



Glibenclamida

5 mg



Estudio de
Bioequivalencia



Tecniquímicas



TOTALMENTE CONFIABLE

Glibenclamida

5 mg



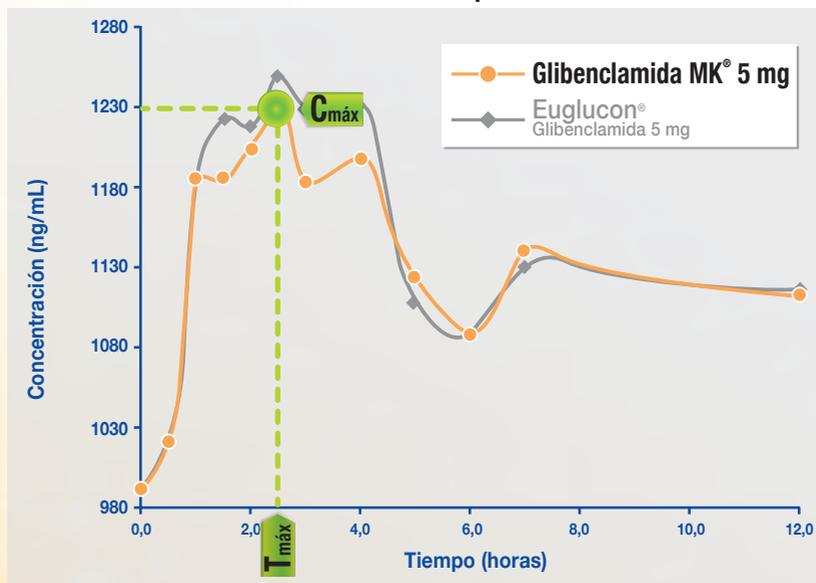
Estudio de Bioequivalencia realizado por el CIDEIM*

► Certifica que Glibenclamida MK® 5 mg es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC _(0-t)	C _{max}	T _{max}
Glibenclamida MK® 5 mg	13640,56	1220,9	2,46
Euglucon® 5 mg	13724,17	1227,2	2,52

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Glibenclamida ng/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:

Terapia de segunda línea cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial (monoterapia), no resultan en el control adecuado de la hiperglicemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Presentación:

Glibenclamida MK®, caja x 30 tabletas de 5 mg

Estudio comparativo, cruzado, al azar para la determinación de Bioequivalencia entre dos formulaciones de Glibenclamida en Tabletas

RESUMEN

Se realizó un estudio comparativo para determinar la Bioequivalencia entre dos formulaciones de Glibenclamida. Inicialmente se evaluó la Equivalencia Farmacéutica y posteriormente se llevó a cabo un estudio aleatorizado, cruzado, de dosis única en 23 voluntarios sanos con edades entre 18-29, años con el fin de evaluar los parámetros farmacocinéticos Área Bajo la Curva (AUC), Concentración Máxima ($C_{máx}$) y Tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{máx}$). El estudio se realizó en dos períodos; en cada período de tratamiento se administró una dosis de 20 mg de Glibenclamida, con un período de lavado de 8 días entre el primero y segundo tratamiento. Las concentraciones plasmáticas se evaluaron por HPLC/UV con el método de adición de estándar. Luego del análisis estadístico con intervalos de confianza del 90% se concluyó que no existen diferencias significativas en los niveles de las concentraciones plasmáticas después de la administración oral de dos formulaciones de Glibenclamida Euglucón® 5 mg tabletas y Glibenclamida MK® 5 mg tabletas, lo que demostró la Bioequivalencia entre los productos.

PALABRAS CLAVE: Glibenclamida, Tabletas, Bioequivalencia.

