cantidad de Glimепirida en sangre y la máxima concentración plasmática alcanzada durante el periodo de doce horas inmediatamente posterior a la administración oral de una dosis de 8 mg a sujetos sanos.

En este estudio comparativo de los productos T y R, hemos demostrado que las relaciones entre 1.) El área bajo la curva de concentración de Glimепirida en el tiempo, y 2.) la concentración máxima de Glimепirida obtenida con cada producto, estuvieron dentro de los límites de aceptación de Bioequivalencia descritos en la literatura y en los documentos guía industriales de referencia; este es el caso tanto para los resultados experimentales crudos como para los datos transformados logarítmicamente. De acuerdo con la determinación analítica de las concentraciones plasmáticas del principio activo Glimепirida en los 14 voluntarios, los resultados comparativos de los análisis farmacocinético y estadístico cumplen con los límites de aceptación para la determinación de Bioequivalencia entre los medicamentos como en las directrices y regulaciones referenciadas, permitiéndonos concluir Bioequivalencia entre los productos de prueba (T) y referencia (R) con respecto al AUC y $C_{\text{máx}}$ excepto por el $T_{\text{máx}}$. Ambos productos, con dosis única (8 mg del producto de Prueba y del producto de referencia) proporcionaron valores promedio de $C_{\text{máx}}$ similares que oscilaron 4% entre ellos. Aunque tomó un poco más de tiempo alcanzar la concentración máxima promedio con los comprimidos del producto de Prueba (4 h) que lo que tomó con el producto de Referencia (3,5 h), este hecho no se considera relevante clínicamente. De mayor importancia es el hecho de que los valores de $AUC_{0-\infty}$ después de la

Diseño experimental

El estudio de Bioequivalencia se basó en la biodisponibilidad comparativa de dosis únicas de 8 mg de Glimепirida en comprimidos administrados por vía oral, en un diseño aleatorio cruzado de dos vías para el producto Prueba “Glucomet”/Glimепirida de Tecnoquímicas S.A., comprimidos de 4 mg, frente al estándar de Referencia “Amaryl”-/Glimепirida de Aventis, comprimidos de 4 mg; las dos formulaciones de medicamento se dispensaron con enmascaramiento (con respecto tanto a los investigadores y los sujetos voluntarios). Los productos se administraron por asignación aleatoria a catorce voluntarios sanos de sexo masculino entre 18 a 29 años de edad (peso 50 a 84 kg).

El estudio se realizó de acuerdo con un diseño experimental convencional cruzado, sin réplica, de dos formulaciones, en dos periodos y dos secuencias, y con asignación aleatoria de cada tratamiento a los sujetos, con el fin de determinar los valores promedio del Producto de Referencia y el Producto de Prueba (en escalas aritmética y logarítmica), y para establecer las diferencias y relaciones entre estos valores promedio para ambos productos. Los cálculos se basaron en los datos generados para el analito Glimепirida en relación con: el área bajo la curva de concentración en el tiempo (AUC) entre cero y t , y cero e infinito; concentración máxima alcanzada ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo para la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$).

Los productos se codificaron mediante la Unidad de Biometría CIDEIM como B (Amaryl® comprimidos de 4 mg de Aventis) y A (Glucomet/Glimепirida MK® comprimidos de 4 mg de Tecnoquímicas), para asegurar que los participantes en el ensayo (tanto investigadores como sujetos) permanecían con enmascaramiento en cuanto a cuál producto se administraba durante qué periodo a qué sujeto. Las secuencias de administración se seleccionaron aleatoriamente y la identidad de los voluntarios se protegió mediante un código numérico en lugar de un nombre en todos los documentos necesarios.

EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA

Se evaluó previamente el cumplimiento de las propiedades fisicoquímicas esperadas de las muestras de los productos administrados a los voluntarios. Los resultados para ambas muestras confirmaron su conformidad con respecto a: características organolépticas, dimensiones, peso promedio, dureza, friabilidad, identificación y concentración del principio activo, prueba de disolución y uniformidad de contenido. Los resultados de las pruebas de evaluación verificaron el cumplimiento de las especificaciones del fabricante para ambos productos y por consiguiente la Equivalencia entre ellos.

PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS

El día del estudio a las 7:00 a.m. se aplicó un catéter heparinizado a la vena del brazo de cada sujeto, luego, se extrajeron 15 mL de sangre y se etiquetaron como “muestra cero”; posteriormente, cada sujeto recibió una dosis correspondiente a 8 mg de cada producto de acuerdo con el orden aleatorio asignado, con 240 mL de solución de dextrosa al 20%, y empezando en ese momento, se extrajeron 13 muestras más de sangre (15 mL cada una) a las 0,5; 1; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 6,0; 9,0; y 12 horas. Cada muestra de sangre obtenida se etiquetó antes de ser enviada al laboratorio clínico para la separación de plasma y antes del análisis fisicoquímico. El segundo periodo del ensayo se separó del primero por 8 días con el fin de asegurar una eliminación suficiente del producto ya administrado.

