



ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD
METFORMINA (HIPOGLUCIN[®] 500 LP)
versus
PRODUCTO INNOVADOR

Investigador Principal: V. Prasad
VIMTA LABS Ltd
HYDERABAD - INDIA



LABORATORIOCHILE.
Producto de tu confianza



ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD
METFORMINA (HIPOGLUCIN® 500 LP)
versus
PRODUCTO INNOVADOR



Estudio de Biodisponibilidad
Metformina (HIPOGLUCIN® 500 LP)
versus
Producto Innovador

Investigador Principal: V. Prasad
VIMTA LABS Ltd
HYDERABAD - INDIA
Dic, 2001

Resumen

Objetivo

Un estudio comparativo aleatorio de dos tratamientos, en dos períodos, con dos secuencias, dosis simple y de bioequivalencia cruzada de Glumet XR (cuyo contenido de Metformina HCL es equivalente a Metformina de 500 mg) en tabletas (Cipla Ltd., India) versus Glucophage XR (cuyo contenido de Metformina HCL es equivalente a Metformina de 500 mg) en tabletas

(Bristol-Myers Squibb, USA) en 12 voluntarios adultos, masculinos, sanos y bajo condiciones de ayuno.

Proyección del Estudio

Estudio al azar, cruzado, balanceado, de dosis simple, en dos etapas con un período de limpieza de siete días entre las administraciones.

Productos Evaluados

A.- Producto de Prueba	: Glumet XR* en tabletas de 500 mg
Manufacturado por	: Cipla Ltd. (India)
Partida N°	: K1074
Fecha de Manufacturación	: Junio del 2001
Fecha de Expiración	: Mayo del 2003
Cantidad suministrada	: 20 tabletas
Empaque	: Sellado en contenedor de plástico blanco

B.- Producto de Referencia	: Glucophage ** en tabletas de 500 mg
Manufacturado por	: Bristol-Myers Squibb, USA
Partida N°	: MHC05
Fecha de Manufacturación	: No disponible
Fecha de Expiración	: Agosto del 2002
Cantidad suministrada	: 15 tabletas
Empaque	: Sellado en contenedor de plástico blanco

*Glumet XR=Hipoglucin®LP

**Glucophage XR, es una marca registrada de Merck y licenciada a Bristol-Myers Squibb en U.S.A.



Voluntarios: Se estudiaron doce voluntarios adultos, sanos, sexo masculino, bajo condiciones de ayuno.

Se obtuvo consentimiento Informado y por escrito. Se dispone de la información completa de cada participante en el estudio.

Dosis y Administración: Se administró uno de los siguientes productos: Glumet XR (conteniendo Metformina HCL equivalente a 500 mg de Metformina) o Glucophage XR (conteniendo Metformina HCL equivalente a 500 mg de Metformina) en conjunto con 240 ml de agua con glucosa al 20 % a temperatura ambiente de acuerdo al programa aleatorio, luego de una noche de ayuno de 10 horas.

Entre el primer y segundo ciclo de administración hubo un período de limpieza de siete días.

Programa de Toma de Muestras Sanguíneas: Las muestras de sangre venosa se recolectaron, a través de punciones venosas múltiples, a las: 0:00 (antes de la dosis), 1, 2, 3, 3.5, 4, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 9, 12, 24 y 36 horas posteriores a la dosis.

En total se tomaron 36 muestras de sangre.

Ayuno / Comidas: Todos los sujetos se encontraban en ayuno de un día a otro por un período de 10 horas anteriores a la primera dosis. Se proporcionaron comidas uniformes y bajas en calorías a todos los participantes. Se proporcionó desayunos y almuerzos estándar a las 4, 8 y 12 horas posteriores a la administración del medicamento. No se permitieron líquidos desde una hora antes hasta una después de la dosis, con excepción de la solución de 240 ml de glucosa al 20 % servida al momento de la dosis y una solución de 60 ml de glucosa al 20 % servida cada 30 min (± 2 min) por 8 horas luego de la dosis.

Alojamiento: A los participantes se les proporcionó alojamiento 12 horas antes del inicio del estudio y permanecieron allí hasta la recolección de la muestra de sangre de 24 horas. Los participantes regresaron a la unidad de Clínica Farmacológica para la toma de muestra de sangre de 36 horas.

Periodo de Limpieza: El período de limpieza (washout) durante el estudio fue de siete días.

Mediciones Analíticas: La concentración de Metformina en plasma fue determinada por un método cromatográfico líquido de alto rendimiento, utilizando un detector UV (Método SOP).