SUMMARY

This was a comparative study to determinate the bioequivalence between two glibenclamide formulations. First was evaluated the pharmaceutical equivalence and then was realize a randomized crossover single-dose study on 23 male healthy volunteers aged between 18 and 29 years, to evaluate the pharmacokinetic parameters Area Under the Curve (AUC), Maximum concentration ($C_{máx}$) and time to maximum concentration ($T_{máx}$). The study was performed in two periods. Each treatment period consisted of a single-dose of 20 mg glibenclamide with a wash-out time of 8 days between the first and second period. Plasma concentrations of glibenclamide were evaluated by HPLC/UV with method of addition of standard. After statistical analysis with 90% confidence intervals was found no statistically significant differences in the plasma concentration levels after administration of the two formulations of glibenclamide: Euglucón® 5 mg tablets and Glibenclamida MK® 5 mg tablets. So, the design of the study enabled the demonstration of bioequivalence between the products.

Key words: Glibenclamide, Tablets, Bioequivalence.

Milena Pérez G¹
Yair Urrutia Ch²
Gloria Ramírez C³
Mauricio Pérez F⁴

¹ Q.F. Coordinador Unidad de Estudios
Biofarmacéuticos. CIDEIM

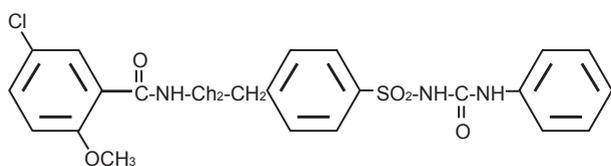
² MD. Coordinador Clínico
Unidad de Estudios Biofarmacéuticos
CIDEIM

³ Q.F. Asistente de Investigación
CIDEIM

⁴ Estadístico. Unidad de Epidemiología y
Bioestadística. CIDEIM

INTRODUCCIÓN

La Glibenclamida, también identificada con el nombre genérico de Gliburyde, por la United States Adopted Names (USAN), es un potente agente hipoglucemiante, con clasificación química de sulfonilúreas, indicado para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, o no dependiente de insulina. Físicamente corresponde a un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol y en metil alcohol, y moderadamente soluble en diclorometano¹. Su denominación química corresponde a: 1-{4-[2-(5-chloro-2-methoxybenzamido)ethyl]benzenesulphonyl}-3-cyclohexylurea, con fórmula empírica C₂₃H₂₈ClN₃O₅S y peso molecular 494,0². Su fórmula estructural es la siguiente:



La Glibenclamida reduce la glucosa sanguínea de forma aguda, por la estimulación de la liberación de insulina desde las células beta del páncreas mediante la interacción con sus receptores e inhibición consecuente de los canales de potasio sensibles al ATP (K_{ATP}), ubicados en estas células. Esta inhibición causa la despolarización de la membrana celular, abre los canales de calcio dependientes de voltaje, permitiendo el ingreso de calcio al interior celular, lo cual estimula la liberación de insulina. En la administración crónica a pacientes con diabetes tipo 2, el efecto de la disminución de la glucosa sanguínea persiste después de un declive de la respuesta secretoria de la insulina al fármaco. Los efectos extrapancreáticos pueden estar involucrados en el mecanismo de acción de los fármacos hipoglucemiantes del grupo de las sulfonilureas. Sumado al efecto hipoglucemiante, la Glibenclamida puede aumentar la diuresis de manera moderada por el incremento de la depuración de agua libre renal.

Como precaución general durante el tratamiento crónico con este medicamento y otros hipoglucemiantes orales, se recomienda tener en cuenta los resultados del estudio conducido por la University Group Diabetes Programme (UGDP), con diseño prospectivo a largo plazo (5 – 8 años), que evaluó la efectividad de la tolbutamida (del grupo de las sulfonilureas) para la disminución o retardo de las complicaciones cardiovasculares en pacientes no insulino dependientes. Para el caso de la tolbutamida, la administración crónica se asoció con incremento en la mortalidad cardiovascular (en: Diabetes, 19 (Suppl. 2):747–830, 1970)^{3,4, 5, 6, 7}.

