

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



**Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg
genérico y de marca en voluntarios sanos.**

Ayacucho-2012

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE:

QUÍMICO - FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

Bach. AGAMA VILLAVICENCIO, RONMER

AYACUCHO – PERÚ

2012

A mi padre, Zósimo Agama Garay, a mi familia, por su sacrificio invaluable, que permitió hacer realidad mi más caro anhelo.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, fuente de sabiduría y enseñanza, por brindarnos la oportunidad de lograr esta noble profesión.

A toda la plana docente de la Facultad de Ciencias Biológicas, quienes día tras día forman nuevos profesionales.

A mis asesores Mg. Marco Rolando Aronés Jara, Q.F. Juan Paniagua Segovia.

ÍNDICE

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes	3
2.2 Mecanismo de acción y acciones farmacológicas	4
2.3 Bioequivalencia en América Latina	6
2.4 Factores que pueden alterar la biodisponibilidad de los fármacos	12
2.5 El rol de la farmacocinética y parámetros farmacocinéticos en bioequivalencia	14
2.6 Modelos compartimentales	16
2.7 Pruebas de bioequivalencia	21
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Población	23
3.2. Lugar	24
3.3. Muestra	24
3.4. Sistema de muestreo	24
3.5. Diseñode metodológico	24
3.6. Cálculos farmacocinéticos	27
3.7. Cálculo estadístico	30
IV. RESULTADOS	32
V. DISCUSIONES	39
VI. CONCLUSIONES	45
VII. RECOMENDACIONES	46
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	51

Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos. Ayacucho-2012.

Autor: Ronmer Agama Villavicencio.

Asesores: Mg. Marco Rolando Aronés Jara; Q.F. Juan Paniagua Segovia.

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la bioequivalencia de Metformina tableta de 850 mg en medicamento genérico (G) y de marca (M). La administración de las formulaciones a los 12 voluntarios sanos se llevó a cabo en dos periodos y dos secuencias, realizándose dos administraciones por voluntario, con dos semanas de lavado, a quienes se les suministraron el medicamento de marca o genérico. Empleándose para la cuantificación de Metformina en plasma un cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC).

La bioequivalencia, se determinó por comparación de las medias de los parámetros farmacocinéticos (ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$), con un intervalo de confianza al 90% cuyos rangos de variabilidad estuvieron dentro del intervalo de 0,80-1,25 según la OMS y la FDA.

Los resultados fueron: $ABC_{G(0-t)} = 4,43$ ug. h/mL ; $ABC_{M(0-t)} = 7,94$ ug. h/mL; $ABC_{G(0-\infty)} = 4,51$ ug.h/mL; $ABC_{M(0-\infty)} = 9,56$ ug.h/mL; $C_{m\acute{a}xG} = 1,72$ ug/mL ; $C_{m\acute{a}xM} = 2,22$ ug/mL; $T_{m\acute{a}xG} = 2,33$ horas; $T_{m\acute{a}xM} = 2,29$ horas. Llegando a la conclusión que la Metformina genérico no es bioequivalente al de marca en velocidad y cantidad de Metformina absorbida por el organismo, por lo cual se puede decir que el medicamento de marca presentó mejor biodisponibilidad que el medicamento genérico.

Palabras claves: Bioequivalencia, Metformina, Farmacocinética.

I. INTRODUCCIÓN

La demostración de bioequivalencia de los medicamentos genéricos es de gran importancia. En Europa y en los Estados Unidos de Norteamérica la autorización de medicamentos genéricos descansa en la demostración de la bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad comparada *in vivo*. Estos argumentos son imprescindibles para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos por parte de las autoridades sanitarias Europeas y Norteamericanas. Como medida de la cantidad de fármaco absorbido se utiliza el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC), y como indicador de la velocidad de absorción se mide la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) alcanzada en la curva concentración-tiempo y el tiempo que tarda en alcanzarse ($T_{m\acute{a}x}$). El objetivo final de todo este proceso tiene como único sentido poner a disposición de la sociedad fármacos de calidad, que además puedan contribuir a una utilización más racional de los recursos económicos en el sistema sanitario (Laosa y Col., 2009).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud es la entidad responsable de regular y garantizar que los

medicamentos en el mercado nacional sean de calidad, seguros y eficaces (Ley General de Salud, 1997).

Este estudio se limita a determinar la bioequivalencia de las tabletas de Metformina de 850 mg (Laboratorio Labot) con su similar Glucophage (Laboratorio Merck), comparando sus valores de $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, y ABC, así como también sus parámetros y constantes farmacocinéticas, que deben cumplir con los requisitos establecidos por la FDA de 85 – 125% para este tipo de estudio (FDA, 2003).

1. Objetivo General

- Determinar la bioequivalencia de Metformina tableta de 850 mg en medicamento genérico y de marca.

2. Objetivo Específico

- Determinar la bioequivalencia *in vivo* de la Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca.
- Determinar las constantes y parámetros farmacocinéticos de interés de la Metformina tabletas de 850 mg genérico y compararlas con su similar de marca.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Un estudio realizado en México en la Escuela de Medicina del Instituto Politécnico Nacional en la cual consistía en realizar un abordaje poblacional que permita conocer las características inter e intraindividuales que puedan asociarse a la variabilidad farmacocinética de la Metformina. Encontrándose los siguientes resultados: $C_{m\acute{a}x} = 1,60 \mu\text{g/mL} \pm 0,38$; $T_{m\acute{a}x} = 2,64 \text{ h} \pm 0,82$ (Instituto Politécnico Nacional, 2009).

En un estudio realizado en Colombia por el Laboratorio Tecnoquímica S.A. el cual consistía en realizar una bioequivalencia entre una dosis única de 850 mg de Metformina de la marca Dimefor® y otra de referencia de la marca Glucophage®, se obtuvieron los siguientes resultados: La absorción del principio activo fue rápida; y a los 30 minutos se detectaron niveles plasmáticos importantes $C_{m\acute{a}x \text{ prueba}} = 1,60 \pm 5,36 \mu\text{g/mL}$ y $C_{m\acute{a}x \text{ referencia}} = 1,64 \pm 5,18 \mu\text{g/mL}$; $T_{m\acute{a}x \text{ prueba}} = 2,42 \pm 0,75 \text{ h}$ y $T_{m\acute{a}x \text{ referencia}} = 2,48 \pm 0,70 \text{ h}$; La extensión de la absorción fue similar: El

$ABC_{0-\infty \text{ prueba}} = 9,15 \pm 2,62 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; $ABC_{0-\infty \text{ referencia}} = 10,06 \pm 3,43 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$
(Fanny, 2011).

Un estudio realizado en el Perú por el Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas que consistía en comparar Metformina con sulfonilureas, dio como resultado los siguientes datos farmacocinéticos para la Metformina. La biodisponibilidad de las tabletas de Metformina de liberación regular alcanza 50 a 60% en ayunas, los niveles pico plasmáticos fueron aproximadamente 0,6; 1,1; 1,4 y 1,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para una dosis diaria de 500, 1 000, 1 500 y 2 000 mg respectivamente, observándose una absorción decreciente con el incremento de la dosis, no tiene metabolismo hepático y el 90% se elimina por vía renal por secreción tubular. El tiempo de vida media de eliminación plasmática es 1,5 a 6,2 horas (MINSAs, 1997).

Un estudio realizado por el laboratorio Laproff en Antioquía, en la cual consistía en realizar la bioequivalencia a su producto (Metformina 850 mg) y con el Glucophage. Obteniéndose los siguientes resultados para ambas formulaciones: $ABC_{0-t \text{ Laproff}} = 9,26 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; $ABC_{0-t \text{ Glucophage}} = 9,36 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; $ABC_{0-\infty \text{ Laproff}} = 9,55 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; $ABC_{0-\infty \text{ Glucophage}} = 9,74 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; $C_{\text{máxLaproff}} = 1,89 \mu\text{g}/\text{mL}$; $C_{\text{máx Glucophage}} = 1,86 \mu\text{g}/\text{mL}$; $T_{\text{máx Laproff}} = 1,77 \text{ h}$; $T_{\text{máx Glucophage}} = 1,96 \text{ h}$ (Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica, 2008).

2.2 Mecanismo de acción y acciones farmacológicas de la Metformina

No provoca liberación de insulina. Entre las acciones que producen destacan las siguientes: aumento del metabolismo de la glucosa en los tejidos. Reducción de la gluconeogénesis hepática e inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal. A nivel sub-celular, la Metformina se fija a la

membrana mitocondrial, donde podrían alterar los sistemas de transporte. Se ha comprobado en adipocitos y en células musculares que la Metformina aumenta la translocación de transportadores GLUT4 desde la membrana microsómica a la membrana plasmática provocada por la insulina y bloquea la regulación negativa de estos transportadores que se observa cuando la insulina actúa de manera crónica. En fibroblastos de individuos control y con DM (Diabetes Mellitus) tipo 2 provoca aumento de la expresión del gen transportador GLUT1. No llegan a producir hipoglucemia, sino que reducen la hiperglucemia basal y pos-prandial. Como consecuencia de su actividad metabólica, aumentan los niveles de lactato y piruvato; a largo plazo, disminuyen los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de VLDL (Flórez, 1997).

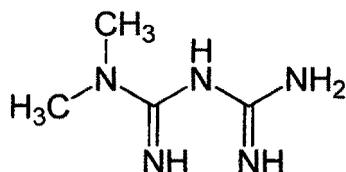


Figura N° 01: Estructura molecular de la Metformina

2.2.1 Características farmacocinéticas. Se absorbe principalmente a partir del intestino delgado. El fármaco es estable, no se une a proteínas plasmáticas, y se excreta sin cambios en la orina. Tiene vida media de 1,3 a 4,5 h. la dosis diaria máxima diaria recomendada de Metformina es de 3,0 g, tomados en tres dosis con las comidas (Goodman y Gilman, 1940).

2.2.2 Reacciones adversas. Las alteraciones gastrointestinales son el efecto adverso más frecuente de la Metformina (30%) e incluyen anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal y sabor metálico y, más frecuentemente diarreas. La acidosis láctica es el efecto adverso más grave de la Metformina ya que es letal en

el 30-50% de los casos, sin embargo este efecto es muy raro y solo se observa en casos de sobredosificación y/o la coexistencia de una disminución en su eliminación (Bravo y Marhuenda, 2005).

2.2.3 Aplicaciones terapéuticas. A menudo ha sido prescrita para pacientes en quienes la hiperglucemia se debe a la acción ineficaz de la Insulina, es decir, en el síndrome de resistencia a la insulina y no produce incrementos de peso ni causa hipoglucemia, ofrece ventajas obvias sobre la Insulina o las Sulfonilureas en el tratamiento de la hiperglucemia en tales individuos (Bertram, 2004).

2.3 Bioequivalencia en América Latina

En América, en noviembre de 1997, se llevó a cabo la I Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. En la Conferencia participaron todas las autoridades reguladoras de los países miembros de la OPS (Organización Panamericana de la Salud). Entre sus conclusiones se reconoció la necesidad de armonizar los distintos temas de la reglamentación farmacéutica en la región (Herrera, 2004).

Acatando esa recomendación, la OPS/OMS (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud) realizó una reunión sobre BD/BE (Biodisponibilidad/Bioequivalencia) para analizar la implementación de los estudios de bioequivalencia y los requerimientos en la región de las Américas. Los expertos que participaron y analizaron el tema de bioequivalencia y su implementación concuerdan en que, según las características de cada principio activo, estos estudios pueden ser llevados a cabo por métodos *in vitro* o *in vivo*, como fue descrito por la OMS y su guía de Intercambiabilidad y reconocen que los estudios *in vivo*, denominados estudios de bioequivalencia, son ensayos clínicos complejos por

sus características éticas (participan voluntarios sanos) y metodológicas que requieren ser llevados a cabo por personal multidisciplinario entrenado en las áreas clínica, bioanalítica y estadística, así como contar con un adecuado plantel de evaluadores, tanto en número como en formación, dentro de la autoridad sanitaria, y además, son más costosos en tiempo y dinero que los estudios *in vitro*, las recomendaciones de la Red PARF (Red Panamericana para la Armonización de Reglamentación Farmacéutica) incluyen los conceptos de “gradualidad” según la realidad y posibilidades de cada país y de “priorización según riesgo sanitario” para los estudios *in vivo* (Giarcovich, 2003).

2.3.1 Bioequivalencia en el Perú. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud es la entidad responsable de regular y garantizar que los medicamentos en el mercado nacional sean de calidad, seguros y eficaces (Ley General de Salud, 1997).

El artículo 33° de la Ley General de Salud N° 26842 establece: “El Químico Farmacéutico es el responsable de la dispensación, la información y orientación al usuario sobre la administración, uso y dosis del producto farmacéutico, su interacción con otros medicamentos, sus reacciones adversas y sus condiciones de conservación. Así mismo está facultado para ofrecer al usuario alternativas de medicamentos química y farmacológicamente equivalentes al prescrito en la receta, en igual forma farmacéutica y dosis”. Es decir, un medicamento genérico debe ser terapéuticamente equivalente e intercambiable con el medicamento innovador o con un medicamento genérico cuya BD y BE han sido demostradas; lo que conlleva a una evaluación de la equivalencia terapéutica (Ley General de Salud, 1997).

En el Perú no se realizan estudios de BD y BE, entre otras razones porque no es requisito indispensable para obtener el registro sanitario y también porque se desconoce sobre los medicamentos del mercado farmacéutico nacional que requieren dichos estudios. En la actualidad se tiene una incipiente experiencia en los ensayos *in vivo*, y la carencia de laboratorios con capacidad para realizar estos estudios, la falta de métodos, procedimientos y técnicas validadas así como de especialistas, limitan su aplicación y desarrollo (Ley General de Salud, 1997).

La intervención del Estado es importante para establecer las reglas que permitan ordenar el sector farmacéutico y asegurar el acceso de la población a los medicamentos; por lo tanto existe una necesidad de promover la reglamentación farmacéutica con el objetivo de facilitar la disponibilidad de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de buena calidad y, así, proteger la salud pública (OMS, 2002).

2.3.2 Bioequivalencia de medicamentos. La incorporación en el mercado farmacéutico de los llamados medicamentos genéricos, ha generado una problemática compleja que afecta un gran rango de entidades comenzando por el ámbito de la salud pública hasta llegar a la propia industria farmacéutica (Zapater y Horga, 1999).

Cuando el periodo de patente de un fármaco está a punto de expirar, el laboratorio farmacéutico que desarrolló la marca registrada desde este producto comúnmente designado como "innovador" o de "referencia" (R) puede intentar desarrollar una nueva formulación o forma farmacéutica, con el mismo principio activo para extender su marca de exclusividad. Paralelamente, otros laboratorios pueden intentar desarrollar marcas genéricas que contienen el mismo principio activo que el producto innovador, formulación de prueba (P) (Zapater y Horga, 1999).

