

LABORATORIOS LETI S.A.V.

PROTOCOLO: CBS-LET-GLI-05-04

ENSAYO CLÍNICO CRUZADO Y RANDOMIZADO DE BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE DOS FORMULACIONES DE GLICLAZIDA, TABLETAS DE 30 MG DE LIBERACIÓN SOSTENIDA¹, ADMINISTRADOS EN DOSIS ÚNICA A VOLUNTARIOS SANOS

Desarrollo de la parte clínica: Hugo Cohen Sabban MD
Sanatorio San José.
Sánchez de Bustamente 1674, Cdad. Aut. de Bs. As.- Rep. Argentina

Desarrollo de la parte analítica: Laboratorio MCC Analítica S.A.
Ganduxer, 129. Barcelona – España.

CRO BIO SOLUTION S. A.

Av. CORDOBA 2626 5P "F"
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES
REPUBLICA ARGENTINA

Elaboración de los cálculos y el informe: Dra. María González

INFORME
Junio, 2006

INTRODUCCIÓN

La Gliclazida es una sulfonilurea de segunda generación, utilizada en el tratamiento de la Diabetes Mellitus no insulino-dependiente. Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina mediante la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP de las células β -pancreáticas. Asimismo, la gliclazida tiene efectos antioxidantes y parece revertir y prevenir las alteraciones endoteliales relacionadas con la hiperglucemia.

La Cmax se alcanza aproximadamente a las 6 horas. La biodisponibilidad de gliclazida es del 97% (79 y 110%), después de una dosis única de 30 mg. El

¹ NOTA: En Venezuela esta forma de liberación es denominada Liberación Modificada y el producto será comercializado con el nombre de Diatovin LM.

aclaramiento aparente de gliclazida es del 0,9 L/h, con un volumen de distribución de 19 L y una $t_{1/2}$ de aproximadamente 16 horas.

La gliclazida, como otras sulfonilureas, se une en una gran proporción a las proteínas (95%). Se transforma en, al menos, siete metabolitos (los dos principales son oxidados mientras que los otros cinco son hidroxilados), que no presentan actividad hipoglucemiante. La principal ruta de eliminación de la gliclazida y sus metabolitos es la vía urinaria. Menos del 1% del fármaco se recupera en orina sin cambios.

La mayoría de efectos adversos que aparecen durante el tratamiento con gliclazida son moderados y no requieren la suspensión del medicamento. Los más frecuentes efectos adversos son artralgias, artritis, dolores de espalda, y bronquitis. Ocasionalmente, ha aparecido malestar general.

La aparición de hipoglucemia sintomática con gliclazida ocurre infrecuentemente y no se han detectado episodios nocturnos de hipoglucemia, que puedan requerir otro tipo de medicación.

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal consistió en conocer la biodisponibilidad relativa de una nueva formulación de gliclazida (Gliclazida tabletas de liberación sostenida Laboratorios Leti S.A.V.) con respecto a la formulación de Laboratorios Servier tomada como patrón y establecer su bioequivalencia con arreglo a los criterios recomendados por las autoridades sanitarias.

Se hizo asimismo una valoración de la tolerancia de ambos preparados.

TIPO DE ENSAYO

Ensayo clínico cruzado y randomizado de biodisponibilidad relativa de dos formulaciones de gliclazida, tabletas de 30 mg de liberación sostenida, administrados en dosis única a voluntarios sanos

FÁRMACO EXPERIMENTAL Y CONTROL

Fármaco en estudio: GLICLAZIDA (D.O.E), tabletas DE LIBERACIÓN SOSTENIDA de 30 mg, fabricadas por Laboratorios LETI, S.A.V.

Fármaco control: GLICLAZIDA (D.O.E.), tabletas DE LIBERACIÓN SOSTENIDA de 30 mg, fabricadas por Laboratorios SERVIER comercializadas en Venezuela con el nombre de DIAMICROM MR®

FASE DEL ENSAYO CLÍNICO

Ensayo clínico de bioequivalencia con voluntarios sanos en fase I.

DISEÑO

Ensayo clínico en fase I, con dosis única por vía oral, abierto y randomizado con diseño cruzado clásico, con determinación ciega de las concentraciones séricas de las dos formulaciones de gliclazida.

VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN

El análisis de la bioequivalencia de ambas formulaciones se realizó a partir del área bajo la curva, y la Cmax calculada de las concentraciones plasmáticas de gliclazida tras la administración del fármaco.