La Glibenclamida es rápida y casi completamente absorbida (aproximadamente 85%) desde el tracto gastrointestinal una hora después de la administración oral. Los alimentos no parecen afectar la velocidad y

la extensión de la absorción; las concentraciones plasmáticas máximas usualmente ocurren entre 2-4 horas y se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (99%). La absorción puede verse retardada en pacientes hiperglucémicos y puede diferir dependiendo del tamaño de la partícula del producto administrado.

La cinética de la disminución de la Glibenclamida en el plasma de voluntarios sanos es bifásica, y su vida media terminal puede llegar a 10 horas. En estos sujetos la duración del efecto hipoglucémico es proporcional a la dosis administrada y al área bajo la curva de concentración - tiempo obtenida. Aproximadamente el 50% de la dosis es excretada en la orina y el 50% restante por vía biliar en las heces. En general se acepta que la vida media de eliminación desde el suero puede ser dividida en dos fases, una fase rápida (2,1 ± 0,7 horas) y una fase lenta (10 ± 2 horas).

El volumen de distribución de la Glibenclamida en el estado estacionario es de 0,125 L/kg. La Glibenclamida es metabolizada casi completamente en el hígado por la hidroxilación del grupo ciclohexil, y el principal metabolito (4-trans-hidroxi derivado) es débilmente activo. Otro metabolito identificado en el 3cishidroxi derivado, que tampoco contribuye significativamente al efecto hipoglucemiante.

La demostración de bioequivalencia entre productos⁸, previa a la declaración de su equivalencia farmacéutica, se basa en estudios comparativos realizados por aplicación de diferentes métodos *in vitro* o *in vivo*, en los que se considera "Referencia" (R) al producto innovador con el cual se llevaron a cabo las investigaciones de eficacia y seguridad para el fármaco y producto de ensayo o "Test" (T), aquel que pretende la intercambiabilidad, o producto multiorigen. En los estudios de Bioequivalencia, con base en la demostración de Biodisponibilidad *in vivo* (sujetos humanos), el perfil de exposición sistémica es determinado durante ensayos clínicos en voluntarios sanos, para documentar la calidad del producto y concluir sobre el desempeño *in vivo*, en términos de Biodisponibilidad/bioequivalencia, como evidencia de seguridad y eficacia⁹. Los resultados son expresados en términos de velocidad y medida de absorción hasta la circulación sistémica del ingrediente activo y/o su metabolito o metabolitos activos. Los diseños experimentales aplicados son cruzados, en dos periodos con asignación aleatoria del producto y periodo.

El presente documento describe los resultados del Estudio de Bioequivalencia entre los productos comercialmente disponibles en Colombia identificados como: "Glibenclamida MK[®]" 5 mg tabletas del laboratorio Tecnoquímicas S.A[®], producto de prueba o "Test" (T), versus "Euglucón[®]" 5 mg tabletas del Laboratorio Roche como producto de Referencia (R).

MATERIALES Y MÉTODOS

Voluntarios

El estudio de farmacocinético se llevó a cabo en 23 sujetos voluntarios sanos de género masculino, con edades entre 18-29 años e Índice de Masa Corporal entre 19-27 kg/m², con exámenes médicos y de laboratorio clínico normales, quienes aceptaron su participación en el estudio a través de un consentimiento escrito. El Comité de Ética de CIDEIM revisó y aprobó el protocolo del estudio y el consentimiento informado a ser firmado por los voluntarios, en lo correspondiente al cumplimiento de los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud y de las Normas Colombianas.

Reactivos

El estándar de Glibenclamida fue suministrado por Tecnoquímicas S.A. Se empleó Acetonitrilo (Fisher Scientific) y agua grado HPLC. El ácido acético glacial (Panreac), metanol (Panreac), y sulfato de cobre (Merck), fueron grado analítico.