Un tratamiento efectuado con un genérico tiene un coste indudablemente inferior a un medicamento de marca (el mismo principio activo y forma farmacéutica), y esta diferencia se debe principalmente a que el medicamento de marca refleja el costo de la gran inversión para desarrollarlo (estudios clínicos de eficacia y seguridad) que ha diferencia del medicamento genérico no lo precisan. Para poder realizar una comparación de estos dos tipos de medicamentos e investigar si son intercambiables se recurre a la “biodisponibilidad” (BD) y “bioequivalencia promedio” (BE) (Zapater y Horga, 1999).

2.3.3 Medicamento de marca. Es aquel que es trabajado bajo un nombre comercial específico, pues ha sido registrado por un laboratorio que ha invertido recursos en la fase de investigación y desarrollo de la molécula, dinero que luego buscará recuperar (con creces) durante su fase de comercialización, para lo cual habrá patentado el fármaco, lo que le permite tener la exclusividad sobre el comercio de este, al menos hasta que se cumpla el tiempo de caducidad de la patente. Para que un nuevo medicamento sea sacado al mercado debe pasar por una serie de etapas de desarrollo donde se determinan además de su eficacia, eficiencia y seguridad como molécula; la dosificación, la mejor forma de fabricación, el vehículo ideal (otras sustancias con las que se mezcla el fármaco para ayudar de diversas formas con su administración, absorción, etc.), las condiciones de conservación y transporte, su empaque, etc. (DIGEMID, 2001).

2.3.4 Medicamento genérico. Es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros. El costo debe ser menor que el de sus contrapartidas originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla, puesto que no tiene que demostrar su

eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que ha sido bien establecido por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica. De hecho, los fabricantes sólo tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el innovador y que se comporta en el organismo de la misma manera, es decir de manera equivalente. Sin embargo, estos medicamentos genéricos son equivalentes farmacéuticos con la marca registrada original en términos de ingredientes activos, pero pueden diferir en otros componentes como los saborizantes, estabilizadores, y demás excipientes, además del proceso de fabricación y en el propio laboratorio fabricante. Y ello es muy importante, porque es bien sabido que los efectos clínicos y el balance riesgo - beneficio de un medicamento no dependen exclusivamente de la actividad farmacológica de la sustancia activa sino que también influye la farmacocinética y la forma de acceder del medicamento al organismo. Así, la demostración de bioequivalencia de los medicamentos genéricos es de gran importancia porque, teóricamente, cualquier medicamento genérico debe ser bioequivalente con su contraparte registrada y por tanto podría ser intercambiado (Laosa y Col., 2009).

2.3.5 Biodisponibilidad. De acuerdo a la FDA (2003), se define como “la velocidad y extensión a la cual el ingrediente activo o entidad se absorbe desde una formulación y llega a estar disponible en el sitio de acción. Para formulaciones que no se absorben en el flujo sanguíneo, la biodisponibilidad se podría evaluar mediante mediciones que reflejasen la velocidad y extensión en la que el ingrediente activo o entidad esté disponible en el sitio de acción” (FDA, 2003).

La definición dada por la Agencia del Medicamento Europea es casi la misma pero considera un elemento adicional y específico “que se entiende que la extensión y la

velocidad de una sustancia activa o su entidad se libera desde una forma farmacéutica y llega a estar disponible en la circulación” (EMEA, 2001).

Significa la cantidad y velocidad a la cual el principio activo es absorbido desde un producto farmacéutico y queda disponible en su sitio de acción. La extensión y velocidad de la absorción desde una forma farmacéutica, reflejada por la curva de concentración - tiempo del fármaco administrado, en la circulación sistémica (Cid, 1982).

2.3.6 Bioequivalentes. Dos especialidades farmacéuticas serán bioequivalentes si siendo equivalentes químicos o alternativas farmacéuticas tienen una misma biodisponibilidad tras la administración de las mismas dosis molares en idénticas condiciones (Domenech y Martínez, 2001).

2.3.7 Alternativa Farmacéutica. Una alternativa farmacéutica es un término referido a aquellos medicamentos que contienen el mismo principio activo o entidad farmacéutica, pero difieren en la forma química (sal, éster, etc.) y/o forma farmacéutica (por ejemplo tabletas versus capsulas) (FDA, 2003).

Productos farmacéuticos que contienen idéntica especie terapéutica o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica o la misma sal o éster. Cada producto en forma individual, reúne los estándares de calidad (Gibaldi y Perrier, 2006).

2.3.8 Equivalente Farmacéutico. Se refiere a aquellas formulaciones que contienen la misma cantidad molar del principio activo o entidad en la misma forma farmacéutica y que tiene los mismos estándares (identidad, calidad, potencia, pureza, etc.). La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente

bioequivalencia y/o equivalencia terapéutica pues se pueden encontrar algunas diferencias en la calidad del producto, debido a los excipientes y/o procesos de manufactura (FDA, 2003).

2.4 Factores que pueden alterar la biodisponibilidad de los fármacos

Los ejemplos de factores que pueden alterar la biodisponibilidad incluyen las características de absorción y disolución inherentes a la forma química administradas (por ejemplo, sal, éster), la forma de dosificación (por ejemplo, comprimido, cápsula), la vía de administración, la estabilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal, y el grado de metabolización del fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica. Los fármacos se pueden metabolizar por las bacterias gastrointestinales y a través del hígado antes de alcanzar la circulación sistémica (Michael, 1994).

2.4.1 Factores de orden fisiológico. Son casi siempre factores de carácter individual, clínicamente poco manejables, ya que en ellos se conjugan factores como la edad, estado de salud del individuo, condiciones de reposo, etc., pero que son importantes desde el punto de vista de la selección de los voluntarios que intervienen en los estudios de biodisponibilidad (Cid, 1982).

La velocidad de vaciado gástrico reviste gran importancia en los fármacos que deben ser absorbidos en algún sitio específico del tracto gastrointestinal. En los casos de aquellos fármacos que se absorben a través del epitelio gástrico, esta función se ve favorecida por el tiempo de permanencia en el estómago. En contraste, los fármacos que se absorben mejor en el intestino se encontrarán en situación desfavorable por retardo en el paso hacia este. De especial importancia es este factor en la biodisponibilidad de fármacos protegidos por recubrimiento

entérico, el cual debe disolverse en las condiciones fisiológicas del intestino. El ritmo de vaciado estomacal puede ser alterado por numerosos factores, tanto de orden fisiológico como externos: estados de nerviosismo, hiperacidez, acción de otros fármacos, alimentación, etc. (Cid, 1982).

El efecto de los alimentos tiene asimismo gran importancia, ya que la ingestión de estos puede modificar no solo la motilidad del tracto gastrointestinal, sino también las secreciones. El aumento de la secreción de bilis, con sus componentes tensioactivos y solubilizantes, puede acelerar la disolución y absorción de compuestos que poseen baja solubilidad en medio acuoso. Por otra parte, los alimentos pueden dar origen a una infinidad de interacciones con los fármacos alterando la absorción de estos. Además, componentes normales de la mucosa gastrointestinal como la mucina, mucopolisacáridos que protege el epitelio, puede actuar como barrera para la absorción de ciertos fármacos, según ha sido comprobado en caso de ciertos anticolinérgicos cuaternarios. Otro factor al cual se le ha dado gran importancia últimamente por afectar la biodisponibilidad es el llamado "efecto de primer paso", el cual reduce la fracción de fármaco que llega a la circulación (Cid, 1982).

2.4.2 Características farmacotécnicas. En los estudios de biodisponibilidad es muy importante conocer los factores que puede influir en la evaluación del parámetro. La mayor de estas propiedades fisicoquímicas puede tener una influencia relevante en la velocidad de disolución. Para aquellos principios activos en los que su solubilidad y/o su velocidad de disolución pueda ser un factor limitativo de su absorción, los factores reseñados inciden directamente, en general, de forma relevante en su biodisponibilidad. Por consiguiente, es importante conocer y

establecer dichos parámetros para evitar modificaciones en la biodisponibilidad del fármaco en los distintos lotes de fabricación. Los factores de formulación y los factores tecnológicos también pueden jugar un papel importante en la biodisponibilidad de los fármacos y su estudio constituye una de las bases de la Biofarmacia, disciplina que describe de forma cuantitativa las respuestas terapéuticas en función de la mejor o peor formulación del medicamento (Domenech y Martínez, 2001).

2.5 El rol de la Farmacocinética y parámetros farmacocinéticos en bioequivalencia

La farmacocinética juega un rol muy importante en la biodisponibilidad. La farmacocinética, es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Su objetivo principal es comprender qué ocurre con un medicamento desde el momento en que este es administrado hasta su total eliminación del organismo. Para ello, se han utilizado modelos matemáticos para caracterizar y estimar parámetros clínicos relevantes asociados a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de las drogas. Estos modelos y parámetros farmacocinéticos, por un lado, tienen algunas propiedades que informan sobre la velocidad de absorción, acumulación, distribución, metabolismo y eliminación y por otro lado permiten construir modelos que incluyen factores importantes para el metabolismo de una droga (Rodda, 1990).

2.5.1 Principios farmacocinéticos. En la práctica terapéutica, un fármaco debe ser capaz de alcanzar el sitio de acción deseado después de administrarse por alguna vía conveniente. En algunos casos, un compuesto químico se absorbe, distribuye, administra y se convierte en un medicamento activo a través de un

proceso biológico –dentro del organismo. Tal compuesto químico es conocido como prodroga. Solo en pocas situaciones es posible aplicar directamente un fármaco en su tejido blanco, por ejemplo, la aplicación tópica de un antiinflamatorio en la piel o mucosa inflamada. Con mucha mayor frecuencia, un fármaco se administra en un compartimiento corporal, por ejemplo, el intestino, y debe desplazarse a su sitio de acción en otro compartimiento, por ejemplo el cerebro. Esto requiere que el fármaco sea absorbido en la sangre desde el sitio de administración y distribuido a su sitio de acción, permeándose a través de las diversas barreras que separan estos compartimentos. Por último, tras ejercer su efecto, un fármaco debe eliminarse a una velocidad razonable por desactivación metabólica, excreción del organismo o una combinación de estos procesos (Bertram, 2004).

2.5.2 Volumen de distribución. Relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con su concentración (C) en la sangre o el plasma (Bertram, 2004).

El volumen de distribución relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la concentración que presenta en la sangre o el plasma, según el líquido que se mida. Dicho volumen no necesariamente se refiere a un volumen fisiológico identificable, sino solo al volumen de líquido que se requería para contener todo el fármaco en el cuerpo a las mismas concentraciones en qué está presente en la sangre o el plasma (Goodman y Gilman, 1940).

2.5.3 Constante de velocidad. En farmacocinética las constantes de velocidad son factores que caracterizan la velocidad de cambio de la concentración del fármaco en un compartimiento dado. Representa la velocidad a la cual el fármaco entra a un compartimiento, se distribuye y se elimina (constante de absorción, distribución y eliminación, respectivamente). Existen también otras constantes de

velocidad que permiten describir procesos como aquellos que dan cuenta de la velocidad de metabolización del fármaco (Cid, 1982).

2.5.4 Depuración. La depuración (D) de un fármaco es el factor que predice el rango de eliminación en relación con la concentración del fármaco. Es importante señalar el carácter aditivo de la depuración debido a que la eliminación de un fármaco del cuerpo puede implicar procesos que ocurren en riñón, pulmón, hígado y otros órganos. Al dividir la velocidad de eliminación de cada órgano entre las concentraciones de fármaco que se les presenta, se obtiene la depuración respectiva en ese órgano. Juntas, estas distintas depuraciones son iguales a la depuración sistémica total (Bertram, 2004).

2.5.5 Vida media. También llamado (periodo de semieliminación, semivida, $t_{1/2}$) es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad de fármaco en el cuerpo para disminuir a la mitad (Goodman y Gilman, 1940).

2.6 Modelos compartimentales

El método más corriente utilizado para la caracterización farmacocinética de un medicamento, consiste en representar el organismo como un sistema de compartimientos, aun cuando, frecuentemente, estos compartimientos no tengan realidad anatómica o fisiológica manifiesta (Michael, 1994).

La interpretación de los datos experimentales se realiza con la ayuda de modelos basados en compartimientos. La utilización de modelos en farmacocinética supone al organismo dividido en diferentes regiones, unidas entre sí, en las cuales el fármaco se distribuye después de su entrada al torrente circulatorio. Si se considera que cada fluido, órgano, tejido o cada célula o grupo de células poseen diferentes

características fisicoquímicas y distintos grados de afinidad por los fármacos, podemos imaginar que en realidad el organismo humano o animal consiste en múltiples compartimientos en que, cada uno de ellos, actuaría como un compartimiento individual. Sin embargo, en el organismo animal solamente se tienen acceso a dos fluidos en los cuales es posible investigar la distribución de fármacos: la sangre y al orina. Solo en forma ocasional se puede utilizarse otro fluido u órgano al emplear métodos con trazadores radioactivos que se fijan específicamente en determinados tejidos (Cid, 1982).

Los modelos utilizados para describir la dinámica del fármaco en el organismo suelen estar basados en compartimientos, donde cada compartimiento se puede tomar como un espacio imaginario en el cuerpo que representa una combinación de tejidos y órganos en los cuales la concentración de una droga entra en equilibrio (Kwon, 2001).

El número de compartimientos se determina en forma empírica dependiendo de los perfiles de la concentración vs tiempo de la droga en el organismo (Kwon, 2001).

El modelo compartimental permite:

La comprensión conceptual de los ambientes de distribución de una droga entre el plasma (sangre) y otros tejidos y órganos en el cuerpo (Weiner y Yuh, 1994).

Evaluar empíricamente cambios en los procesos fisiológicos como el transporte de membranas o metabolismo sin efectuar las investigaciones del mecanismo (Weiner y Yuh, 1994).

Estimar los parámetros farmacocinéticos, tales como: constante de eliminación, clearance y volumen aparente de distribución (Domenech y Martínez, 2001).

El modelo compartimental requiere de un análisis matemático (usualmente a través de regresiones no lineales), para estimar los parámetros a partir del perfil farmacocinético. El primer paso es determinar el modelo mono, bi o multicompartimental (Weiner y Yuh, 1994).

2.6.1 Modelo monocompartmental. El modelo monocompartmental, que es el modelo más sencillo, considera al organismo como una sola unidad homogénea. Este modelo es especialmente útil para el análisis farmacocinético de los datos de concentración en sangre, plasma o suero y de excreción urinaria, de aquellos fármacos que después de su ingreso en la circulación sistémica se distribuyen con rapidez entre el plasma y otros fluidos y tejidos del organismo. Suponer que el organismo se comporta según un modelo monocompartmental no significa necesariamente que, en cualquier instante, exista la misma concentración de medicamento en todos los tejidos del organismo. Sin embargo, un modelo monocompartmental si presupone que cualquier cambio que ocurra en el plasma refleja cuantitativamente cambios ocurridos en los niveles tisulares del medicamento (Gibaldi y Perrier, 2006).