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

Se incluyeron en una primera fase 12 voluntarios sanos de ambos sexos.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cada uno de los sujetos participantes recibió una única dosis de 30 mg de gliclazida de una de las formulaciones y después de 7 días de lavado otra dosis de 30 mg de la otra formulación.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Sanatorio de San José, Buenos Aires

PERÍODO DE LAVADO

El período de lavado será de 7 días.

SELECCIÓN DE SUJETOS

Criterios de inclusión

1. Sujetos adultos sanos (de 21 a 55 años) de ambos sexos, no bebedores de alcohol, no fumadores (o que no fumen mas de cinco cigarrillos por día) y cuyo índice de Masa Corporal (IMC) se encuentre entre 19 y 30.
2. Ausencia de enfermedades orgánicas o sistémicas.
3. Evaluaciones médicas y de laboratorio dentro de valores clínicamente aceptables.
4. Alta probabilidad de cumplimiento de los procedimientos establecidos en el protocolo: ingesta de las tabletas, obtención de muestras de sangre, visitas de seguimiento y requerimientos adicionales para llevar a cabo el estudio.
5. Haber firmado el consentimiento informado previo al ingreso al estudio.

Criterios de exclusión

1. Hipersensibilidad conocida a la GLICLAZIDA o compuestos relacionados. Hipersensibilidad conocida a drogas.
2. Presenta cualquier condición o antecedente que, de acuerdo al criterio del Investigador Médico, pueda ser considerado como factor de riesgo para la administración de GLICLAZIDA o pueda alterar la farmacocinética de dicho principio activo.
3. Cualquier medicación de base que pueda interferir con la ejecución del estudio o con el análisis de las muestras de sangre.
4. Voluntarios que han recibido alguna otra droga de investigación dentro de las 8 semanas previas al inicio del presente estudio.
5. Voluntarios que hayan consumido medicamentos dentro de los 15 días previos sin autorización del Investigador Médico y que interfieran en el estudio. Que no cumplan con la dieta estipulada o la restricción al consumo de productos con cafeína o alcohol hasta 24 horas previo al comienzo.

6. Embarazo o lactancia.
7. Voluntarios que hayan donado o perdido 450 ml o más de sangre dentro de las 8 semanas previas al inicio del estudio.
8. Antecedentes de cirugías en el tracto gastrointestinal.

Vía de administración: se administró por vía oral sin masticar, con 200 ml de agua, permaneciendo en ayunas en las 10 horas previas y en las 2 horas posteriores.

Cada voluntario recibió los tratamientos de forma aleatorizada según un diseño cruzado clásico, con un intervalo entre ellos de siete días.

BIODISPONIBILIDAD Y PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Para el análisis de bioequivalencia entre las dos formulaciones, la variable principal fue el área bajo la curva (AUC) calculada a partir de las concentraciones plasmáticas de gliclazida. En el análisis cinético se consideró el AUC_{0-t} y el AUC_{0-inf} y la concentración máxima (C_{max}). El AUC_{0-inf} se calculó mediante la suma de dos AUC parciales: a) AUC_{0-t} , entre el tiempo anterior al primero con concentraciones detectables y el último con concentraciones detectables, calculada mediante la regla trapezoidal; y, b) AUC_{t-inf} , calculada como el cociente C/k , siendo C la última concentración detectable y k la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco.

DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE GLICLAZIDA

Las concentraciones plasmáticas de gliclazida fueron determinadas en los Laboratorios MCC Analítica, S.A. (Barcelona, España).

El día 1 se tomaron muestras para cinética a los siguientes tiempos: basal (antes de la administración del fármaco) y a las 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 10 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h y 96 h después de la administración del fármaco. En cada tiempo de extracción se obtuvo 10 ml de sangre. Se realizaron

determinaciones plasmáticas de glucemia a las 0 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h.

En los días de ingreso el régimen alimenticio fue similar para cada voluntario.

DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Hematología clínica: hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, fórmula leucocitaria y actividad de protrombina.

Bioquímica clínica: SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina directa, bilirrubina total, ácido úrico, creatinina, urea, glicemia, colesterol, proteínas totales y albúmina.

Serología: VIH Ac; Hepatitis C Ac; Hepatitis B Ag de superficie VDRL.

Análisis de orina: elemental y sedimento y test de embarazo (mujeres)

EFECTOS ADVERSOS

El equipo investigador realizó un seguimiento de los posibles efectos adversos a la medicación que pudieran surgir a lo largo del estudio, recogiendo el momento de aparición, duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre efecto adverso y medicamento.

La recogida de los efectos adversos se realizó mediante una pregunta genérica del tipo de: ¿ha notado algo desde la toma de la medicación?

Las reacciones adversas se clasificaron como definida, probable, posible, condicional, o no relacionada.