Análisis Farmacocinético: Con los datos de concentración plasmática obtenidos para Metformina y utilizando el programa WinNonlin Pro® versión 2.1, para cada participante y promedios de los dos productos evaluados, se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- a) Curvas de concentración plasmática versus tiempo
- b) Áreas Bajo la Curva $AUC_{(0-12)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$
- c) Concentración plasmática máxima (C_{max}) en lapso de tiempo especificado
- d) Tiempo para lograr la concentración plasmática máxima (T_{max})
- e) Constante de eliminación y tiempo medio (K_{el} y $t_{1/2}$)

Análisis Estadístico: El análisis fue dirigido en promedios mínimos cuadrados (LSM-PMC) para producto de prueba y de referencia usando el programa WinNonlin Pro® versión 2.1.

- a) Se realizó análisis por varianza ($\alpha = 0.05$) en los parámetros farmacocinéticos con y sin transformación logarítmica de: Áreas Bajo la Curva, Concentración plasmática máxima y Tiempo máximo.
- b) Se calcularon dos test-t (t de Student), independientes a cada producto, para bioequivalencia con intervalos de confianza de 90 % para los datos con y sin transformación logarítmica.
- c) Se utilizó ANOVA para detectar promedios de referencia mayores al 20 %
- d) Se consideró un cociente de análisis para Áreas Bajo la Curva y Concentración plasmática máxima. Además se usó un valor promedio geométrico (método de los trapecios) para los casos de información con transformación logarítmica.

Discusión y Resultados:

El producto de prueba (A) mostró un T_{max} de 4.42 ± 0.5573 comparado a 4.58 ± 0.5149 del producto de referencia (B). Ver Tabla 1 de Anexos.

Los cocientes mínimo cuadrados promedio para C_{max} , $AUC_{(0-12)}$ y $AUC_{(0-\infty)}$ son 89.72, 96.96 y 93.48 para la información sin transformación logarítmica y 91.05, 96.19 y 93.77 para la información bajo transformación logarítmica indicando una bioequivalencia comparable entre el producto testado y el producto de referencia. Tabla 2 de Anexos.

Los intervalos de confianza de 90 % son 82.54 - 96.90, 83.85 - 110.06 y 83.71 - 103.25 para información no-log transformada y 85.11 - 97.42, 83.06 - 11.40 y 84.11 - 104.54 para información log transformada. Tabla 2 de Anexos.

Los intervalos de confianza de 90 % están dentro del rango aceptable del 80 - 120 % para información sin transformación y de 80 - 125 % para la información logarítmicamente transformada (según las guías diseñadas por la DCGI y FDA).

Conclusión

El producto testado Glumet XR manufacturado por Cipla Ltd, de India es bioequivalente al producto de referencia Glucophage XR manufacturado por Bristol-Myers Squibb de USA.