Instrumentación y Cromatografía

El estudio fue realizado con un equipo de cromatografía líquida LaChrom Elite (Merck-Hitachi) y un detector ultravioleta con arreglo de diodos, Columna Chromolith® Performance RP-18e 100-4.6 mm, 2µm. (Merck), software EZChrom Elite 3.1.3 (Merck), balanza analítica (Ohaus Adventurer), agitador vortex (Fisher Scientific), agitador magnético Multistation (IKA), baño ultrasónico (Fisher Scientific), purificador de agua (Simplicity Millipore), congelador -70°C (Revco), congelador -45°C (Revco), pH metro (WTW 740 Inolab), centrífuga refrigerada (Eppendorf 5810R).

DISEÑO Y CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio comparativo, cruzado, al azar fue diseñado para evaluar la Bioequivalencia, de los productos farmacéuticos identificados como "Glibenclamida MK®/Glibenclamida, en tabletas de 5 mg, elaborado por el laboratorio Farmacéutico Tecnoquímicas S.A. y "Euglucón®/Glibenclamida en tabletas de 5 mg, elaborado por el laboratorio Farmacéutico Roche, con base en las medidas farmacocinéticas de cantidad y velocidad (en términos de tiempo requerido), con que la Glibenclamida alcanza la circulación sistémica después de ser administrada por vía oral a 23 voluntarios, en dosis de 20 mg de cada producto, en períodos de tratamiento asignados al azar y separados entre sí por un intervalo de ocho días.

EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA

Los productos en estudio "Glibenclamida MK®/Glibenclamida tabletas de 5 mg de Tecnoquímicas S.A. y "Euglucón®/Glibenclamida de 5 mg tabletas del laboratorio Roche, fueron valorados en el Laboratorio Especializado de Análisis de la Universidad de Antioquia (Medellín) para determinar el cumplimiento de las propiedades

fisicoquímicas de acuerdo con la USP29/NF24 para la valoración y la uniformidad de contenido, según la BP 2003 para la desintegración, y según el método enviado por el patrocinador para la disolución. El resultado de ambos productos permitieron concluir la conformidad con los métodos aplicados para las propiedades físicas, identificación y valoración del principio activo, prueba de disolución y uniformidad de contenido.

Los resultados de la evaluación verificaron el cumplimiento de las especificaciones para ambos productos y por tanto, permitieron determinar la Equivalencia Farmacéutica entre ellos.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se realizó un estudio de Bioequivalencia con base en la Biodisponibilidad comparada de dosis únicas de 20 mg de Glibenclamida en tabletas administradas por vía oral, en diseño cruzado al azar de dos vías para el producto de prueba "Glibenclamida MK®/Glibenclamida marca Tecnoquímicas S.A., tabletas de 5 mg, versus el estándar de referencia "Euglucón®/Glibenclamida marca Roche, tabletas de 5 mg. Los productos se administraron por asignación aleatoria a 23 voluntarios sanos de género masculino.

El diseño experimental aplicado correspondió a un estudio comparativo de dos formulaciones, dos periodos, dos secuencias cruzadas, no replicado, en veintitrés (23) sujetos voluntarios sanos, con asignación al azar en los grupos y periodos de tratamiento, con el fin de establecer la Bioequivalencia entre los productos en estudio, por la estimación estadística de diferencias significativas o no en los parámetros farmacocinéticos de AUC y C_{máx}, en los resultados correspondientes luego de la transformación estadística de los mismos.

Los productos fueron codificados por la Unidad de Epidemiología y Bioestadística de CIDEIM como A (Glibenclamida MK® 5 mg tabletas de Tecnoquímicas) y B (Euglucón® 5 mg tabletas de Roche). A cada sujeto voluntario le fue asignado un código con el fin de proteger su identidad a lo largo del estudio.

PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS

Los productos se administraron por asignación aleatoria a 23 voluntarios sanos de género masculino; el día de la prueba, entre las 6 y 7 horas, a cada uno de los sujetos se les extrajo una muestra de 15 mL de sangre que fue marcada como "muestra cero", luego cada uno recibió la dosis del producto de Prueba y/o la del producto de Referencia (según el orden aleatorio asignado), con 240 mL de solución de dextrosa al 20%, y a partir de este momento, se les extrajeron 11 muestras de igual volumen que la cero, en el siguiente horario 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0 y 12,0 horas. El próximo periodo de tratamiento estuvo separado del primero por un lapso de 8 días calendario, con el fin de asegurar la depuración suficiente del fármaco administrado. ▶

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

La metodología analítica para la determinación de Glibenclamida en el plasma humano fue validada, y aplicada a las muestras de voluntarios de acuerdo con los procedimientos operativos estandarizados. Se empleó la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) con detección ultravioleta con arreglo de diodos, la cual aparece referenciada por Khatri, J. Qassim y colaboradores¹⁰. El procedimiento y la información técnica relacionada se elaboraron en consonancia con las guías para la industria publicadas por la FDA de los Estados Unidos, entre ellas las descritas en el 21CFR PARTE 58 y 21 CFR 320,29, las Guías del Ministerio del Salud del Brasil¹¹, y demás información revisada en relación con este propósito^{12, 13, 14, 15, 16, 17}.

La extracción del principio activo se realizó mediante el método de precipitación de proteínas empleando CuSO_4 al 5% y Acetonitrilo. El equipo utilizado fue un cromatógrafo LaChrom Elite®. El analito fue valorado con absorción ultravioleta a 265 nm, empleando una Columna Chromolith® Performance RP-18e 100-4.6 mm, 2 μm ; como fase móvil una mezcla de Acetonitrilo:Agua (acidificada con Ácido Acético Glacial), en una proporción de 45:55; el tiempo de retención de la Glibenclamida fue de 4,4 min.

El método analítico fue lineal en el rango de 50,0 ng/mL a 1500,0 ng/mL con un coeficiente de correlación promedio de 0,9995. El límite de cuantificación fue de 88,4 ng/mL.

PARÁMETROS CINÉTICOS

La Concentración Plasmática Máxima ($C_{\text{máx}}$) el Tiempo Máximo ($T_{\text{máx}}$) se obtuvieron del gráfico de concentración plasmática de Glibenclamida versus tiempo. El Área Bajo la Curva ($AUC_{0-\infty}$) fue calculada por el método de los trapecios y el $AUC_{t-\text{inf}}$ fue calculada a partir de la última concentración estimada y la pendiente de la fase de eliminación.

EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

La Bioequivalencia se estableció por la aplicación del cálculo estadístico, con un intervalo de confianza de 90% para la diferencia entre los valores promedios obtenidos para el producto en ensayo "Glibenclamida MK®/Glibenclamida marca Tecnoquímicas S.A., o T (Test o producto en ensayo), codificado a ciego como A en este estudio, y "Euglucón®/Glibenclamida marca Roche, o R (Referencia o producto de Referencia), codificado a ciego como B, en cuanto a las variaciones del área bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) y de la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) alcanzadas por cada formulación, después de la transformación

logarítmica de los datos. Los valores antilogarítmicos de los límites de confianza constituyeron el intervalo de 90% para la razón de las medias geométricas entre los productos A y B, con una aceptación de un nivel de confianza de mínimo 80% y no más de 125%, mediante la aplicación de dos Test de Hipótesis Unilaterales, definidas como:

1. H_0 : Razón entre los promedios logarítmicos A/B menor o igual a $\log(0,8)$ vs H_a : Razón entre los promedios logarítmicos A/B mayor que $\log(0,8)$
2. H_0 : Razón entre los promedios logarítmicos A/B menor o igual a $\log(1,25)$ vs H_a : Razón entre los promedios logarítmicos A/B mayor que $\log(1,25)$

Con el propósito de rechazar las hipótesis nulas y establecer la Bioequivalencia entre los productos, definida como la diferencia entre los promedios comprendida en el intervalo de 0,8 a 1,25 (80% a 125%), con 5% de significancia.