Las reacciones adversas se clasificaron como sigue:

Leve: es molesto pero no requiere atención médica y no limita las actividades diarias.

Moderado: es tolerable, pero requiere atención médica y limita parcialmente las actividades diarias.

Severo: es intolerable, requiere atención médica y/o suspensión del tratamiento y limita completamente las actividades diarias.

Grave: mortal o requiere hospitalización del sujeto, y/o baja laboral.

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para Ensayos Clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en las sucesivas asambleas mundiales, y la actual Legislación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

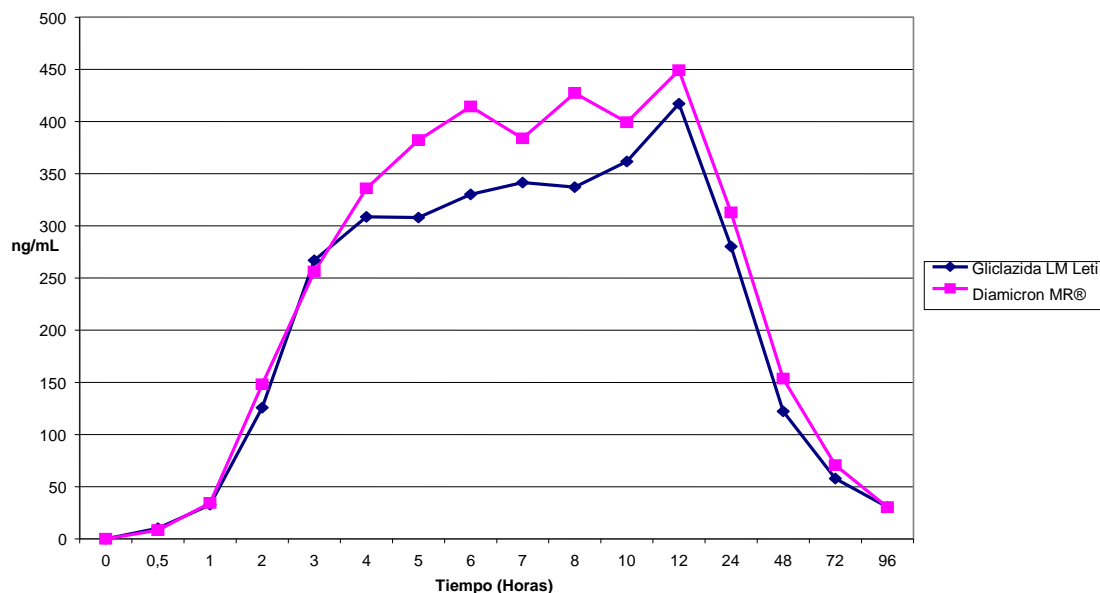
Los resultados globales farmacocinéticos descriptivos fueron expresados como la media (desviación estándar).

La valoración de la hipótesis de bioequivalencia se basó en los datos experimentales de AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , y C_{max} . Para el análisis de los datos farmacocinéticos de los dos preparados de gliclazida se utilizó el paquete estadístico SPSS para Window, empleándose el análisis de la varianza (ANOVA) de los parámetros cinéticos AUC_{0-inf} , AUC_{0-t} y C_{max} y la aplicación de los intervalos de confianza para el 90%. En este ANOVA se tienen en cuenta 4 factores: la secuencia, los sujetos, el periodo y la formulación. El AUC_{0-inf} , AUC_{0-t} y C_{max} se analizaron con transformación logarítmica para normalizar los datos. Las dos formulaciones se considerarían bioequivalentes si los intervalos de confianza del 90% de AUC están comprendidos entre el 80% y el 125% para los datos log-transformados. Se consideraría criterio de bioequivalencia el intervalo 80%-125% para los datos log-transformados de C_{max} .