ANEXOS

FIGURA 1

CONCENTRACION PLASMATICA VERSUS TIEMPO
CURVAS PROMEDIO EN 12 SUJETOS MASCULINOS SANOS

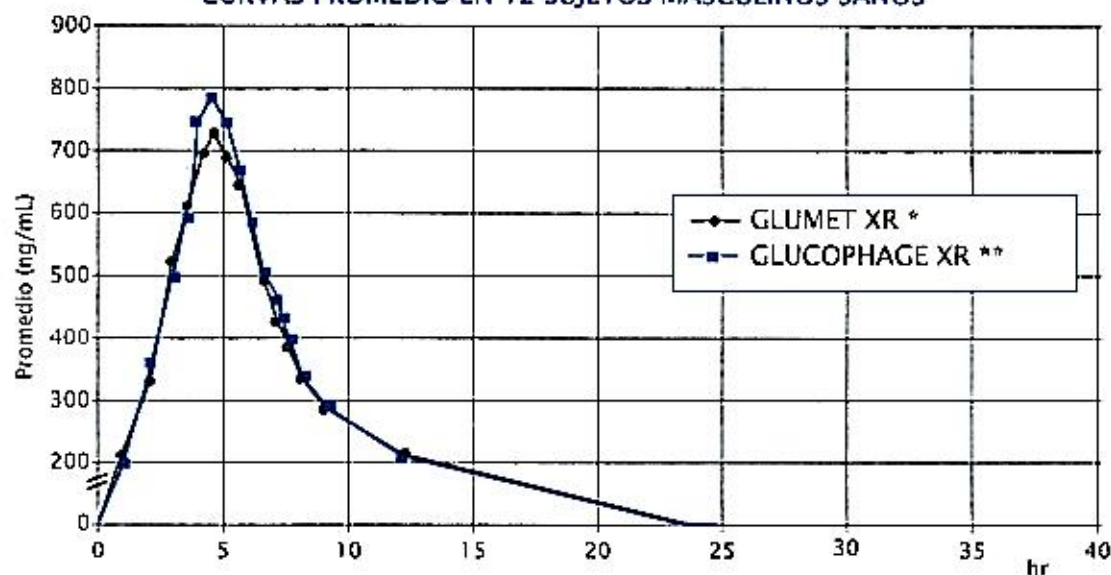


TABLA 1

PARAMETROS	GLUCOPHAGE XR **	GLUMET XR *
C_{max} (ng/mL)	798.759 ± 219.8037	716.642 ± 132.5930
T_{max} (hr)	4.58 ± 0.5149	4.42 ± 0.5573
$AUC_{(0...t)}$ (ng/mL*hr)	3743.8728 ± 882.8850	3630.0020 ± 894.2172
$AUC_{(0...∞)}$ (ng/mL*hr)	4673.7938 ± 1225.9916	4368.8515 ± 977.5620

TABLA 2: INTERVALO DE CONFIANZA 90%

A.- DATOS NO-log TRANSFORMADOS

PARAMETROS	CUOCIENTE (T/S%)	90 % INTERVALO DE CONFIANZA
C_{max} (ng/mL)	89.72	82.54 - 96.90
$AUC_{(0...t)}$ (ng/mL*hr)	96.96	83.85 - 110.06
$AUC_{(0...∞)}$ (ng/mL*hr)	93.48	83.71 - 103.25

B.- DATOS log TRANSFORMADOS

PARAMETROS	CUOCIENTE (T/S%)	90 % INTERVALO DE CONFIANZA
C_{max} (ng/mL)	91.05	85.11 - 97.42
$AUC_{(0...t)}$ (ng/mL*hr)	96.19	83.06 - 111.40
$AUC_{(0...∞)}$ (ng/mL*hr)	93.77	84.11 - 104.54

*Glumet XR=Hipoglucin®LP

**Glucophage XR, es una marca registrada de Merck y licenciada a Bristol-Myers Squibb en U.S.A.



TABLA 3

**RESUMEN ESTADÍSTICO DE PARÁMETROS FARMOCINÉTICOS
NO-log TRANSFORMADOS PARA METFORMINA HCL
12 SUJETOS MASCULINOS SANOS**

Estadística del Producto	C _{max} (ng/mL)	AUC(0...t) (ng.h/mL)	AUC(0...∞) (ng.h/mL)	T _{max} (hr)
Producto de Prueba (A)				
Promedio aritmético	716.642	3630.00	4368.85	4.42
SD	132.59	894.21	977.56	0.55
CV%	18.50	24.63	22.38	12.62
N	12	12	12	12
Producto de Referencia (B)				
Promedio aritmético	798.759	3743.87	4673.79	4.58
SD	219.80	882.88	1225.99	0.51
CV%	27.52	23.58	26.23	11.23
N	12	12	12	12
Promedio Mínimo Cuadrado				
A	716.64	3630.00	4368.85	—
B	798.75	3743.87	4673.79	—
Cuociente Promedio Mínimo Cuadrado				
A/B (%)	89.72	96.96	93.48	—
Intervalo de Confianza de 90%				
A versus B				
Límite Inferior	82.54	83.85	83.71	—
Límite Superior	96.90	110.25	103.25	—
Valor-p (ANOVA)				
Secuencia	0.0080	0.5934	0.9070	—
Sub-Secuencia	0.0006	0.0829	0.0069	—
Período	0.1477	0.0653	0.0221	—
Forma	0.0267	0.6829	0.2538	—
Potencial (%)	99.10	69.90	91.56	—



TABLA 4

**RESUMEN ESTADÍSTICO DE PARÁMETROS FARMOCINÉTICOS
log TRANSFORMADOS PARA METFORMINA HCL
12 SUJETOS MASCULINOS SANOS**

Estadística del Producto	C _{max} (ng/mL)	AUC(0...t) (ng.h/mL)	AUC(0...∞) (ng.h/mL)
Producto de Prueba (A)			
Promedio Geométrico	706.86	3511.20	4248.86
SD	132.59	894.21	977.56
CV%	18.76	25.47	23.01
N	12	12	12
Producto de Referencia (B)			
Promedio Geométrico	776.31	3650.20	4531.07
SD	219.80	882.88	1225.99
CV%	28.31	24.19	27.06
N	12	12	12
Promedio Mínimo Cuadrado			
A	2.8493	3.5455	3.6283
B	2.8900	3.5623	3.6562
Cuociente Promedio Cuadrado A/B (%)	91.05	96.19	93.77
Intervalo de Confianza de 90% A versus B			
Límite Inferior	85.11	83.06	84.11
Límite Superior	97.42	111.40	104.54
Valor-p (ANOVA)			
Secuencia	0.0177	0.9443	0.4787
Sub-Secuencia	0.0008	0.0928	0.0079
Período	0.2297	0.0613	0.3088
Potencial (%)	99.81	69.57	91.68