Un segundo criterio para utilizar un modelo monocompartmental es el de la eliminación del medicamento que se realiza en el organismo según una cinética de primer orden (es decir, la velocidad de eliminación del medicamento en el organismo es proporcional en cualquier instante a la cantidad de medicamento presente en el organismo en dicho instante). La constante de proporcionalidad que relaciona la velocidad y cantidad es la constante de velocidad de eliminación de primer orden, la cual se expresa en unidades de tiempo recíproco (por ejemplo: min^{-1}). En el organismo, la eliminación del medicamento puede discurrir mediante distintos

procesos entre los que se incluyen la vía renal y biliar, la biotransformación y la excreción en el aire espirado. La filtración glomerular en el riñón y la difusión pasiva en la bilis son sencillos procesos de filtración de primer orden, mientras que la secreción tubular en el riñón, la biotransformación y la secreción biliar implican frecuentemente procesos activos. En la farmacocinética no lineal, a concentraciones bajas, también puede describirse de manera aproximada por cinéticas de primer orden o lineales. Por lo tanto, la constante de velocidad de eliminación de primer orden aparente de un medicamento (K) puede ser la suma de las constantes de velocidad de varios procesos individuales (eliminación renal y biliar) (Gibaldi y Perrier, 2006).

2.6.2 Modelo bicompartimental. La mayoría de los medicamentos que penetran en la circulación sistémica necesitan un tiempo finito para distribuirse por completo en todo el espacio corporal disponible. Este hecho se pone de manifiesto en especial después de una inyección intravenosa rápida. Durante esta fase distributiva, las concentraciones de medicamento en el plasma disminuyen más rápidamente que en la fase posterior a la distribución. El que tal fase de distribución sea o no perceptible, depende de la frecuencia con que se tomen las muestras de sangre. Una fase de distribución puede durar únicamente unos minutos, horas o incluso días (Gibaldi y Perrier, 2006).

Puesto que la distribución del medicamento está relacionada con el flujo sanguíneo, los órganos y tejido muy bien perfundidos, como el hígado y el riñón, han de alcanzar con gran rapidez su equilibrio de distribución con la sangre. Frecuentemente, la sangre y todos los fluidos y tejidos rápidamente accesibles pueden tratarse cinéticamente como una unidad homogénea común que,

generalmente, se conoce como compartimento central. Como ya se ha hablado anteriormente en el modelo monocompartimental, homogeneidad cinética no significa necesariamente que las concentraciones de medicamento en todo los tejidos del compartimento central en cualquier tiempo dado sean las mismas. Sin embargo, si implica que cualquier cambio que se produzcan en los niveles plasmáticos de un medicamento se refleje cuantitativamente en otro en los niveles de los tejidos del compartimento central. Por consiguiente, después de la inyección intravenosa de un medicamento que presenta una farmacocinética bicompartmental, los niveles de medicamento en todos los tejidos y fluidos en el compartimento central deben disminuir más rápidamente durante la fase de distribución que durante la fase posterior a la distribución. Por el contrario, los niveles de medicamento en tejidos poco perfundidos (por ejemplo: músculos, tejidos magros y grasas) han de aumentar al principio, alcanzar un máximo y empezar a disminuir durante la fase de distribución. En un determinado momento, se alcanza un equilibrio de seudodistribución entre los tejido y fluidos del compartimento central y los tejidos poco perfundidos o menos accesibles. Una vez que se ha establecido este equilibrio de seudodistribución, la pérdida de medicamento en el plasma podrá describirse según un proceso monoexponencial, lo que indica homogeneidad cinética en todos los fluidos y tejidos del organismo. El acceso del medicamento a los distintos fluidos poco perfundidos puede realizarse a diferentes velocidades. Frecuentemente, sin embargo, para un determinado medicamento, estas velocidades son muy similares y, por ello, no pueden diferenciarse atendiendo sólo a los datos de concentración plasmática-tiempo (Gibaldi y Perrier, 2006).

2.7 Pruebas de bioequivalencia

Las agencias reguladoras destacan como más importantes los siguientes parámetros farmacocinéticos: Área bajo la curva de tiempo cero al tiempo t (ABC_{0-t}), donde t es el último punto al que es medible una concentración en cada formulación; Área bajo la curva de tiempo cero al tiempo infinito ($ABC_{0-\infty}$), en donde $ABC_{0-\infty} = ABC_{0-t} + C_t/K_{el}$, donde C_t es la última concentración de droga medible y K_{el} , es la constante de eliminación; la vida media de eliminación del fármaco ($t_{1/2}$), la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y, el tiempo en que aparece esta concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) (Tothfalusi y Col., 2001).

Los parámetros ABC_{0-t} y $ABC_{0-\infty}$, nos permite conocer la cantidad de droga absorbida en el organismo, y $C_{m\acute{a}x}$ con $T_{m\acute{a}x}$ nos indican la velocidad a la que el fármaco se absorbe y llega a la circulación sistémica (Tothfalusi y Col., 2001).

Hay un problema importante en el parámetro indicador de la velocidad de absorción. Tradicionalmente $T_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ representan en parte este fenómeno, sin embargo, $T_{m\acute{a}x}$ tiene la gran desventaja de su gran dependencia de la frecuencia de muestreo y $C_{m\acute{a}x}$ es una medida mixta que no solo representa a la velocidad de absorción sino también a la extensión o cantidad de droga absorbida. A pesar de este inconveniente, $C_{m\acute{a}x}$ sigue siendo el parámetro farmacocinético crítico a evaluar algún efecto adverso potencial en ciertos medicamentos y en conjunto con $T_{m\acute{a}x}$ proporcionan información clínica muy importante en términos de la velocidad de absorción (Tothfalusi y Col., 2001).

2.7.1 Límites o criterios de bioequivalencia. En la actualidad, las agencias más importantes a nivel mundial, FDA y EMEA (Agencia Europea de Medicamentos),

establecen que para evaluar la bioequivalencia (denominada como bioequivalencia promedio (ABE) en las dos regulaciones actuales), se debe realizar la comparación entre una formulación estándar o de referencia y la otra formulación de prueba. Si la razón de medias geométricas (GMR), de las medidas de biodisponibilidad de las dos formulaciones (Prueba de Referencia) comparadas cae dentro de uno límites establecidos (80/125%) la formulación de prueba puede ser considerada como bioequivalente respecto a la formulación de referencia (Senn, 2002).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Población

El estudio se realizó sobre doce voluntarios, seleccionados de la población estudiantil de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, con edades comprendidas entre 18 y 30 años. El peso corporal de los voluntarios osciló entre 44,8 – 82,3 Kg y la estatura entre 1,46 y 1,84 m. El proceso de selección se inició con aquellos sujetos, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, que decidieron participar espontáneamente después de ser informados sobre su función en el estudio.

Criterios de inclusión

- Edades comprendidas entre 18 y 30 años de edad.
- Peso corporal de acuerdo a talla.
- Sujetos con adecuado perfil renal.
- Sujetos con adecuado perfil hepático.

Criterios de exclusión

- Personas con antecedentes de alergias a Metformina.
- Personas con antecedentes de Hipoglucemia.
- Sujetos fumadores, consumidores de estimulante o cualquier otro fármaco.
- Sujetos con antecedentes de VIH, Hepatitis B y embarazadas en caso de mujeres.
- Personas con funciones hematopoyéticas anormales.
- Personas con antecedentes de cualquier situación que pudiera suponer un aumento del riesgo o dificultad en la interpretación de los resultados.

3.2 Lugar

Laboratorios del Área de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga.

3.3 Muestra

5 ml de sangre conteniendo Metformina.

3.4 Sistema de muestreo de los voluntarios

Muestreo por conveniencia. (Hernández y Col., 1991)

3.4.1 Unidad muestral

La unidad muestral lo constituye 1 mL de plasma sanguíneo.

3.5 Diseño metodológico.

3.5.1 Curva de calibración de Metformina Estándar (USP 35).

Se utilizaron estándares secundarios a concentraciones conocidas de Metformina Clorhidrato USP (pureza de 98.86%). Utilizando un equipo HPLC Focused Dionnex modelo UltiMate 3 000 (longitud de onda, 230 nm) controlado por el software Chromeleon. La separación cromatográfica se realizó mediante una columna C18 marca Dionnex, de 5,0 x 250 mm, con partículas de 5 μ m, utilizando como fase móvil una mezcla de Acetonitrilo - Buffer de Dihidrógeno Fosfato de Potasio 0,01 M a pH 7,5 (70:30 v/v), un flujo de 2,0 mL/min y volumen de inyección de 20 μ l. Con los datos obtenidos se grafica ABC vs Concentración plasmática de Metformina (Anexo N° 11).

Cuadro N° 01. Preparación de la curva de calibración de Metformina Estándar (USP 35).

Pesar Metformina USP exactamente 10 mg					
Enrasar en una fiola de 10 mL (concentración obtenida= 1 mg/mL)					
Tomar 0,5 mL y enrasar en una fiola de 50 mL (concentración obtenida= 10 ug/mL)					
Tomar	0,25 mL	0,50 mL	1,00 mL	2,00 mL	4,00 mL
Enrasar en H₂O	10 mL	10 mL	10 mL	10 mL	, 10 mL
Concentración final	0,25 ug	0,50 ug	1,00 ug	2,00 ug	4,00 ug
Leer en el HPLC a una Longitud de Onda = 230nm					
Utilizar agua como blanco					

3.5.2 Administración del fármaco

Las tabletas de Metformina de 850 mg genérico, fueron adquiridas en el Hospital Regional de Ayacucho, mientras que las tabletas de Glucophage®, de un establecimiento farmacéutico reconocido privado en la ciudad de Ayacucho. 12 Tablet de Metformina de 850 mg como genérico (Laboratorio Labot) color blanco, forma ovalada, lote: 120506. 12 tabletas de Metformina de 850 mg como medicamento de marca (Glucophage® - Laboratorio Merck), color blanco, forma circular, lote: 901431.

La administración de las dos formulaciones a los voluntarios se llevó a cabo de acuerdo al diseño aleatorio cruzado (al azar), en dos periodos (periodo uno y periodo dos), dos secuencias (medicamento genérico/medicamento de marca), con una dosis única en cada periodo, no replicado. En el periodo uno, seis sujetos recibieron la formulación de prueba (Metformina 850 mg) y los seis restantes la de referencia (Glucophage®); en el periodo dos; los voluntarios recibieron la formulación que no recibieron en la primera. Entre ambos periodos se dejó transcurrir dos semanas (Gibaldi y Perrier, 2006).

3.5.3 Extracción de plasma sanguíneo

Las muestras de sangre (5 mL) se recolectaron en tubos a los siguientes tiempos, en horas: 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0. Una vez obtenidas las muestras se centrifugaron a 3 500 rpm durante 15 minutos, se separó el plasma y se congeló a -20°C hasta el día del análisis.

3.5.4 Recuperación de concentración de Metformina

Se tomó 1 mL de plasma y se recuperó la Metformina por extracción líquido-líquido con 1 mL de n-hexano, previa precipitación de las proteínas con 1 mL de acetonitrilo, luego se extrajo la fase hexánica (1 mL), se dejó evaporar hasta el día siguiente y redisolvió en fase móvil (Acetonitrilo - Buffer de Dihidrógeno Fosfato de Potasio pH: 7,5).

3.5.5 Cuantificación

Las muestras se inyectaron en un HPLC Focused Dionnex modelo UltiMate 3 000 a las mismas condiciones que las descritas para la elaboración de la curva de calibración del estándar de Metformina.

La lectura en el HPLC es como ABC (Área Bajo la Curva) (No confundir el ABC como parámetro farmacocinético); cada ABC se multiplica por un factor de dilución que es igual a cinco en todos los casos, y a partir de este resultado se determinó para cada muestra la Concentración plasmática de Metformina utilizando la recta de calibración detallada anteriormente (Anexo N° 12, 13, 14 y 15).

3.6 Cálculos farmacocinéticos

Los cálculos se hicieron a partir de los datos de concentración plasmática de Metformina para cada tiempo, de acuerdo a un modelo monocompartimental lineal, por el método de los residuales (Domenech y Martínez, 2001).

Se requiere obtener una representación de los niveles plasmáticos $\log C_p$ v/s t (logaritmo de concentración plasmática versus el tiempo).

Se extrapola la fracción de la fase terminal (fase de eliminación) que se observa cuando el fármaco prácticamente solo sufre el proceso de eliminación (tomándose los últimos 4 puntos).

$$y = -m * x + b$$

$$\log C = -\frac{K_{el} * t}{2,303} + \log C^{\circ}$$

Para cada uno de los puntos experimentales correspondientes al tramo extrapolado se calcula la diferencia entre cada valor teórico extrapolado y el experimental obtenido al mismo tiempo.

$$y = -m * x + b$$

$$\log A = -\frac{K_{a} * t}{2,303} + \log A^{\circ}$$

Se representa estas diferencias en la gráfica $\log C_{resi}$ v/s tiempo, que son precisamente los residuales, y que son indicativos de la fracción de dosis que todavía no han llegado al plasma en cada tiempo considerado.

Si se unen los puntos residuales se obtiene una recta que se extrapola hasta el eje de ordenadas, la cual refleja la desaparición del fármaco del lugar de absorción en función de su paso al plasma.

Obtenida la recta de los residuales se calcula el valor de las semividas de absorción y eliminación haciendo uso de la ecuación que lo representa.

$$t_{2}^{1}el = \frac{0,693}{K_{el}}$$

$$t_{2}^{1}a = \frac{0,693}{K_{a}}$$

A partir de estos datos podemos determinar el $T_{m\acute{a}x}$:

$$T_{m\acute{a}x} = \frac{\ln \frac{K_a}{K_{el}} * \frac{A^o}{C^o}}{K_a - K_{el}}$$

Y la $C_{m\acute{a}x}$:

$$C_{m\acute{a}x} = C^o e^{-K_{el} \cdot T_{m\acute{a}x}} - A^o e^{-K_a \cdot T_{m\acute{a}x}}$$

Determinación de la ABC por el método de los trapecoides:

Este método se basa en descomponer la curva de niveles plasmáticos en una serie de segmentos trapecoidales, a los cuales es posible aplicar la expresión correspondiente al valor del área. El área de un trapecoide es igual, como es sabido, a la semisuma de las bases por la altura; siendo C_1 y C_2 : Concentración 1 y 2 respectivamente.

$$\text{Área de trapecoide} = \Delta t * \frac{C_1 + C_2}{2}$$

El área total entre cero y el ultimo punto experimental, t , se obtiene, por consiguiente, sumando todas las áreas parciales de los trapecoides en los que se ha descompuesto toda la curva de niveles plasmáticos.

$$ABC_0^T = \sum_0^t \frac{C_{t-1} + C_t}{2} \times \Delta t$$

El ABC_t^∞ se estima de la siguiente manera:

$$ABC_t^\infty = \frac{C_t}{K_{el}}$$

En la que C_t es la concentración plasmática del fármaco correspondiente al último punto experimental y K_{el} corresponde al valor absoluto de la inclinación de la recta

de regresión semilogarítmica obtenida con los puntos experimentales de la fase monoexponencial terminal de los niveles plasmáticos.