Se realizó la transformación logarítmica para las medidas utilizadas con el fin de demostrar la Bioequivalencia.

RESULTADOS

Tabla 1. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS (ng/mL) de Glibenclamida después de la administración de 20 mg a 23 voluntarios sanos.

TIEMPO (Horas)	PRODUCTO DE PRUEBA (ng/mL)	PRODUCTO DE REFERENCIA (ng/mL)
0,00	992,05	989,14
0,50	1021,13	1019,69
1,00	1183,13	1189,62
1,50	1184,00	1221,29
2,00	1201,20	1213,68
2,50	1220,92	1270,16
3,00	1182,14	1226,11
4,00	1196,03	1230,33
5,00	1123,30	1107,27
6,00	1086,34	1086,03
7,00	1138,15	1129,54
12,00	1112,25	1115,13

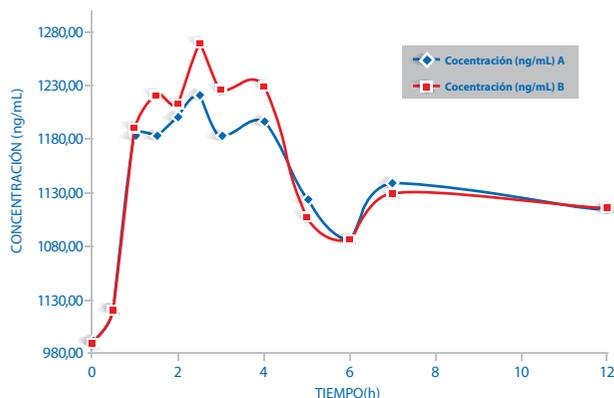


Figura 1. Promedio de la concentración de Glibenclamida (ng/ml) en el tiempo. Productos a y b

Tabla 2. Análisis farmacocinético de Glibenclamida en plasma

Descripción de los datos farmacocinéticos calculados para los productos R y T.

PARÁMETRO CINÉTICO	PRODUCTO DE PRUEBA	PRODUCTO DE REFERENCIA
AUC(0-t) (ng/mL*h)	13640,56	13724,17
AUC(t-∞) (ng/mL*h)	241571,0	434338,0
C _{máx} (ng/mL)	1220,90	1227,20
T _{máx} (h)	2,46	2,52
Ke (h ⁻¹)	0,0046	0,0026

La comparación de Biodisponibilidades del producto “Test” (T, código A para este estudio) y el producto “Reference) (R, código B para este estudio), se hizo con base en los valores de datos primarios de concentración de Glibenclamida en el tiempo y de los datos secundarios para el parámetro farmacocinético de Área bajo la Curva de Concentración Plasmática entre tiempo cero y t.

Con base en el análisis de dos pruebas de hipótesis unilaterales para la razón de medias de las variables transformadas, se establece que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos productos (A y B) para la razón de las variables transformadas AUC y C_{máx} dado que el intervalo de confianza del 90% (98,0% - 100,0% y 94,0% - 99,0%, respectivamente) está contenido en el intervalo de rango del 80% al 125% del producto de Referencia.

Con base en el análisis de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para la variable original T_{máx}, se establece que no existen diferencias estadísticamente

significativas entre los dos productos (A y B) ddo que el valor p de la prueba es mayor de 0.05 ($p = 0,626$) con un nivel de confianza del 90%.

Los anteriores resultados permiten establecer la no diferencia significativa entre los productos A y B en cuanto a la cantidad de Glibenclamida que alcanza la circulación sistémica y el nivel de concentración máxima, durante doce horas después de administrar una dosis de 20 mg por vía oral a sujetos sanos, con un nivel de confianza de 95% y significancia mayor de 0,05.