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

La técnica analítica aplicada para la determinación del contenido de Glimепirida en las muestras de plasma se desarrolló con base en los métodos referenciados en la bibliografía^{7,8,9}. La técnica aplicada fue cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). El equipo utilizado fue un cromatógrafo líquido LaChrom Elite® con un detector de arreglo de diodos. El analito se evaluó de acuerdo con el procedimiento estandarizado y validado, con radiación ultravioleta a 231 nm, extracción líquida con una mezcla de diclorometano:dietiléter (30:70v/v) y una columna Chromolith® C18 100 x 4,6 mm con 2 μm de tamaño de partícula; la glibenclamida se utilizó como estándar interno y la fase móvil estuvo constituida por una mezcla de solventes acetonitrilo-agua (45:55v/v) ajustada a pH 3,3 \pm 0,1 con ácido acético glacial; el tiempo de corrida fue de 7 minutos.

Validación del método de ensayo

Linealidad

A las muestras de plasma se les adicionó estándar de Glimепirida 0,25 $\mu\text{g/mL}$ por triplicado en 20 concentraciones que oscilaron entre 0,001 a 1,0 $\mu\text{g/mL}$. Las muestras fueron evaluadas mediante el método descrito anteriormente. Las curvas de calibración estándar se construyeron utilizando las relaciones de área de pico del analito/estándar interno frente a las concentraciones de los analitos. Se realizó el análisis de regresión lineal de mínimos cuadrados para evaluar la linealidad así como para generar la ecuación de calibración estándar: $y = mx + b$, donde y es la relación de área de pico, x es la concentración, m es la pendiente y b el intercepto de la línea de regresión. Los resultados del modelo lineal describen la relación entre la relación de área y la concentración de Glimепirida.

La ecuación del modelo ajustado es:

$$\text{Relación área} = 0,547073 + 0,0023113 \times \text{Concentración}$$

Precisión y exactitud

La precisión y exactitud de este método se evaluó utilizando 20 concentraciones del analito en plasma que oscilaron de 0,001 a 1,0 µg/mL con adición de estándar de Glimpirida 0,25 µg/mL. Para el ensayo de precisión intradías, se evaluaron 6 réplicas de concentración 0,25 µg/mL de Glimpirida todas en un mismo día. El ensayo de precisión inter-días se determinó analizando las muestras en dos días diferentes. Se evaluaron tres réplicas por día. Se obtuvo un coeficiente de variación promedio de 7,09% correspondiente a seis datos de relación de área de Glimpirida, lo que indica que el instrumento es preciso bajo las condiciones del análisis establecido. Además, La variabilidad de las áreas del estándar interno glibenclamida se determinó en seis datos obteniéndose un coeficiente de variación de 1,05%. Se obtuvo un coeficiente de variación de 10,57% que corresponde a 20 concentraciones de Glimpirida lo que indica reproducibilidad bajo las condiciones establecidas.

Recuperación

Las muestras de plasma adicionadas se prepararon por triplicado en concentraciones de 0,1, 0,5 y 1,0 µg/mL y se ensayaron como se describió anteriormente. La recuperación (eficacia de la extracción) se calculó comparando el área de pico de la muestra extraída con la de la solución estándar sin extraer de la misma concentración. Se obtuvo un porcentaje de recuperación promedio de 99,02%.

Especificidad

Se investigó la interferencia cromatográfica de los componentes plasmáticos endógenos utilizando seis muestras blanco de plasma de diferentes donantes. No se encontraron picos que interfirieran de manera significativa con la respuesta de la Glimpirida y la glibenclamida.

Sensibilidad

El límite de cuantificación (LOQ) y el límite de detección (LOD) se determinaron experimentalmente a partir de la ecuación de la curva en la linealidad del método por medio de una extrapolación de la respuesta a la concentración cero. Se tomaron como "y" las respuestas promedio y como "x" las concentraciones. El límite de detección fue de 144,09 ng/mL para la Glimpirida y el límite de cuantificación fue de 202,52 ng/mL.

Estabilidad de los analitos

La estabilidad química de los analitos en el plasma humano se evaluó bajo condiciones específicas para intervalos de tiempo dados. Las muestras de Glimpirida y glibenclamida en plasma no se deben someter a ciclos de congelación descongelación, deben descongelarse a temperatura ambiente y analizarse en el menor tiempo posible y se deben mantener refrigerados antes de llevarlos al automuestreador.

Las soluciones madre de Glimpirida y glibenclamida experimentan cambios en su respuesta cuando se conservan a temperatura ambiente por 24 horas, razón por la cual las soluciones se deben preparar a diario. La solución madre de Glimpirida no sufre cambios cuando se almacena a 4°C por una semana.

PARÁMETROS CINÉTICOS

La máxima concentración plasmática ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo para concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) se obtuvieron a partir de la curva de concentración en plasma-tiempo de Glimpirida. El área bajo la curva de concentración plasmática AUC_{0-t} se calculó mediante la regla trapezoidal y $AUC_{0-\infty}$ se calculó mediante la última concentración estimada y la pendiente de la fase de eliminación.