Entonces tenemos:

$$ABC_0^\infty = ABC_0^T + ABC_T^\infty$$

3.7 Cálculo Estadístico

El análisis estadístico realizado para la determinación de la bioequivalencia, se ha basado en las medias de los análisis farmacocinéticos ABC_0^T , ABC_0^∞ , $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de Metformina, mediante análisis de varianza de los promedios de ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$. Como se muestra en el Anexo N° 19 (ANMAT, 2000).

Calculados para un intervalo de confianza al 90% (IC 90%) utilizándose el programa SPSS para determinar $t_{(\alpha,\mu)}$ (aceptado $t_{(0,05,11)} = 1,796$), mediante la siguiente ecuación establecida, en donde T_{est} es la media del parámetro en cuestión (ABC , $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$) del medicamento genérico, $T_{referencia}$ es la media del parámetro del medicamento de marca, V_r es la varianza y n el numero de sujetos ensayados (Rodrigálvarez, 1999).

$$\text{Intervalo de Confianza} = \frac{T_{est} \pm t_{(\alpha,\mu)} \sqrt{\frac{2 \times V_r}{n}}}{T_{referencia}}$$

3.7.1 Límites o criterios debioequivalencia

Si la razón de medias (Ratio) de las dos formulaciones (genérico y de marca) comparadas cae dentro de los límites establecidos (0,80 – 1,20) por la FDA, la formulación de prueba puede ser considerada como bioequivalente respecto a la

formulación de referencia y sino es así se considera como bioequivalente (Senn, 2002)

$$\text{Ratio} = \frac{T_{\text{est}}}{T_{\text{referencia}}}$$

Cuadro N°02: Parámetro farmacocinéticos a comparar para determinar la Bioequivalencia, Ayacucho–2012.

	ABC_{0-10h}	$ABC_{0-\infty}$	$C_{\text{máx}}$	$T_{\text{máx}}$
Límites	0,80–1,25	0,80–1,25	0,80–1,25	0,80–1,25
IC90%				
Ratio				
Resultado				

En resultado: Bioequivalente o Bioinequivalente (cuando el medicamento genérico no es Bioequivalente con respecto al de marca).

IV RESULTADOS

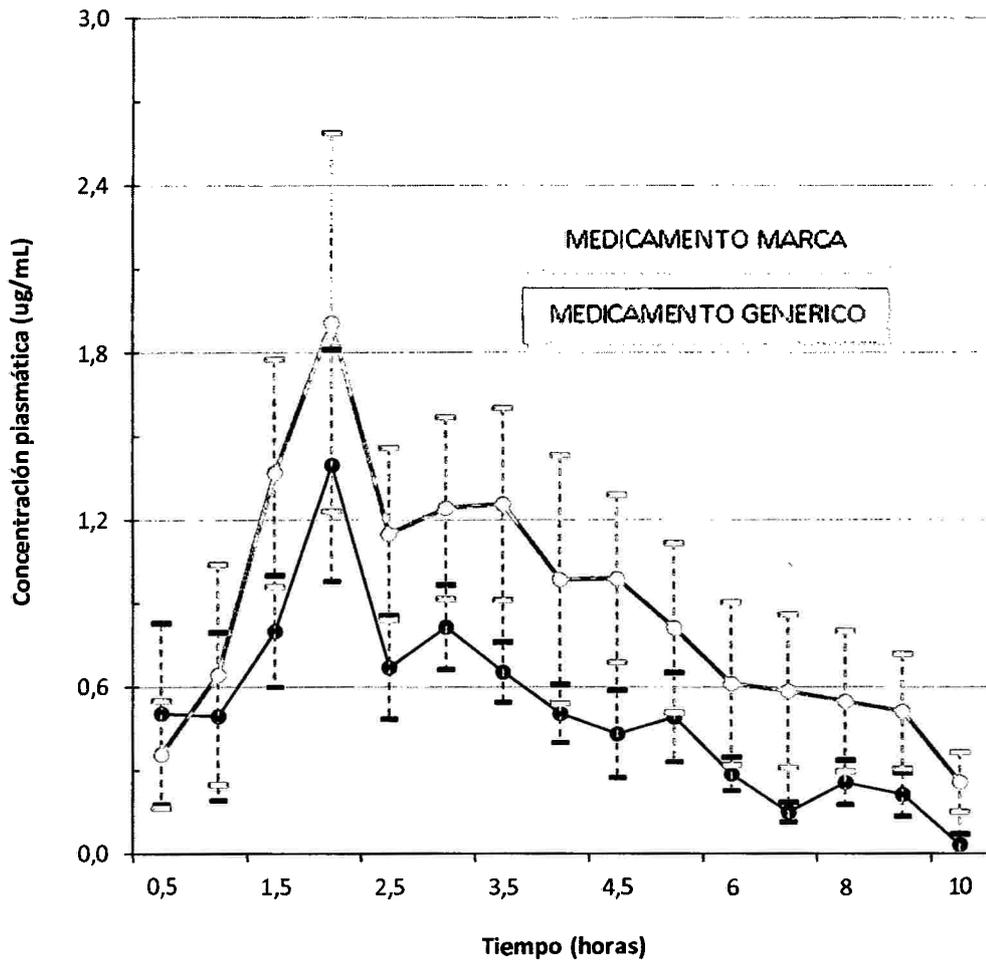


Gráfico N° 2. Concentración plasmática en función del tiempo de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento genérico y de marca, Ayacucho–2012.

Cuadro N° 3. Concentraciones plasmáticas máximas de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento genérico y de marca, Ayacucho – 2012.

N° de Voluntarios	Concentraciones máximas (ug/mL)	
	Genérico	Marca
1	2,13	2,81
2	1,96	2,79
3	2,18	3,10
4	2,10	2,21
5	2,15	2,81
6	2,18	2,93
7	2,21	3,01
8	2,05	2,64
9	0,97	1,14
10	0,81	0,97
11	1,04	1,21
12	0,82	1,05
Promedio	1,72	2,22
DE	0,60	0,86
Vr	0,36	0,75

Cuadro N° 4. ABC_{0-10h} (ug.h/mL) y $ABC_{0-\infty}$ (ug.h/mL) de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento genérico y de marca, Ayacucho–2012.

N° de Voluntarios	ABC_{0-10h} ug. h/mL		$ABC_{0-\infty}$ ug. h/mL	
	Genérico	Marca	Genérico	Marca
1	4,80	14,81	4,90	18,52
2	4,79	14,21	5,33	17,71
3	4,96	14,03	4,80	15,52
4	4,65	12,14	4,75	17,16
5	6,28	6,97	6,27	8,18
6	6,21	7,26	6,32	8,39
7	5,85	7,76	5,91	8,24
8	5,89	7,69	5,91	8,39
9	2,43	2,59	2,48	2,58
10	2,48	2,58	2,53	2,67
11	2,21	2,66	2,24	2,56
12	2,61	2,55	2,63	2,74
Promedio	4,43	7,94	4,51	9,56
DE	1,58	4,83	1,60	6,51
Vr	2.49	23.37	2.54	42.36

Cuadro N° 5. Tiempos máximos (horas) de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento genérico y de marca, Ayacucho – 2012.

N°de Voluntarios	Tiempo máximo (horas)	
	Genérico	Marca
1	2,00	2,00
2	2,00	2,00
3	2,00	2,00
4	2,00	2,00
5	2,00	2,00
6	2,00	2,00
7	2,00	2,00
8	2,00	2,00
9	3,50	2,50
10	2,50	3,00
11	3,50	3,00
12	3,00	3,00
Promedio	2,38	2,29
DE	0,61	0,45
Vr	0,37	0,20

Cuadro N° 6. Promedios de los parámetros farmacocinéticos del medicamento de marca y genérico, utilizados para la realización del cálculo estadístico, Ayacucho – 2012.

Parámetro	$C_{m\acute{a}x}$		ABC_{0-t}		$ABC_{0-\infty}$		$T_{m\acute{a}x}$	
	Genérico	Marca	Genérico	Marca	Genérico	Marca	Genérico	Marca
Promedio	1,72	2,22	4,43	7,94	4,51	9,56	2,38	2,29
DE	0,60	0,86	1,58	4,83	1,60	6,51	0,61	0,45
Vr	0,36	0,75	2,49	23,37	2,54	42,36	0,37	0,20

Cuadro N° 7. Parámetros farmacocinéticos de Metformina tabletas de 850 mg mostrando rangos y resultados obtenidos para ABC, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, Ayacucho – 2012.

	$C_{m\acute{a}x}$	ABC_{0-10h}	$ABC_{0-\infty}$	$T_{m\acute{a}x}$
Límites	0,70–1,43	0,80–1,25	0,80–1,25	0,80–1,20
IC90%	0,58–0,97	0,41–0,72	0,35–0,65	0,84–1,23
Ratio	0,77	0,57	0,48	1,04
Resultado	Bioequivalente	Bioequivalente	Bioequivalente	Bioequivalente

Bioequivalente: Presentan similar Biodisponibilidad.

Bioinequivalente: Presentan diferencias marcadas en su Biodisponibilidad.

V. DISCUSIÓN

En el Gráfico N° 02, es posible apreciar una variabilidad entre ambos medicamentos con sus respectivas desviaciones, observándose mayores concentraciones de Metformina alcanzadas en el tiempo del medicamento de marca con respecto al genérico, lo que demuestra la diferencia en la biodisponibilidad de ambos medicamentos, esta diferencia se puede dar por diversos factores como pueden ser: los factores de orden fisiológico como también los que interviene en la elaboración del medicamento.

En el Cuadro N° 3, se observan las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas para cada sujeto con el medicamento genérico y de marca respectivamente, mostrándose mayores concentraciones plasmáticas máximas de Metformina con el medicamento de marca con respecto al genérico, lo que demuestra que el medicamento de marca llega en mayor concentración al organismo que el genérico, esta diferencia puede deberse al proceso de disolución del medicamento, que es mas rápido en el de marca y la forma de acceder al organismo es también mayor en el medicamento de marca; el Anexo N° 19,

corresponde a los valores promedios con las respectivas medidas de dispersión obtenidos para ambos medicamentos y se observa también su diferencia marcada por los casos mencionados.

En el Cuadro N° 4, se observa las Área Bajo la Curva obtenidas para cada sujeto con el medicamento genérico y de marca respectivamente, mostrándose mayor biodisponibilidad de Metformina con el medicamento de marca con respecto al genérico, esta diferencia puede darse por diversos factores como pueden ser de formulación y los factores tecnológicos también pueden jugar un papel importante en la biodisponibilidad de los fármacos; esto se corrobora en el Anexo N° 20 donde se muestra la gran diferencia de la biodisponibilidad entre ambos, obteniéndose mejor biodisponibilidad el medicamento de marca que el genérico por las características indicadas.

En el Cuadro N° 5, se puede observar los tiempos máximos de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento de marca y genérico alcanzados por cada voluntario, en la cual no existe una diferencia tan marcada entre ambos medicamentos, este parámetro no es fundamental para establecer un criterio de bioequivalencia.

En el Cuadro N° 6, se puede observar los promedios obtenidos de los parámetros farmacocinéticos de ambos medicamentos mostrándose una diferencia de casi el doble de su valor del medicamento de marca con respecto al genérico, que puede ser a causa de diversos factores como son la formulación, los factores tecnológicos también pueden jugar un papel importante en la biodisponibilidad de los fármacos a partir de este dato se puede determinar la bioequivalencia del medicamento genérico con respecto al innovador o de marca.

En el Cuadro N° 6, el indicador mas importante para determinar la bioequivalencia es el ABC que nos permite conocer la cantidad de droga absorbida en el organismo, teniéndose en el medicamento genérico 4,51 ug.h/mL y el medicamento de marca 9,56 ug.h/mL, teniéndose una diferencia muy marcada por lo cual se puede decir que casi la mitad del medicamento genérico con respecto al de marca no ha sido absorbido en el intestino.

En el Cuadro N° 6, también se observa la diferencia de la $C_{m\acute{a}x}$ entre el medicamento de marca y el genérico, mostrándose una diferencia de casi el doble de su valor del medicamento de marca con respecto al genérico, este parámetro es muy importante ya que la $C_{m\acute{a}x}$ nos indica la velocidad con la cual el medicamento accede al organismo, entendiéndose que la velocidad de acceso al organismo del medicamento de marca es mayor que la del genérico.

En el Cuadro N° 6, se puede observar la comparación de los promedios de los tiempos máximos del medicamento de marca y genérico, en la cual no existe una diferencia tan marcada entre ambos medicamentos, por lo cual se puede decir que el tiempo necesario para que el medicamento alcance su máxima concentración es similar en ambos casos.

En el Cuadro N° 7, el Ratio de la $C_{m\acute{a}x}$, determinado para el medicamento genérico, se encuentra dentro de los límites establecidos, pero el IC 90% no se encuentra dentro de esos límites por lo cual no se considera como bioequivalente a la Metformina genérico con respecto al innovador o de marca.

En el Cuadro N° 7, el Ratio de la ABC_0^T , determinado para el medicamento genérico, no se encuentra dentro de los límites establecidos y el IC 90% tampoco se

encuentra dentro de esos límites por lo cual no se considera como bioequivalente a la Metformina genérico con respecto al innovador o de marca. En el Cuadro N° 7, el Ratio de la ABC_0^∞ , determinado para el medicamento genérico, no se encuentra dentro de los límites establecidos y el IC 90% tampoco se encuentra dentro de esos límites por lo cual no se considera como bioequivalente a la Metformina genérico con respecto al innovador o de marca. Si bien es cierto la Metformina genérico contiene el mismo principio activo que la Metformina de marca, los excipientes hacen que se comporte de una manera muy diferente en el organismo, en este caso disminuyendo la absorción, por lo cual la cantidad del Metformina absorbida por el organismo del medicamento genérico es inferior que el de marca y eso se ve reflejada en al ABC.

En el Cuadro N° 7, tanto el Ratio, como el IC 90% determinado para el $T_{m\acute{a}x}$ se encuentra dentro de los límites establecidos; sin embargo, no se considera al $T_{m\acute{a}x}$ un factor limitante para establecer la bioequivalencia. Las agencias reguladoras del país, requieren de estudios de biodisponibilidad "*in vivo*" para otorgar la licencia de comercialización a productos genéricos. Esto se debe a características de disolución y permeabilidad de los medicamentos genéricos que muchas veces no es suficiente con los ensayos "*in vitro*".