DISCUSIÓN

La verificación de la calidad para los medicamentos de origen diferente al producto innovador en el mercado, pero que comparten con éste la misma sustancia activa, en igual concentración y en la misma forma farmacéutica, comprenden ensayos de laboratorio *in vitro*, por medio de los cuales se valora el cumplimiento de estándares como aquellos relacionados con la identidad, concentración, pureza y cuando es aplicable, uniformidad de contenido y velocidad y tiempo de desintegración y disolución. Sin embargo, mediante ensayos complementarios, es posible demostrar que la velocidad y la cantidad a la cual la sustancia activa alcanza la circulación sistémica no presenta diferencias significativas cuando se comparan entre ellos y por tanto declarar la Equivalencia Terapéutica entre los productos multiorigen o genéricos con respecto al innovador.

Con este estudio se demostró la Equivalencia Farmacéutica entre los productos “Test” (T, código A) y el producto “Reference (R, código B), que contienen el mismo principio activo, en concentraciones similares, la misma forma de dosificación y vía de administración. Lo anterior, debido a que los resultados de las pruebas de valoración, desintegración, disolución y uniformidad de contenido cumplieron las especificaciones establecidas en la USP 29, la BP 2003 y las establecidas por el financiador del estudio.

El estudio de Bioequivalencia realizado a los productos “GLIBENCLAMIDA MK[®]” /GLIBENCLAMIDA tabletas de 5 mg de TECNOQUÍMICAS S.A (identificado en este estudio como A) y “EUGLUCÓN[®]”/GLIBENCLAMIDA DE 5 mg tabletas del Laboratorio ROCHE, (identificado en este estudio como B) permite establecer la Bioequivalencia entre los dos productos respecto del AUC y C_{máx} para los datos originales y transformados, debido a que la media y el intervalo de confianza del 90% de la razón entre los dos productos están contenidos dentro del rango de Bioequivalencia del 80% al 125% para AUC (98,0% - 100,0%) y C_{máx} (94,0% - 99,0%).

Se establece que no existen diferencias estadísticamente significativas en el T_{máx} de los dos productos, debido a que el valor p de la prueba no

paramétrica de Wilcoxon es mayor de 0,05 (0,626). La aplicación de los criterios aceptados en la literatura y la reglamentación referenciada en este estudio, demostró en la comparación de los productos A y B, que la razón entre el área bajo la curva de concentración de Glibenclamida en el tiempo, y la razón entre la concentración máxima obtenida con cada producto, estuvieron dentro de los límites de aceptación, tanto para los datos experimentales como para los resultantes de su transformación logarítmica.

Los conceptos vigentes sobre Biodisponibilidad, Bioequivalencia, Equivalencia Farmacéutica e intercambiabilidad, aparecen descritos en múltiples documentos técnicos y legales, aquí se precisa lo descrito para Equivalencia Terapéutica, base de la intercambiabilidad entre medicamentos, en las páginas de dominio público de la Food and Drug Administration de Los Estados Unidos¹⁸ y Canadá¹⁹, que en lo fundamental coinciden con la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), de la Unión Europea^{20, 21} y la Organización Mundial de la Salud (OMS)²². Según esto, se considera a un medicamento Equivalente Terapéutico de otro u otros, cuando:

1. Es Equivalente Farmacéutico, porque tiene el mismo principio activo aunque difiera en sus excipientes, cumple los requerimientos de calidad en cuanto a potencia, calidad, pureza, e identidad, está en la misma forma de dosificación y se administra del mismo modo y

para las mismas indicaciones,

2. Es elaborado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y
3. Ha demostrado ser Bioequivalente con el producto con que se pretende intercambiar.

El cumplimiento de los anteriores requisitos, permite que la autoridad sanitaria admita la declaración de sustitución e intercambiabilidad entre ellos, durante la dispensación para el uso terapéutico²³.