TABLA 5
COMPARACION DE T_{max} (hr) PARA PRODUCTOS "A" Y "B"

Paciente	Secuencia	PRODUCTO	
		A	B
1	AB	4.50	4.50
2	AB	4.00	4.50
3	BA	4.00	4.00
4	AB	4.50	4.00
5	BA	4.00	4.50
6	BA	4.50	5.00
7	BA	4.00	4.00
9	AB	5.50	5.00
10	BA	3.50	4.00
11	AB	5.00	5.50
12	BA	4.50	5.00
13	AB	5.00	5.00
PROMEDIO		4.42	4.58
SD (+/-)		0.5573	0.5149
CV (%)		12.62	11.23
Max.		5.50	5.50
Min.		3.50	4.00
N		12	12



TABLA 6

COMPARACION DE C_{max} (ng/mL) PARA PRODUCTOS "A" Y "B"

Paciente	Secuencia	PRODUCTO	
		A	B
1	AB	742.481	777.499
2	AB	575.107	642.734
3	BA	586.167	712.647
4	AB	703.077	745.501
5	BA	1066.319	1410.071
6	BA	703.033	843.780
7	BA	621.545	533.177
9	AB	694.438	818.011
10	BA	840.118	931.902
11	AB	669.543	675.805
12	BA	647.001	823.026
13	AB	750.880	670.949
PROMEDIO		716.642	798.759
SD (+/-)		132.5930	219.804
CV (%)		18.50	27.52
Max.		1066.319	1410.071
Mín.		575.107	533.177
N		12	12



TABLA 7

EVALUACION COMPARATIVA DE AUC₀₋₁ (ng/mL*hr) PARA PRODUCTOS "A" Y "B"

Paciente	Secuencia	PRODUCTO	
		A	B
1	AB	4531.8638	3414.8973
2	AB	3324.2415	2451.4400
3	BA	1655.0528	3460.6215
4	AB	3997.5688	3945.8688
5	BA	5334.2805	4597.1503
6	BA	3654.9735	5490.7293
7	BA	2985.6308	2699.8945
9	AB	4129.6798	3644.7138
10	BA	3773.3615	3582.8398
11	AB	3513.9040	3943.2750
12	BA	3143.9115	4770.4293
13	AB	3515.5558	2934.6138
PROMEDIO		3630.0020	3743.8728
SD (+/-)		894.2172	882.8850
CV (%)		24.63	23.58
Max.		5334.2805	5490.7293
Min.		1655.0528	2451.4400
N		12	12



TABLA 8
EVALUACION COMPARATIVA DE AUC_{0-∞}(ng/mL*hr) PARA PRODUCTOS "A" Y "B"

Paciente	Secuencia	PRODUCTO	
		A	B
1	AB	5136.6060	5310.4182
2	AB	4087.3079	3137.4383
3	BA	2145.5558	3691.9122
4	AB	4599.7009	5022.2412
5	BA	5764.3251	6560.3998
6	BA	4458.9287	6589.0668
7	BA	3412.1555	3235.7849
9	AB	5718.8138	4225.5806
10	BA	3988.5658	3863.1275
11	AB	4362.4935	4482.0522
12	BA	4308.9088	6056.1354
13	AB	4442.8561	3911.3686
PROMEDIO		4368.8515	4673.7938
SD (+/-)		977.5620	1225.9916
CV (%)		22.38	26.23
Max.		5764.3251	6589.0668
Min.		2145.558	3137.4383
N		12	12



TABLA 9
EVALUACION COMPARATIVA DE K_{el} (hr^{-1}) PARA
PRODUCTOS "A" Y "B"

Paciente	Secuencia	PRODUCTO	
		A	B
1	AB	0.2519	0.0624
2	AB	0.1585	0.1531
3	BA	0.2141	0.6123
4	AB	0.1999	0.0996
5	BA	0.3032	0.0658
6	BA	0.1889	0.1946
7	BA	0.2494	0.2069
9	AB	0.1320	0.2645
10	BA	0.5354	0.4367
11	AB	0.1457	0.2335
12	BA	0.1013	0.1456
13	AB	0.1481	0.1146
PROMEDIO		0.2190	0.2158
SD (+/-)		0.1152	0.1618
CV (%)		52.60	74.96
Max.		0.5354	0.6123
Min.		0.1013	0.0624
N		12	12

Adaptado de estudio clínico completo disponible en
archivos de Laboratorio Chile S.A.



LABORATORIOCHILE®
Producto de tu confianza