En el Anexo N° 14 y 15, se puede observar el comportamiento del medicamento genérico y de marca por cada voluntario, teniéndose en los cuatro primeros una diferencia muy marcada del medicamento de marca con respecto al genérico, y en los ocho restantes un comportamiento muy similar de los dos medicamentos, esto debido a las características farmacocinéticas de cada individuo.

En el Anexo 21 y 22 se puede observar los cromatogramas del Glucophage® observándose un ABC inferior en los primeros tiempos de muestreo y que va aumentando hasta llegar a un $C_{m\acute{a}x}$ y luego disminuye hasta la ultima toma de muestra, por la cual se define el comportamiento de la Metformina.

En la elaboración del piloto, para dar mayor seguridad a los voluntarios y evitar una hipoglicemia, se determinó el nivel de glucosa en los tiempos máximos con la administración de los dos medicamentos en estudio; llegando a una variación significativa, pero esto no implica que los dos medicamentos alcancen igual concentraciones en la sangre mas bien se debe a la farmacodinamia de la Metformina.

Las reacciones adversas también fueron indicadores de la concentración plasmática de ambos medicamentos, es así que con el medicamento de marca se mostraron mayor incidencia de estas reacciones adversas como son: cansancio, somnolencia, nauseas; por lo cual se podría decir que con el medicamento de marca se alcanza mayores concentraciones de Metformina que con el medicamento genérico.

En otros países se ha obtenido niveles plasmáticos del Glucophage utilizando un cromatógrafo líquido de alta eficacia (HPLC).

Un trabajo realizado por un laboratorio farmacéutico LAPROFF de Antioquía tuvo como resultado un $T_{m\acute{a}xANTIOQUIA} = 1,96$ h; $C_{m\acute{a}xANTIOQUIA} = 1,86$ ug/mL; $ABC_{0-tANTIOQUIA} = 9,36$ ug.h/mL; y $ABC_{0-\infty ANTIOQUIA} = 9,74$ ug.h/mL; y los resultados obtenidos en este trabajo fueron: $T_{m\acute{a}x PERU} = 2,29$ h; $C_{m\acute{a}x PERU} = 2,22$ ug/mL; $ABC_{0-tPERU} = 7,94$ ug.h/mL; $ABC_{0-\infty PERU} = 9,56$ ug.h/mL; encontrándose una pequeña variación en ABC_{0-t} de $\pm 1,42$. Se puede entender

esta diferencia por el tiempo de toma de muestra que es de 12 horas en el caso de Antioquía y 10 horas en el Perú.

En un estudio realizado en México en la Escuela de Medicina del Instituto Politécnico Nacional se obtuvo los siguientes resultados: $C_{\text{máx MEXICO}} = 1,60 \text{ ug/mL}$; $T_{\text{máx MEXICO}} = 2,64 \text{ h}$; y los resultados obtenidos en este trabajo fueron: $C_{\text{máx PERU}} = 2,22 \text{ ug/mL}$; $T_{\text{máx PERU}} = 2,29 \text{ h}$; encontrándose valores similares en ambos casos, debido a que la características farmacocinéticas entre un individuo y otro no pueden ser tan diferentes cuando se trabaja con un método muy parecido.

En un estudio realizado en Colombia por el Laboratorio Tecnoquímica S.A. el cual consistía en realizar una bioequivalencia entre una dosis única de 850 mg de Metformina, obteniéndose los siguientes resultados: $C_{\text{máx COLOMBIA}} = 1,64 \text{ ug/mL}$; $T_{\text{máx COLOMBIA}} = 2,48 \text{ h}$; $ABC_{0-\infty \text{ COLOMBIA}} = 10,06 \text{ ug.h/mL}$; y los resultados obtenidos en este trabajo son: $C_{\text{máx PERU}} = 2,22 \text{ ug/mL}$; $T_{\text{máx PERU}} = 2,29 \text{ h}$. $ABC_{0-\infty \text{ PERU}} = 9,56 \text{ ug.h/mL}$; encontrándose valores similares en ambos casos, debido a que la características farmacocinéticas entre un individuo y otro no pueden ser tan diferentes cuando se trabaja con métodos similares.

VI CONCLUSIONES

1. Se determinó que la Metformina tabletas de 850 mg genérico no es bioequivalente con su similar de marca, dado que los valores el IC 90% de los parámetros farmacocinéticos no están dentro de los límites establecido teniéndose: $ABC_{0-10h} = 0,41 - 0,72$; $ABC_{0-\infty} = 0,35 - 0,65$; $C_{m\acute{a}x} = 0,58 - 0,97$.
2. Se determinó las constantes y parámetros farmacocinéticos de interés de la Metformina tabletas de 850 mg genérico y se comparó con su similar de marca, teniéndose: $ABC_{0-tG} = 4,43 \text{ ug.h/mL}$; $ABC_{0-\infty G} = 4,51 \text{ ug.h/mL}$; $C_{m\acute{a}xG} = 1,72 \text{ ug/mL}$; $T_{m\acute{a}xG} = 2,38 \text{ h}$; $ABC_{0-tM} = 7,94 \text{ ug.h/mL}$; $ABC_{0-\infty M} = 9,56 \text{ ug.h/mL}$; $C_{m\acute{a}xM} = 2,22 \text{ ug/mL}$; $T_{m\acute{a}xM} = 2,29 \text{ h}$.

VII RECOMENDACIONES

- Es importante la realización de un perfil renal y hepático para disminuir los posibles errores dados por la variabilidad interindividual, debido a que estos influyen mucho en la farmacocinética del medicamento.
- Se puede hacer uso de otros de equipos de alta tecnología como Cromatógrafo de Gases acoplado a Masas, para afianzar aun más los trabajos de investigación de este tipo.
- Es preciso que las autoridades pertinentes exijan a los laboratorios farmacéuticos a realizar estudios de bioequivalencia *in vivo* a sus productos antes de su comercialización para mejorar la calidad de estos.
- Los medicamentos que requieren estudios *de bioequivalencia in vivo* son aquellos de estrecho margen terapéutico, por lo cual son a estos medicamentos quienes se les debería realizar este tipo de estudio, dado que la concentración mínima y la concentración toxica es muy estrecha y es mas susceptible a una intoxicación.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.** ANMAT. 2000, Resolución S.P. y R.S. N° 189/00, Boletín Oficial de la República Argentina, Argentina.
2. **Bertram G,** 2004, **Farmacología Básica y Clínica,** 9a ed. Manual Moderno, México.
3. **Bravo L, y Marhuenda E,** 2005, **Manual de Farmacoterapia.** 1ª ed. Elsevier, España.
4. **Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica.** 2008, **Estudio de Bioequivalencia de Metformina 850 mg tabletas fabricadas por laboratorios Laproff.** Antioquía.
5. **Cid C,** 1982, **Introducción a la Farmacocinética.** 1a ed. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, Santiago.
6. **Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID)** 2001. **Medicamentos Esenciales Genéricos y sus alternativas de marca.** Ministerio De Salud, Lima - Perú.
7. **Domenech J, y Martínez J,** 2001, **Biofarmacia y Farmacocinética.** 2 vols. 1a ed.: Síntesis S.A. Madrid.
8. **Fanny C,** 2011, **Bioequivalencia de dos formulaciones de Metformina, tabletas de 850 mg, en voluntarios sanos colombiano.** IATREIA Colombia.
9. **Instituto Politécnico Nacional,** 2009, **Escuela Superior de Medicina Sección de Estudios de Pos grado e Investigación. Farmacocinética**

poblacional de Metformina en mexicanos Medico Cirujano Lina Marcela Barranco Garduño. México D.F.

10. **Food and Drug Administration** - FDA, 2003, Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations, Department of Health and Human Services. Rock ville, New York.
11. **Flórez J**, 1997, Farmacología Humana, 3a ed. Masson, Barcelona.
12. **Gibaldi M, Perrier D**, 2006, Farmacocinética. 1a ed. Reverte, Madrid.
13. **Giarcovich S**, 2003, Implementación de Estudios de bioequivalencia en las Américas - Estudio Diagnostico, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Buenos Aires.
14. **Goodman L, y Gilman A**, 1940, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9 a ed. Mc Graw- Hill Interamericana, México.
15. **Hernández R, Fernández C, y Baptista P**, 1991, Metodología de la investigación, 5a ed. Mc Graw - Hill, México.
16. **Herrera C**, 2004, Genéricos y bioequivalencia, Balance y Perspectivas en América Latina, 1ª ed. Acción Internacional para la Salud. (AIS). Lima.
17. **Kwon Y**, 2001. Handbook of essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientist, Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York.

18. **Laosa O, Guerra P, y López J, 2009, Estudios de bioequivalencia, la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos.1a ed. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica, Perú.**
19. **Ley General de Salud Nº 26842, 1997, Diario Oficial El Peruano.**
20. **Michael W, 1994, Farmacocinética Clínica Básica. 2a ed.Díaz de Santos, Madrid.**
21. **Organización Mundial de la Salud. 2002, 126° Sesión del Comité Ejecutivo. Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas.**
22. **Ministerio de Salud. 1997, Decreto Supremo 010-97-SA. Reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines. Lima, Minsa.**
23. **Rodda B, 1990, Bioavailability: desing and analysis. In Statistical Methodology in the pharmaceutical, Sciences.Berry D, Marcel Dekker.INC, NewYork.**
24. **Rodrigálvarez D, 1999, Genéricos claves para su conocimiento y comprensión. 1a ed. Edimsa, Madrid.**
25. **Senn S, 2002, Cross-over Trials in Clinical Reseaech. JhonWiley y Sons, England.**
26. **Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha K, Rawson M, y Hubbard J, 2001, Evaluation of the Bioequivalence of Highly-Variable Drugs and Products, New York.**

27. **Universidad de Chile.** 2007, Desarrollo y validación de una metodología analítica para cuantificar Metformina en plasma. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico. Santiago de Chile.
28. **Weiner D, y Yuh L,** 1994, Bioavailability studies. In Statistics in the Pharmaceutical Industry. Buncher R, 2nd edition. Marcel Dekker. INC. New York.
29. **Zapater P, y Horga J,** 1999, Bioequivalencia y Genéricos. Los estudios de bioequivalencia. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización, Rev. Neurol, República de Cuba.
30. **Agencia Europea de Medicamentos (EMA),** 2001. Report CPMP/1678/00, Committee for Proprietary Medicinal Products, European Public, Assessment Report (EPAR) Active Substance.

ANEXOS

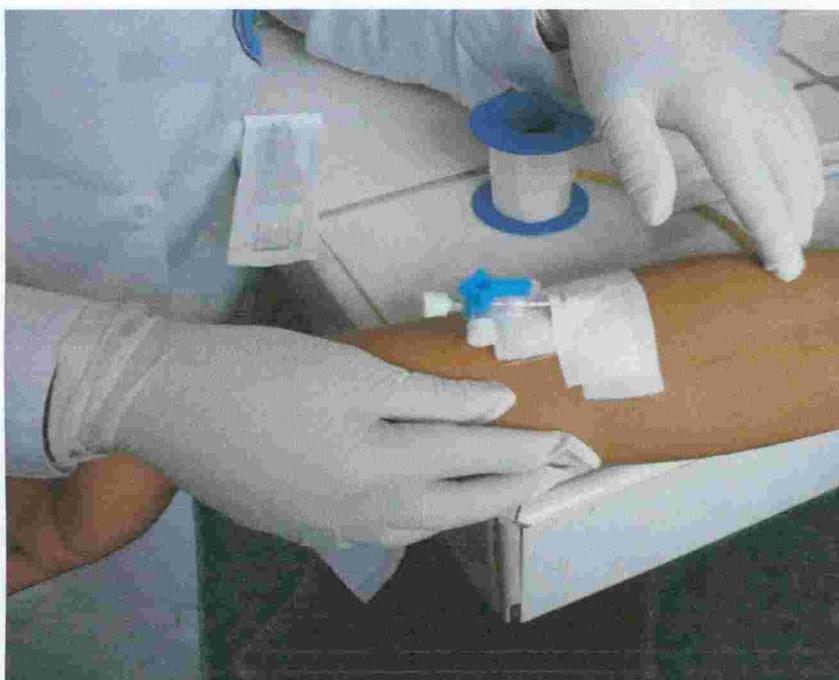
ANEXO 1

Equipo HPLC, modelo ultimate 3000. Marca "Dionex", Ayacucho-2012.



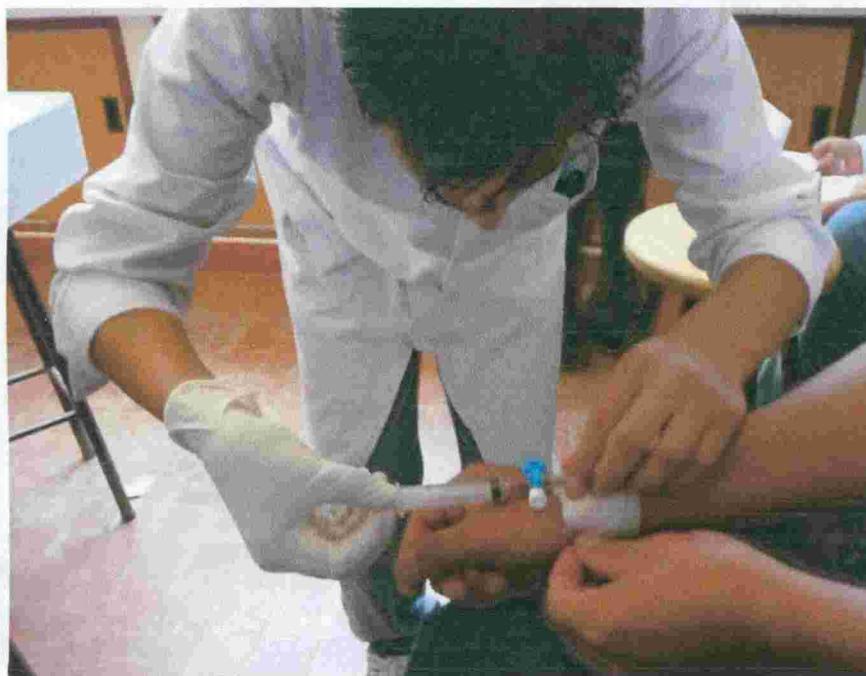
ANEXO 2

Colocación de una vía para la extracción de sangre, Ayacucho-2012.



ANEXO 3

Extracción de muestras, realizado en los ambientes del laboratorio de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, Ayacucho-2012.