CONCLUSIONES

El análisis de los datos permite concluir que existe suficiente evidencia estadística para demostrar la Equivalencia Farmacéutica y la Bioequivalencia entre los productos “GLIBENCLAMIDA MK[®]” /GLIBENCLAMIDA tabletas de 5 mg de TECNOQUÍMICAS S. A. y “EUGLUCÓN[®]” /GLIBENCLAMIDA DE 5 mg tabletas del Laboratorio ROCHE para la velocidad y la cantidad de Glibenclamida alcanzada en el organismo (AUC, C_{máx} y T_{máx}), después de ser administrada en dosis única equimolar a 23 sujetos voluntarios sanos, de acuerdo con un diseño experimental cruzado con asignación al azar de los tratamientos y los periodos.

Los anteriores hallazgos permiten concluir que los dos productos son intercambiables para el uso terapéutico.

REFERENCIAS

- 1 Ph. Eur. 5.0 (Glibenclamide).
- 2 Martindale. 34 Edition. Pharmaceutical Press. The Complete Drug Reference.
- 3 Liu, Y., T. Tsumura, S. Oiki, and Y. Okada. Glibenclamide inhibits the volume-sensitive Cl₂ conductance in human epithelial cells (Abstract). Jpn. J. Physiol. 47, Suppl.: S123, 1997.
- 4 G Vanelli, SN Hussain, and G Aguggini. Glibenclamide, a blocker of ATP-sensitive potassium channels, reverses endotoxin-induced hypotension in pig. Experimental Physiology, Vol 80, Issue 1, 167-170.
- 5 http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_micronase.pdf.
- 6 <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fdaDrugXsl.cfm?id=1210&type=display>.
- 7 <http://www.RxList.Glibenclamide/>.
- 8 Op cit. P 73
- 9 FDA. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. Enero de 2001.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- 10 Khatri, J. Qassim, S. et al. A Novel extractionless HPLC fluorescence method for the determination of glyburide in the human plasma: Application to a bioequivalence study. J Pharm Pharmaceut 4 (2): 201-206, 2001.
- 11 Manual de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Ministerio de Salud. Brasilia. Brasil 2002.
www.anvisa.gov.br
- 12 Herber Ludwig. Validation of Analytical Methods. Review and Strategy. Labcompliance. 2001.
www.labcompliance.com
- 13 Guidance for industry: Analytical Procedures and Methods validation. Draft Guidance. August 2000.
<http://www.fdagov/cber/guidelines.htm>
- 14 Ibid 11
- 15 Bioanalytical Method Validation – A Review with a Decade of Progress. Workshop. Conference Report. Pharmaceutical Research Vol 17, N° 2. 2000
- 16 International Conference on Harmonization; Guideline on the Validation of Analytical Procedures: Methodology; Availability; May 1997.
- 17 United States Pharmacopeia - USP <Validation of Compendial Methods> 2004
- 18 Therapeutic Equivalence of Generic Drugs. Letter to Health Practitioners. January 28, 1998
<http://www.fda.gov/cder/news/nightgenlett.htm>.
- 19 Health Products and Foods Branco. Bureau of Pharmaceutical Sciences. Division of Biopharmaceutics Evaluation. 2004. Canada
- 20 Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations 26th edition. Date created: january 26, 2006.
www.fda.gov/ohrms/dockets/
- 21 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. London. Julio 26 de 2001. CPMP/EWP/QWP/.
- 22 WHO. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (generics) Products: A Manual For Drug Regulatory Authorities. WHO/DMP/RGS/98.5. P 10 y ss.
- 23 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. London 26 July 2001.CPMP/-QWP.1401. 1998.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>



TOTALMENTE CONFIABLE



Metabolismo

Glibenclamida

5 mg



Tecnquímicas



TOTALMENTE CONFIABLE



Tecniquímicas