RESULTADOS

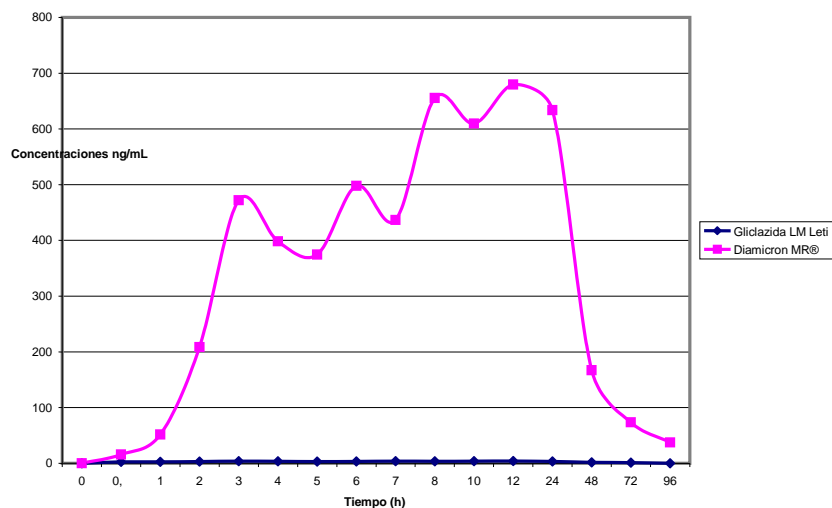
Las concentraciones plasmáticas medias en ng/ml en cada tiempo de muestreo dieron origen a los perfiles plasmáticos medios para cada formulación, los cuales se presentan en el Gráfico N° 1.

Concentraciones plasmáticas medias de Gliclazida



Para el análisis de bioequivalencia fueron retirados los resultados del voluntario N° 10 (Gráfico N° 2), ya que los resultados obtenidos en el mismo fueron poco plausibles de ser razonables (Biologicalli impausible outliers. Handing desviation from the study plan EMEA 2001).

Niveles plasmáticos de gliclazida Voluntario N° 10



Con ambas formulaciones se inicia la aparición en plasma de niveles cuantificables desde los 30 minutos, ambos productos alcanzan su C_{max} alrededor de las 12 horas, con una C_{max} para Gliclazida de Laboratorios Leti (GL) de 558.57±191.43 ng/mL y para Gliclazida marca Diamicon MR® (GD) de 514.56±140.94 ng/mL sin diferencias significativas (P=0.66).

En cuanto al área debajo de la curva (AUC), encontramos valores de AUC_{0-t} de 539.68±210.75 ng/mL/h para GL y de 585.07±240.66 ng/mL/h para GD sin diferencias significativas entre estas (P=0.91). Para el $AUC_{0-\infty}$ los valores fueron de 569.14±216,95 ng/mL/h para GL y de 616.93±244.37 ng/mL/h para GD (P=0.71).

Cuadro N° 1. Variables farmacocinéticas de cada voluntario

Voluntario	Cmax (ng/mL)		AUC _{0-t} (ng/ml/h)		AUC _{0-∞} (ng/ml/h)	
	GL	GD	GL	GD	GL	GD
1	834,56	481,7	329,5394	290,3957	329,9125	302,654325
2	453,44	345,08	641,8249	553,5557	832,9852	752,329556
3	537,39	406,45	814,788	742,3855	602,4553	795,819213
4	577,08	510,88	599,1065	794,3248	281,1740	348,105462
5	449,77	528,86	278,4764	347,8503	292,1883	317,145747
6	412,36	702,86	292,1883	309,4843	498,5310	854,289892
7	338,73	386,1	479,3439	841,6461	762,2237	746,677126
8	458,64	510,38	751,025	743,8418	437,4631	375,739554
9	550,133	448,85	435,9033	366,7129	306,0855	275,179101
11	541,73	507,3	305,8752	274,9563	803,5341	881,832022
12	990,47	831,72	798,2824	875,9563	792,2766	870,080578
Promedio	558,57	514,56	539,68	585,07	569,14	616,93
SD	191,43	140,94	210,75	240,66	216,95	244,37
P		0.66		0.91		0.71

Estos valores fueron transformados a sus logaritmos naturales y calculados los intervalos de confianza de 90, y luego se calcularon las relaciones de la media, mínimos y máximos de GL con la media de GD, Cuadro N° 2.

Cuadro N° 2: Variables farmacocinéticas transformadas (Ln). Comparación de medias del producto patrón con la media e intervalos de confianza al 90% del producto prueba.

Voluntario	C _{max} (ng/mL)			AUC _{0-t} (ng/ml/h)			AUC _{0-∞} (ng/ml/h)		
	GL	GD		GL	GD		GL	GD	
1	2,92	2,68		2,52	2,46		2,52	2,48	
2	2,66	2,54		2,81	2,74		2,45	2,88	
3	2,73	2,61		2,91	2,87		2,47	2,90	
4	2,76	2,71		2,78	2,90		2,70	2,54	
5	2,65	2,72		2,44	2,54		2,88	2,50	
6	2,62	2,85		2,47	2,49		2,64	2,93	
7	2,53	2,59		2,68	2,93		2,49	2,87	
8	2,66	2,71		2,88	2,87		2,91	2,57	
9	2,74	2,65		2,64	2,56		2,90	2,44	
11	2,73	2,71		2,49	2,44		2,76	2,95	
12	3,00	2,92		2,90	2,94		2,76	2,94	
Promedio	2,73	2,70		2,70	2,73		2,70	2,75	
SD	0,13	0,11		0,18	0,20		0,17	0,20	
	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo
IC 90%	2.71	2.73	2.75	2.67	2.7	2.73	2.68	2.7	2.73
Relación	1	1.01	1.02	0.98	0.99	1	0.97	0.98	0.99