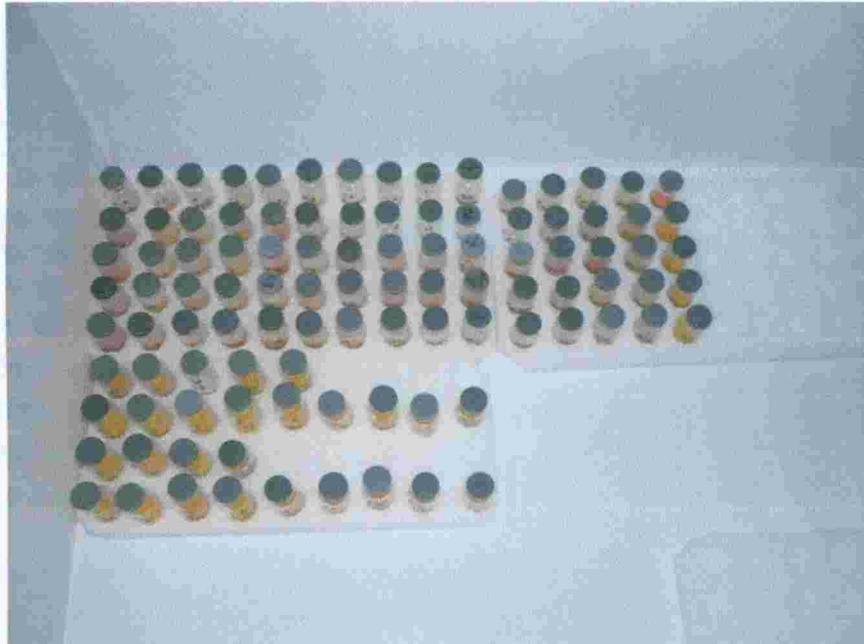
ANEXO4

Muestra de sangre extraídas a diferentes tiempos, Ayacucho-2012.



ANEXO 5

Muestra de los viales conteniendo el plasma a diferentes tiempos de los 12 voluntarios, Ayacucho-2012.



ANEXO 6

Adición de 1 ml de acetonitrilo a cada muestra para precipitación, Ayacucho-2012.



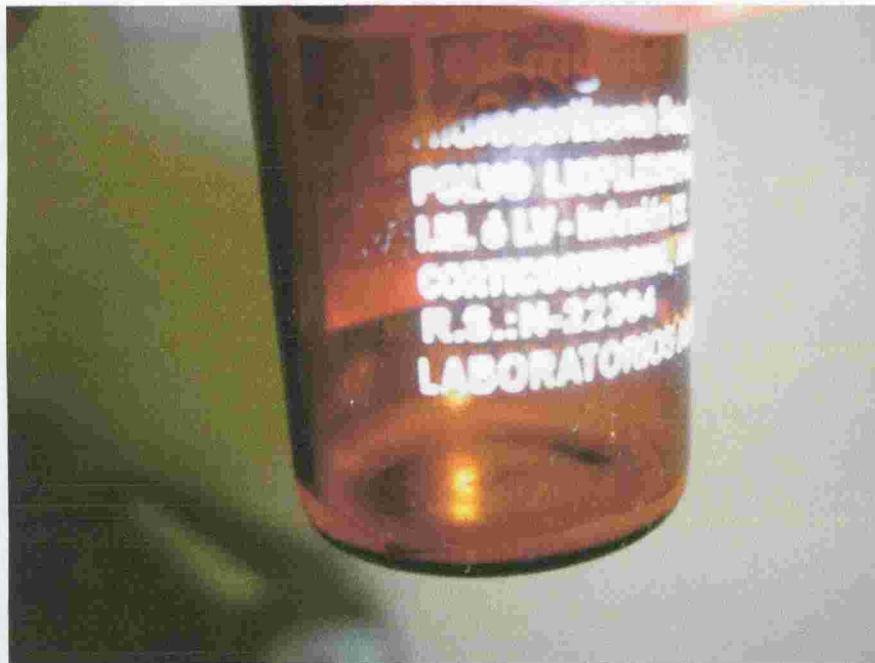
ANEXO 7

Formación de 2 fases al agregar 1 mL de n-hexano, Ayacucho-2012.



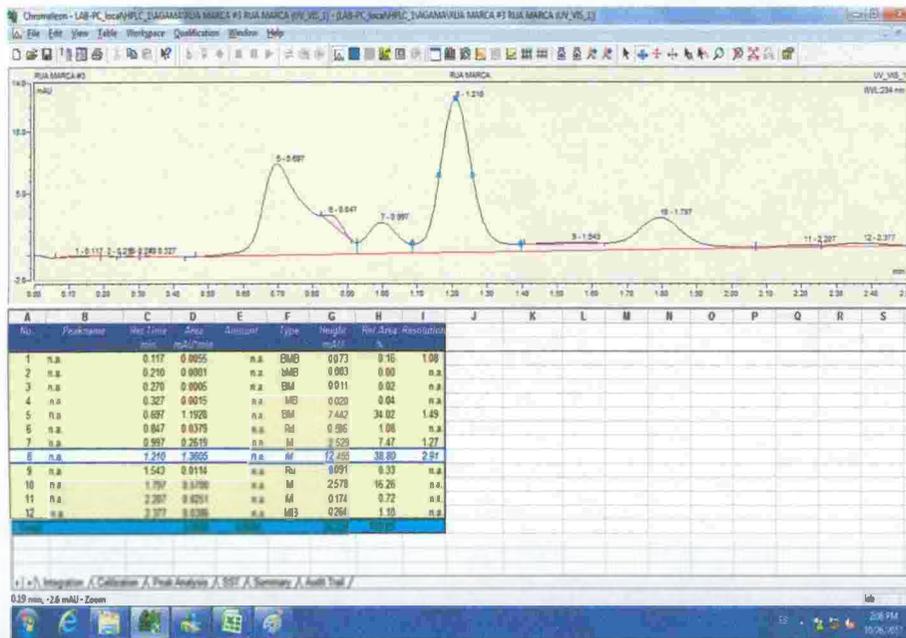
ANEXO 8

Trazas de Metformina observados al día siguiente de la evaporación,
Ayacucho-2012.



ANEXO 9

Identificación de Metformina por HPLC, Ayacucho-2012.



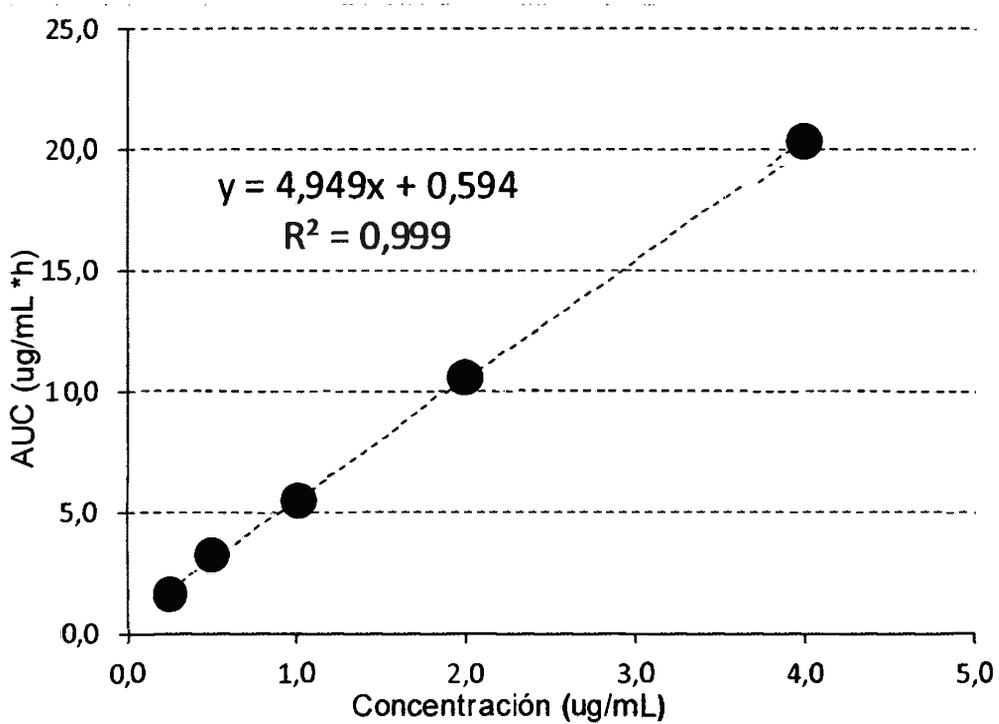
ANEXO 10

Área Bajo la Curva arrojado por el HPLC, del estándar de Metformina en función de la concentración, por tres repeticiones, Ayacucho-2012.

Concentración	ABC 1	ABC2	ABC3	Promedio
0,25	1,6527	1,6513	1,6532	1,6524
0,50	3,2543	3,2543	3,2543	3,2543
1,00	5,2551	5,7545	5,4774	5,4957
2,00	10,3665	10,6679	10,7072	10,5805
4,00	20,8700	20,4741	19,7062	20,3501

ANEXO 11

Curva de calibración del estándar de Metformina, Ayacucho-2012.



ANEXO 12

Área Bajo la Curva arrojado por el Equipo HPLC del medicamento genérico,

Ayacucho-2012.

Tiempo (h)	ABC (ug/mL*h)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,20	0,21	0,20	0,20	1,44	1,44	1,44	1,44	0,40	0,25	0,29	0,67
1,0	0,27	0,19	0,46	0,17	1,38	1,42	1,37	1,36	0,36	0,36	0,40	0,32
1,5	0,99	1,00	0,95	1,01	1,35	1,37	1,34	1,34	0,59	0,77	0,45	0,56
2,0	2,01	1,90	1,97	2,16	2,08	2,08	2,08	2,08	0,59	0,56	0,64	0,58
2,5	1,19	1,24	1,30	1,04	0,41	0,40	0,43	0,39	0,97	0,98	0,98	0,94
3,0	0,89	0,98	0,88	0,82	1,27	1,42	1,07	1,32	0,84	0,92	0,51	1,08
3,5	0,95	0,95	0,95	0,95	0,56	0,59	0,36	0,72	1,02	0,97	1,13	0,94
4,0	0,90	0,90	0,90	0,90	0,51	0,52	0,50	0,50	0,64	0,78	0,45	0,70
4,5	0,86	0,86	0,86	0,86	0,67	0,57	0,63	0,81	0,27	0,27	0,27	0,28
5,0	0,93	0,91	1,04	0,83	0,73	0,83	0,74	0,62	0,33	0,35	0,37	0,28
6,0	0,50	0,54	0,48	0,50	0,41	0,35	0,45	0,45	0,41	0,39	0,40	0,43
7,0	0,30	0,30	0,27	0,34	0,37	0,45	0,31	0,34	0,31	0,30	0,32	0,31
8,0	0,32	0,31	0,33	0,33	0,60	0,61	0,60	0,60	0,38	0,36	0,41	0,39
9,0	0,30	0,31	0,32	0,26	0,54	0,61	0,64	0,37	0,34	0,34	0,34	0,35
10,0	0,27	0,27	0,28	0,28	0,20	0,14	0,22	0,23	0,15	0,16	0,15	0,14

Del 1 al 12 se refiere al número de voluntario.

ANEXO 13

Áreas Bajo la Curva arrojado por el Equipo HPLC del medicamento de marca, Ayacucho-2012.

Tiempo (h)	ABC (ug/mL*h)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,94	0,85	0,97	1,01	0,27	0,16	0,34	0,32	0,34	0,34	0,34	0,34
1,0	2,69	1,67	1,62	1,79	0,10	0,10	0,11	0,08	0,63	0,54	0,78	0,56
1,5	5,66	1,61	1,53	1,84	2,27	2,27	2,26	2,29	0,65	0,63	0,67	0,65
2,0	2,10	2,88	3,15	2,27	2,93	3,03	3,06	2,71	0,46	0,46	0,46	0,47
2,5	4,22	2,22	2,22	1,22	0,93	0,55	0,87	1,37	1,15	1,13	1,11	1,20
3,0	3,27	2,36	2,16	1,29	1,46	1,54	1,42	1,41	1,14	1,13	1,16	1,12
3,5	3,38	2,45	2,24	1,44	1,36	1,66	1,24	1,18	0,85	0,95	0,80	0,81
4,0	4,46	2,41	2,43	1,55	0,45	0,31	0,53	0,50	0,88	0,84	0,89	0,90
4,5	4,45	1,75	1,78	1,83	1,02	0,95	0,94	1,15	0,65	0,66	0,63	0,65
5,0	3,59	1,59	1,59	1,59	0,92	0,93	0,92	0,92	0,39	0,39	0,41	0,37
6,0	3,44	1,43	1,43	1,43	0,55	0,57	0,54	0,54	0,32	0,33	0,33	0,31
7,0	3,34	1,34	1,34	1,34	0,60	0,58	0,61	0,60	0,28	0,27	0,28	0,29
8,0	3,21	1,24	1,24	1,14	0,68	0,61	0,75	0,68	0,22	0,22	0,22	0,22
9,0	2,12	0,97	0,86	1,03	0,82	0,65	0,97	0,85	0,23	0,24	0,23	0,21
10,0	1,57	0,56	0,50	0,56	0,51	0,57	0,46	0,50	0,21	0,21	0,20	0,21

Del 1 al 12 se refiere al número de voluntario.

ANEXO 14. Concentraciones plasmáticas de Metformina tabletas de 850 mg en función del tiempo del medicamento genérico, Ayacucho 2012.

Tiempo (horas)	Concentración plasmática (ug/mL)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,03	0,03	0,02	0,03	1,30	1,30	1,30	1,30	0,18	0,04	0,08	0,43
1,0	0,10	0,02	0,29	n,d	1,24	1,27	1,23	1,22	0,14	0,14	0,18	0,10
1,5	0,83	0,84	0,80	0,86	1,21	1,23	1,20	1,20	0,36	0,52	0,22	0,32
2,0	1,88	1,77	1,84	2,04	1,95	1,95	1,95	1,95	0,36	0,33	0,40	0,35
2,5	1,05	1,09	1,16	0,89	0,26	0,25	0,28	0,24	0,70	0,72	0,72	0,68
3,0	0,73	0,83	0,72	0,66	1,13	1,27	0,93	1,18	0,58	0,66	0,28	0,81
3,5	0,80	0,80	0,80	0,80	0,41	0,44	0,21	0,58	0,75	0,71	0,86	0,68
4,0	0,75	0,75	0,75	0,75	0,36	0,37	0,36	0,35	0,40	0,53	0,23	0,46
4,5	0,71	0,71	0,71	0,71	0,52	0,43	0,48	0,66	0,06	0,06	0,06	0,07
5,0	0,77	0,75	0,89	0,67	0,59	0,69	0,60	0,47	0,12	0,14	0,15	0,07
6,0	0,33	0,37	0,31	0,33	0,56	0,20	0,30	0,30	0,19	0,17	0,18	0,20
7,0	0,13	0,13	0,09	0,17	0,22	0,31	0,16	0,19	0,10	0,09	0,10	0,10
8,0	0,15	0,13	0,16	0,15	0,45	0,46	0,45	0,45	0,17	0,14	0,19	0,17
9,0	0,12	0,14	0,14	0,09	0,39	0,46	0,49	0,22	0,13	0,12	0,12	0,14
10,0	0,10	0,10	0,11	0,10	0,05	n,d	0,07	0,08	n,d	n,d	n,d	n,d

Del 1 al 12, se refiere al número de voluntarios

ANEXO 15. Concentraciones plasmáticas de Metformina tabletas de 850 mg en función del tiempo del medicamento de marca, Ayacucho-2012.