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

Para todas las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos, se calcularon las estadísticas de resumen (como el promedio, DE, %CV, mediana, mínimo y máximo).

Los parámetros farmacocinéticos utilizados para evaluar la Bioequivalencia fueron AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$ para la cantidad de absorción y $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ para la tasa de absorción. La evaluación estadística de AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y $C_{\text{máx}}$ se realizó sobre los valores transformados logarítmicamente de los parámetros utilizando un análisis de varianza de dos vías (ANOVA) teniendo en cuenta las fuentes de variación que puedan tener razonablemente un efecto en la respuesta (como el periodo, secuencia, sujeto dentro de la secuencia, tratamiento) y se calcularon los intervalos de confianza paramétricos del 95% para la relación Prueba/Ref para AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{\text{máx}}$ y $C_{\text{máx}}$ utilizando el término de error residual de ANOVA.

Con el fin de establecer la Bioequivalencia entre los productos investigados, los intervalos de confianza del 90% calculados deben encontrarse dentro del rango de aceptación de 0,80 a 1,25 para AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y $C_{\text{máx}}$.

RESULTADOS

Las concentraciones plasmáticas promedio de Glimpirida después de la administración del producto de Prueba y el producto de Referencia, se muestran en la Tabla 1. Los parámetros farmacocinéticos para cada uno de los dos productos en los 14 voluntarios se indican en la Tabla 2. Como se muestra, se observó un promedio geométrico de

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas promedio de Glimpirida después de la administración del producto de Prueba y el producto de Referencia.

Tiempo (h)	Medicamento de Referencia (ng/ml)					Medicamento de Prueba (ng/ml)				
	Promedio	SD	%CV	Mínimo	Máximo	Promedio	DE	%CV	Mínimo	Máximo
0,0	220,06	43,19	19,63	166,970	302,820	229,23	56,54	24,66	159,620	328,620
0,5	244,59	74,4	30,42	168,440	356,980	226,74	52,82	23,3	155,800	313,320
1,0	260,02	73,58	28,3	175,510	375,270	261,28	59,19	22,65	172,510	335,870
1,5	299,91	71,75	23,92	178,900	404,970	269,72	57,72	21,4	172,090	366,490
2,0	300,69	63,73	21,2	189,120	408,340	275,41	72,65	26,38	186,190	393,020
2,5	324,15	62,47	19,27	229,380	434,870	295,34	100,7	34,1	190,020	539,210
3,0	341,18	67,28	19,72	207,190	425,070	307,65	74,13	24,1	193,770	414,640
3,5	355,16	72,06	20,29	223,200	459,380	380,11	113,4	29,83	203,770	647,160
4,0	333,77	57,46	17,22	222,450	414,610	322,22	46,15	14,32	261,180	397,710
4,5	339,55	69,1	20,35	226,990	505,060	337,88	76,34	22,6	220,430	489,460
5,0	298,46	61,08	20,47	199,030	415,290	319,95	75,9	23,72	210,940	483,670
6,0	324,43	35,28	10,88	251,330	382,830	310,38	52,86	17,03	231,700	385,440
9,0	256,85	42,51	16,55	185,440	322,620	299,45	65,2	21,77	192,210	423,260
12,0	238,67	49,54	20,76	174,010	310,070	268,67	54,2	20,17	166,110	358,840

TABLA 2. Parámetros farmacocinéticos de comprimidos de Glimpirida después de una administración única p.o. de 8 mg a 14 voluntarios sanos.

Sujeto	Secuencia	Producto de Prueba			Producto de Referencia		
		$T_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$T_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)
1	R-T	5,0	483,67	13590,02	4,0	414,61	9247,69
2	R-T	2,5	539,21	14569,14	3,0	396,20	8805,13
3	R-T	4,5	489,46	13993,45	3,0	425,07	8587,96
4	R-T	3,5	544,81	10868,94	6,0	371,66	8313,00
5	R-T	3,5	647,16	12855,23	3,5	450,99	9077,22
6	T-R	3,5	365,32	9173,93	3,5	459,38	12570,60
7	T-R	4,0	328,78	7760,10	2,0	408,34	11969,74
8	R-T	2,5	451,13	12708,83	2,5	374,96	9078,19
9	R-T	4,5	416,72	15149,47	4,5	505,06	12848,06
10	T-R	4,5	410,90	10757,87	3,0	395,76	12048,42
11	T-R	4,0	326,44	9809,90	2,5	400,26	13209,96
12	T-R	5,0	306,95	10267,16	5,0	415,29	11511,90
13	R-T	3,5	393,92	11434,59	3,0	398,51	10299,03
14	T-R	6,0	385,44	11192,98	3,5	438,41	12373,93
PROMEDIO		4,0	435,0	11723,7	3,5	418,2	10710,1
DE		1,0	97,2	2161,6	1,1	35,8	1809,9
%CV		24,04	22,35	18,44	30,69	8,55	16,90
Mínimo		2,50	306,95	7760,10	2,00	371,66	8313,00
Máximo		6,00	647,16	15149,47	6,00	505,06	13209,96