Cuadro N° 3: Comparación de las medias e intervalos de confianza de 90%

	Medias	Intervalos de confianza al 90 %	
	Mínimos	Medias	Máximos
C_{max}	100	101	102
AUC_{0-t}	98	99	100
AUC_{0-∞}	97	98	99

Para los tres parámetros farmacocinéticos evaluados las relaciones de las transformaciones logarítmicas se mantienen en los rangos aceptados por las autoridades sanitarias: C_{max} entre 100 y 102%, AUC_{0-t} entre 98 y 100% y el AUC_{0-∞} entre 97 y 99%.

En la comprobación de los supuestos para el modelo ANOVA en el diseño cruzado, se obtuvieron los siguientes resultados:

- No hay efecto de arrastre para los productos de referencia y prueba.
- No hubo resultados significativos para efectos de período y de productos.

DISCUSIÓN

Los dos productos fueron equivalentes farmacéuticos, es decir que sus medias y sus intervalos de confianza al 90 % de su C_{max} y AUC no difieren significativamente.

La variable AUC que permite medir la extensión de la absorción y la C_{max} que representa el nivel de principio activo máximo que puede afectar la respuesta terapéutica del fármaco, se encuentran equivalentes entre los dos productos.

Para que dos medicamentos sean declarados bioequivalentes, las autoridades sanitarias han establecido que deben ser bioequivalentes en las variables farmacocinéticas $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} , (Rapidez y cantidad de absorción) para lo cual no puede haber una diferencia significativa entre sus medias para un error $\alpha=0.05$ y sus intervalos de confianza del 90 % deben encontrarse entre el 80% y 125% de la media del comparador.

En este estudio las medias de la C_{max} y AUC de la Gliclazida LM 30 mg de Laboratorios Leti SAV no fueron significativamente diferentes de las medias de la C_{max} y AUC de la Gliclazida del producto Diamicron MR®, ni sus intervalos de confianza al 90% se separaron en este porcentaje (Daimicron MR® 30 mg).

No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos evaluados, los exámenes de laboratorio permanecieron dentro del rango de la normalidad.

CONCLUSIONES

Ambos productos son bioequivalentes, ya que la C_{max} y el AUC y sus intervalos de confianza se encuentran dentro de los límites establecidos por la normativa vigente.

REFERENCIAS

1. Gliclazida. Physician's Desk Reference. Medical Economics Company. PDR 53. Edition 1999.
2. Delrat P., Parajre M., Jochemsen R. Complete Bioavailability and Lack of Food-effect on Pharmacokinetics of gliclazide 30 mg Modified Release in Healthy Volunteers. Biopharm Drug Dispos. 2002; 23: 151-157.
3. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition 1995. McGraw-Hill. Chapter 28 pp 176-667.
4. McGavin J, Perry C.M., Goa K. Gliclazide Modified Release. Drugs 2002; 62(9): 1357-1364.
5. www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/d/DiamicromMRtab.htm
6. Palmer K, Brogden R. Gliclazide an Update of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Drugs 1993; 46 (1): 92-125.
7. CPMP (Committee for Proprietary Medical Products). Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Draft document. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Human Medicines Evaluation Unit. (CPMP/EWP/QWP/1401/98Draft). Dec 1998.
8. CPMP: Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Dec 2000.
9. EMEA. CPMP: Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Dec 2002.
10. FDA: Bioavailability and Bioequivalence requirements. HHS 21 Code of Federal Register ChI (Ed 4/1/1996).
11. FDA: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations. Oct. 2000.
12. Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1990 Feb; 28(2): 72-78.
13. Karch F.E. and Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reaction. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1977; 21: 247-254.

14. Shein-Chung C, Jen-Pei L. Current issues in bioequivalence trials. Drug Information Journal. 1995; 29: 795-804.
15. Steinijans VW, Diletti E. Generalization of distribution-free confidence intervals for bioavailability ratios. Eur J Clin Pharmacol. 1985; 28:185-188.
16. Wijnand HP. On the assessment of bioequivalence in a two period cross-over design. Comput Methods Programs Biomed. 1992; 37: 151-157.