Tiempo (horas)	Concentración plasmática (ug/mL)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,94	0,69	0,82	0,86	0,2	0,01	0,19	0,17	0,12	0,12	0,12	0,12
1,0	1,69	1,53	1,48	1,66	n,d	n,d	n,d	n,d	0,39	0,31	0,53	0,33
1,5	1,66	1,48	1,39	1,71	2,13	2,13	2,12	2,15	0,41	0,39	0,42	0,41
2,0	2,76	2,78	3,06	2,15	2,80	2,89	2,93	2,57	0,24	0,24	0,23	0,24
2,5	1,89	2,10	2,10	1,07	0,78	0,40	0,72	1,23	0,87	0,85	0,83	0,91
3,0	1,94	2,25	2,04	1,14	0,13	1,40	1,28	1,27	0,86	0,86	0,88	0,85
3,5	2,05	2,34	2,13	1,30	1,22	1,52	1,10	1,03	0,60	0,68	0,55	0,55
4,0	2,13	2,29	2,32	1,41	0,30	0,16	0,38	0,35	0,62	0,58	0,63	0,64
4,5	1,78	1,61	1,65	1,70	0,87	0,81	0,80	1,01	0,41	0,42	0,39	0,41
5,0	1,59	1,45	1,45	1,45	0,78	0,78	0,77	0,77	0,17	0,17	0,19	0,15
6,0	1,43	1,29	1,29	1,29	0,40	0,42	0,40	0,39	0,11	0,11	0,12	0,10
7,0	1,34	1,20	1,20	1,20	0,45	0,43	0,46	0,46	0,07	0,06	0,07	0,08
8,0	1,21	1,09	1,09	0,99	0,53	0,47	0,60	0,53	0,01	0,01	0,01	0,01
9,0	0,95	0,81	0,70	0,88	0,68	0,50	0,83	0,70	0,02	0,03	0,02	0,01
10,0	0,54	0,39	0,33	0,39	0,36	0,42	0,31	0,35	n,d	n,d	n,d	n,d

Del 1 al 12, se refiere al número de voluntarios

ANEXO 16

Parámetros farmacocinéticos obtenidos por el método de los residuales, del medicamento genérico, Ayacucho-2012.

Voluntario	K_{el}	K_a	A^o	C^o	$t_{1/2el}$	$t_{1/2ab}$	C_t
1	0,89	1,56	27,35	15,23	0,78	0,44	0,0964
2	0,88	0,99	69,5	63,83	0,79	0,69	0,0964
3	1,12	1,17	257,04	248,86	0,62	0,59	0,1071
4	0,69	1,00	27,73	21,97	0,99	0,69	0,1031
5	1,12	1,12	4808,39	4808,39	0,62	0,62	0,0485
6	1,23	1,28	332,66	322,11	0,56	0,54	0,010
7	0,64	0,97	16,18	14,49	1,08	0,71	0,0714
8	0,49	0,72	4,61	5,74	1,41	0,96	0,0835
9	0,64	0,72	9,09	8,87	1,07	0,96	0,0518
10	0,61	0,84	7,43	6,59	1,14	0,82	0,0422
11	0,58	0,66	6,08	5,95	1,19	1,06	0,0521
12	0,73	0,76	16,63	16,9	0,94	0,92	0,0610

Del 1 al 12 se refiere al número de voluntario.

ANEXO 17

Parámetros farmacocinéticos obtenidos por el método de los residuales, del medicamento de marca, Ayacucho-2012.

Voluntario	K_{el}	K_a	A^0	C^0	$t_{1/2el}$	$t_{1/2ab}$	C_t
1	0,09	1,04	2,08	2,46	7,92	0,66	0,5374
2	0,09	1,07	2,18	2,28	7,52	0,65	0,3894
3	0,12	0,67	2,76	2,77	5,68	1,03	0,3323
4	0,10	1,45	2,53	2,34	7,16	0,48	0,3896
5	0,53	1,14	15,17	1,19	1,30	0,61	0,3609
6	0,46	1,41	13,00	6,87	1,52	0,49	0,4207
7	0,49	1,16	13,24	8,07	1,40	0,55	0,3118
8	0,64	0,99	22,75	18,07	1,09	0,69	0,3502
9	0,45	1,03	1,91	1,61	1,55	0,67	0,0004
10	0,53	0,88	2,92	2,60	1,29	0,79	0,0019
11	0,47	0,97	2,13	1,95	1,48	0,72	0,0020
12	0,34	1,07	1,49	1,19	2,02	0,65	0,0011

Del 1 al 12 se refiere al número de voluntario.

ANEXO 18. Parámetros, para las medias de las concentraciones plasmáticas del medicamento genérico y de marca, Ayacucho-2012.

MEDICAMENTO GENERICO						
ECUACION DE LA FASE DE ELIMINACION						
$y = -0,26x + 0,99$						
ECUACION DE LA FASE DE ABSORCION						
$y = -0,49x + 1,19$						
K_{el}	K_a	C^o	A^o	C_t	$t_{1/2el}$	$t_{1/2a}$
0,59	1,12	9,84	15,49	0,0325	1,17	0,62
MEDICAMENTO MARCA						
ECUACION DE LA FASE DE ELIMINACION						
$y = -0,07x + 0,60$						
ECUACION DE LA FASE DE ABSORCION						
$y = -0,61x + 0,73$						
K_{el}	K_a	C^o	A^o	C_t	$t_{1/2el}$	$t_{1/2a}$
0,16	1,40	4,01	5,38	0,2578	4,33	0,495

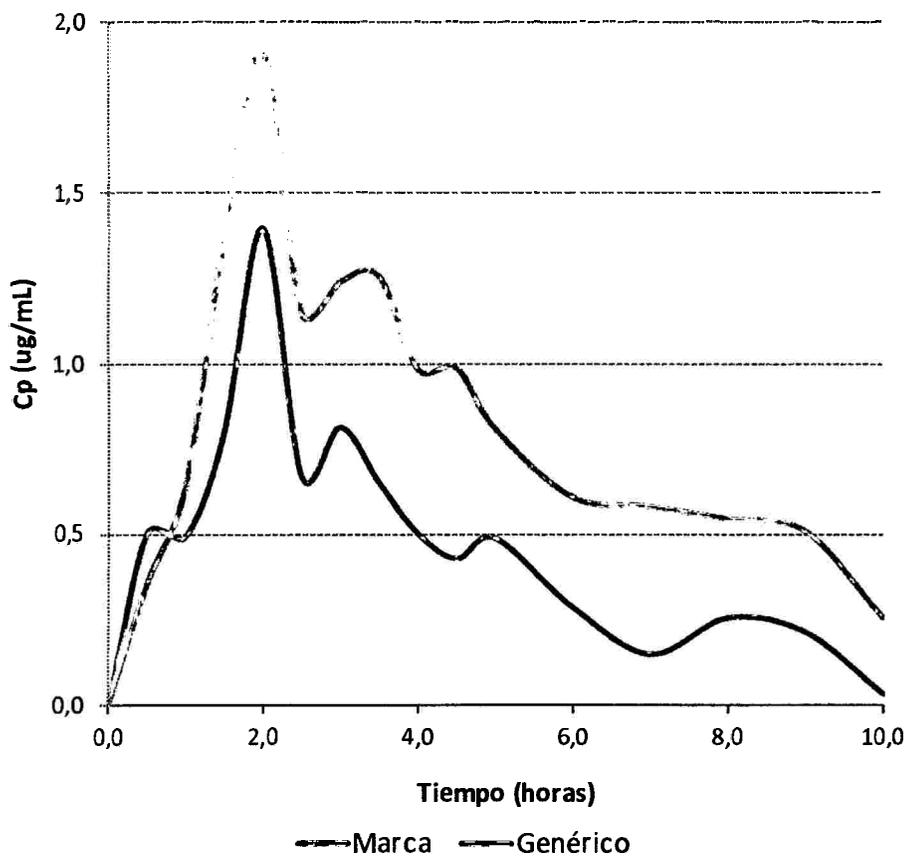
ANEXO 19

Concentraciones plasmáticas promedio de Metformina tableta de 850 mg en función del tiempo del medicamento genérico y de marca, Ayacucho-2012.

Tiempo (horas)	Concentración plasmática de Metformina tableta de 850 mg (ug/mL)	
	Genérico	Marca
0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
0,50	0,50 ± 0,57	0,36 ± 0,34
1,00	0,49 ± 0,53	0,64 ± 0,69
1,50	0,80 ± 0,35	1,37 ± 0,72
2,00	1,40 ± 0,74	1,91 ± 1,19
2,50	0,67 ± 0,33	1,15 ± 0,54
3,00	0,81 ± 0,27	1,24 ± 0,58
3,50	0,65 ± 0,19	1,26 ± 0,61
4,00	0,50 ± 0,18	0,99 ± 0,79
4,50	0,43 ± 0,26	0,99 ± 0,53
5,00	0,49 ± 0,28	0,81 ± 0,54
6,00	0,29 ± 0,11	0,61 ± 0,52
7,00	0,15 ± 0,06	0,58 ± 0,48
8,00	0,26 ± 0,14	0,55 ± 0,46
9,00	0,21 ± 0,14	0,51 ± 0,36
10,00	0,03 ± 0,07	0,26 ± 0,19

ANEXO 20

Curva de la concentración plasmática en función del tiempo de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento genérico y de marca, Ayacucho-2012.



ANEXO 21

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo....., de..... años de edad y con DNI N°....., que me encuentro en buen estado de salud, manifiesto que he sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la extracción de un volumen de 5 ml de mi sangre cada media hora hasta las 5 horas y luego cada hora hasta las 10 horas haciendo un total de 15 muestras (75 ml de sangre por periodo – 150 ml en los dos periodos) para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación titulado "Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos. Ayacucho-2012." Realizado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Ronmer Agama Villavicencio, con el fin de mejorar los conocimientos de Bioequivalencia de este medicamento.

He sido informado/a de los posibles perjuicios que la extracción de una muestra de 150 ml de sangre puede tener sobre mi bienestar y salud, la toma de muestra lo realizará un personal técnico en enfermería autorizado y con experiencia en el ámbito clínico. La investigación se llevará a cabo en los ambientes de los Laboratorios del Área de Farmacia y Bioquímica de la FCB de la UNSCH, se realizará en dos periodos con un tiempo de lavado de una semana y serán observadas y procesadas solo por el investigador brindando así absoluta confidencialidad, y se me brindará los beneficios del análisis y el manejo de equipos utilizados en este proyecto.

También he sido informado/a que puedo dejar de participar en el estudio en cualquier momento sin recibir ninguna penalización. Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que esta extracción tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Ayacucho, 6 de Octubre del 2012.

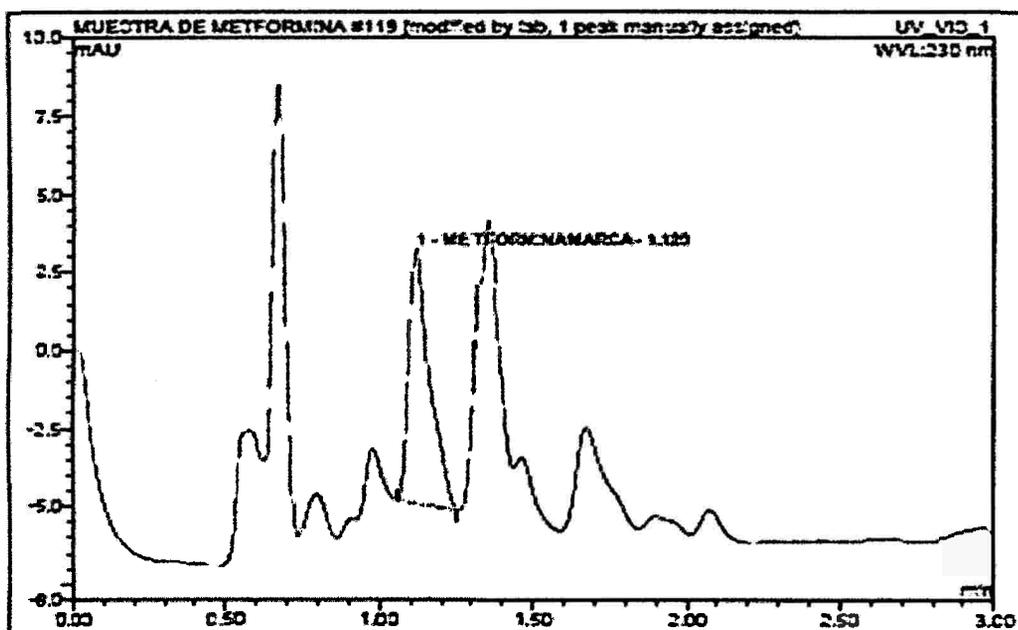
.....

ANEXO 21. Cromatograma de Metformina mostrándose ABC para la muestra N° 7.

LAB. CONTROL DE CALIDAD-FARMACIA Y BIOQUIMICA / UNSCH

Page 1-1
11/24/2012 8:06 PM

119 METFORMINA			
Sample Name:	METFORMINA	Injection Volume:	20.0
Vial Number:	RC7	Channel:	UV_VIS_1
Sample Type:	unknown	Wavelength:	230.0
Control Program:	2 programa 24-11-2012	Bandwidth:	1
Quantif. Method:	metodo 24-11-2012	Dilution Factor:	1.0000
Recording Time:	11/24/2012 18:46	Sample Weight:	1.0000
Run Time (min):	3.00	Sample Amount:	1.0000



No.	Ret. Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel. Area %	Amount	Type
1	1.12	METFORMINA MARCA	8.195	0.656	100.00	n.a.	8.195
Total:			8.195	0.656	100.00	0.000	

OPERADOR: _____

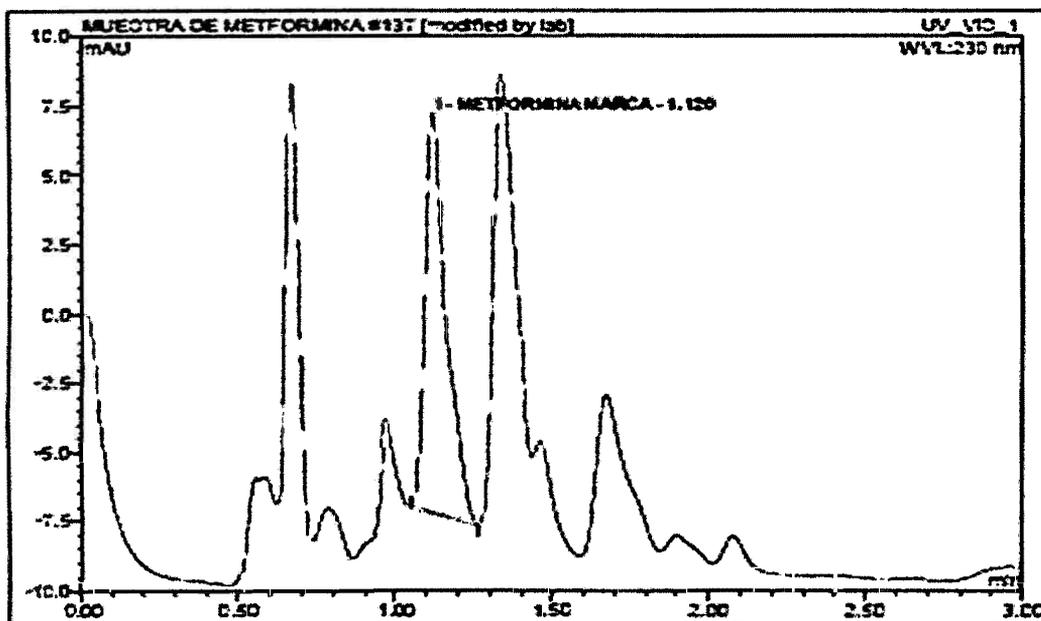
ANEXO 22. Cromatograma de Metformina mostrándose ABC para la muestra N° 10.

LAB. CONTROL DE CALIDAD-FARMACIA Y BIOQUIMICA / UNSCH

Page 1-1
11/24/2012 8:10 PM

137 METFORMINA

Sample Name:	METFORMINA	Injection Volume:	20.0
Vial Number:	RD2	Channel:	UV_VIS_1
Sample Type:	unknown	Wavelength:	230.0
Control Program:	2 programa 24-11-2012	Bandwidth:	1
Quant. Method:	metodo 24-11-2012	Dilution Factor:	1.0000
Recording Time:	11/24/2012 19:57	Sample Weight:	1.0000
Run Time (min):	3.00	Sample Amount:	1.0000



No.	Ret. Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel. Area %	Amount	Type
1	1.12	METFORMINA MARCA	14.424	1.166	100.00	n.a.	SMB
Total:			14.424	1.166	100.00	0.000	

OPERADOR: _____

TÍTULO: Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos. Ayacucho-2012.

PERSONAL INVESTIGADOR: Ronmer Agama Villavicencio.

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES				METODOLOGÍA
				VARIABLE INDEPENDIENTE:	Definición	Operativización	Indicador	
Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos. Ayacucho-2012	¿Serán Bioequivalentes las tabletas de Metformina 850mg en presentación genérico y de marca?	Objetivo General Determinar la Bioequivalencia de Metformina tableta de 850 mg medicamento genérico y de marca Objetivo Especifico 1. Determinar la Bioequivalencia a in vivo de la Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca. 2. Determinar las constantes y parámetros farmacocinéticos de interés de la metformina tabletas de 850 mg genérico y comparlas con un medicamento de marca.	Hi: las tabletas de Metformina 850mg genérico y de marca son Bioequivalentes cuando se administran en dosis iguales. Ho: las tabletas de Metformina 850mg genérico y de marca no son Bioequivalentes cuando se administran en dosis iguales. He: - Cmax del medicamento genérico \approx Cmax del medicamento de marca. - Tmax del medicamento genérico \approx Tmax del medicamento de marca. - ABC medicamento genérico \approx ABC medicamento de marca.	Variable	Definición	Operativización	Indicador	
				dosis	Cantidad de una droga que se administra para lograr un efecto determinado.	Se tomará el dato de la concentración en estudio (850mg).	Milligramo	
				Medicamento de marca.	Es aquel que es trabajado bajo un nombre comercial registrado por un laboratorio que ha invertido en la investigación y desarrollo de la molécula.	Se determinará su Biodisponibilidad en muestras sanguíneas.	Nombre, concentración, laboratorio, lote.	
				Medicamento genérico	Es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros.	Se determinará su Biodisponibilidad en muestras sanguíneas.	Nombre, concentración, laboratorio, lote.	
VARIABLE DEPENDIENTE: Bioequivalencia.								
				Área bajo la curva (ABC)	Refleja la cantidad de fármaco que accede inalterado a la circulación sistémica.	Se determinará las ABC del analito extraído de la sangre.	Deben estar entre 80 – 125%.	
				Concentración máxima (Cmax).	Cuantifica la velocidad de absorción del principio activo.	Se determinará las Cmax del analito extraído de la sangre.	Deben estar entre 70 – 143%.	
				Tiempo máximo (Tmax).	Tiempo necesario para que se alcance la Cmax.	Se determinará los Tmax del analito extraído de la sangre.	Deben estar entre 80 – 120%.	

Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos. Ayacucho - 2012.

Ronmer Agama Villavicencio¹, Marco Rolando Aronés Jara², Juan Climaco Paniagua Segovia³

¹ Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga.

RESUMEN

Objetivo. Determinar la Bioequivalencia de Metformina tableta de 850 mg genérico y de marca. **Materiales y métodos.** Se utilizó un diseño aleatorio cruzado, en dos periodos y dos secuencias, con 2 semanas de lavado, con 6 voluntarios sanos de ambos sexos entre 18 y 30 años, a quienes se le suministraron el medicamento de marca o genérico, luego se extrajo 5ml de sangre a los tiempos establecidos para su cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para determinar la Bioequivalencia, se comparó las medias del genérico/marca de los parámetros farmacocinéticos, con un intervalo de confianza al 90% cuyos rangos de variabilidad estén dentro del intervalo de 0,8 – 1,25 según la OMS y la FDA. **Resultados.** Los parámetros farmacocinéticos obtenidos son: $ABC_{GENÉRICO(0-t)} = 4,43$ ug. h/m; $ABC_{MARCA(0-t)} = 7,94$ ug. h/mL; $ABC_{GENÉRICO(0-\infty)} = 4,51$ ug.h/mL; $ABC_{MARCA(0-\infty)} = 9,56$ ug.h/mL; $C_{máxGENÉRICO} = 1,72$ ug/mL; $C_{máxMARCA} = 2,22$ ug/mL; $T_{máxGENÉRICO} = 2,33$ horas; $T_{máxMARCA} = 2,29$ horas. **Al comparar las medias del ABC y $C_{máx}$ muestra la Bioequivalencia entre el medicamento genérico y de marca.** **Conclusiones.** La metformina genérico no es bioequivalente al de marca en velocidad y cantidad de metformina absorbida por el organismo.

Palabras claves: Bioequivalencia, Metformina, Farmacocinética, medicamento innovador y genérico.

SUMMARY

Objective. Determine the Bioequivalence of Metformin 850 mg tablet generic and innovator. **Materials and methods.** We used a randomized crossover design, in two periods and two sequences, with 2-week washout, with 6 healthy volunteers of both sexes between 18 and 30 years, who are supplied to the innovator or generic, then extracted 5ml of blood to the time set for its quantification by high resolution liquid chromatography (HPLC). To establish bioequivalence, the mean was compared generic / innovator of pharmacokinetic parameters, with a confidence interval of 90% variability whose ranges are within the range of 0.8 to 1.25 according to WHO and the FDA. **Results.** The pharmacokinetic parameters obtained are: $ABC_{GENÉRICO(0-t)} = 4,43$ ug. h/m; $ABC_{BRAND(0-t)} = 7,94$ ug. h/mL; $ABC_{GENÉRICO(0-\infty)} = 4,51$ ug. h/mL; $ABC_{BRAND(0-\infty)} = 9,56$ ug. h/mL; $C_{máxGENÉRICO} = 1,72$ ug/mL; $C_{máxBRAND} = 2,22$ ug/mL; $T_{máxGENÉRICO} = 2,33$ horas; $T_{máxBRAND} = 2,29$ horas. **When comparing the mean ABC and $C_{máx}$ bioequivalence shows between generic and innovator.** **Conclusions.** Metformin is not bioequivalent to generic innovative metformin speed and amount absorbed by the body.

Keywords: bioequivalence, Metformin, Pharmacokinetics, innovator and generic.

INTRODUCCIÓN

La demostración de bioequivalencia de los medicamentos genéricos es de gran importancia. En Europa y en los Estados Unidos de Norteamérica la autorización de medicamentos genéricos descansa en la demostración de la bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad comparada in vivo. Estos argumentos son imprescindibles para la autorización de la comercialización de los fármacos genéricos por parte de las autoridades sanitarias europeas y norteamericanas. Como medida de la cantidad de fármaco absorbido se utiliza el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC), y como indicador de la velocidad de absorción se mide la concentración máxima ($C_{máx}$) alcanzada en la curva concentración-tiempo y el tiempo que tarda en alcanzarse ($T_{máx}$). El objetivo final de todo este proceso tiene como único sentido poner a disposición de la sociedad fármacos de calidad, que además puedan contribuir a una utilización más racional de los recursos económicos en el sistema sanitario (Laosa y Col., 2009).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud es la entidad responsable de regular y garantizar que los medicamentos en el mercado nacional sean de calidad, seguros y eficaces. (Ley General de Salud, 1997).

Este estudio se limita a determinar la bioequivalencia de las tabletas de Metformina de 850 mg (Laboratorio Labot) con su similar Glucophage (Laboratorio Merck), comparando sus valores de $C_{máx}$, $T_{máx}$ y ABC, así como también sus parámetros y constantes farmacocinéticas, que deben cumplir con los requisitos establecidos por la FDA de 85– 125% para este tipo de estudio (FDA, 2003). Por tal motivo, se plantea el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo General

- Determinar la bioequivalencia de Metformina tableta de 850 mg en medicamento genérico y de marca.

Objetivos Específicos

- Determinar la bioequivalencia in vivo de la Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca.
- Determinar las constantes y parámetros farmacocinéticos de interés de la Metformina tabletas de 850 mg genérico y compararlas con su similar de marca.

MATERIALES Y METODOS

UBICACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó en los Laboratorios del Área Académica de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de Mayo a Setiembre del 2012.

MATERIALES

Población

El estudio se realizó sobre 12 voluntarios, seleccionados de la población estudiantil de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, con edades comprendidas entre 18 y 30 años. El peso corporal de los voluntarios osciló entre 44,8 – 82,3 Kg y la estatura entre 1,46 y 1,84 m.

Criterios de inclusión

- Edades comprendidas entre 18 y 30 años de edad.
- Peso corporal de acuerdo a talla.
- Sujetos con adecuado perfil renal y hepático.

Criterios de exclusión

- Personas con antecedentes de alergias a Metformina.
- Personas con antecedentes de Hipoglucemia.
- Sujetos fumadores, consumidores de estimulante o cualquier otro fármaco.
- Sujetos con antecedentes de VIH, Hepatitis B y embarazadas en caso de mujeres.
- Personas con funciones hematopoyéticas anormales.

Correspondencia:

Ronmer Agama Villavicencio: paracelso_fb@hotmail.com
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga
Fac. Ciencias Biológicas- Av. Independencia s/n
Ciudad Universitaria

- Personas con antecedentes de cualquier situación que pudiera suponer un aumento del riesgo o dificultad en la interpretación de los resultados.

Muestra

5 ml de sangre conteniendo Metformina.

DISEÑO METODOLÓGICO

Curva de calibración de Metformina Estándar (USP 35).

Se utilizaron estándares secundarios a concentraciones conocidas de Metformina Clorhidrato USP (pureza de 98,86%). Utilizando un equipo HPLC Focused Dionnex modelo UltiMate 3000 (longitud de onda, 230 nm) controlado por el software Chromeleon. La separación cromatográfica se realizó mediante una columna C18 marca Dionnex de 5,0 x 250 mm, con partículas de 5 µm, utilizando como fase móvil una mezcla de Acetonitrilo - Buffer de Dihidrógeno Fosfato de Potasio 0,01 M a pH 7,5 (70:30 v/v), un flujo de 2,0 mL/min y volumen de inyección de 20 µl. Con los datos obtenidos se grafica ABC vs Concentración plasmática de Metformina.

Administración del Fármaco

Las tabletas de metformina de 850 mg genérico, fueron adquiridas en el hospital regional de Ayacucho, mientras que las tabletas de Glucophage®, de un establecimiento farmacéutico reconocido privado en la ciudad de Ayacucho. Doce tabletas de metformina de 850 mg como genérico (laboratorio Labot) color blanco, forma ovalada, lote: 120506. Doce tabletas de metformina de 850 mg como medicamento de marca (Glucophage® - laboratorio Merck), color blanco, forma circular, lote: 901431.

La administración de las dos formulaciones a los voluntarios se llevó a cabo de acuerdo al diseño aleatorio cruzado (al azar), en dos periodos, dos secuencias (medicamento genérico/medicamento de marca), con una dosis única en cada periodo, no replicado. En el periodo uno, seis sujetos recibieron la formulación de prueba (metformina 850 mg) y los seis restantes la de referencia (Glucophage®); en el periodo dos; los voluntarios recibieron la formulación que no recibieron en la primera. Entre ambos periodos se dejó transcurrir dos semanas (Gibaldi y Perrier, 2006).

Extracción de plasma sanguíneo

Las muestras de sangre (5 mL) se recolectaron en tubos a los siguientes tiempos, en horas: 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0. Una vez obtenidas las muestras se centrifugaron a 3500 rpm durante 15 minutos, se separó el plasma y se congeló a -20°C hasta el día del análisis.

Recuperación de concentración de Metformina

Se tomó 1 mL de plasma y se recuperó la Metformina por extracción líquido-líquido con 1 mL de n-hexano, previa precipitación de las proteínas con 1 mL de acetonitrilo, luego se extrajo la fase hexánica (1 mL), se dejó evaporar hasta el día siguiente y redisolvió en fase móvil (Acetonitrilo - Buffer de Dihidrógeno Fosfato de Potasio pH: 7,5).

Cuantificación

Las muestras se inyectaron en un HPLC Focused Dionnex modelo UltiMate 3000 a las mismas condiciones que las descritas para la elaboración de la curva de calibración del estándar de Metformina.

La lectura en el HPLC es como ABC (Área Bajo la Curva) (No confundir el ABC como parámetro farmacocinético); cada ABC se multiplica por un factor de dilución que es igual a cinco en todos los casos, y a partir de este resultado se determinó para cada muestra la Concentración plasmática de Metformina utilizando la recta de calibración detallada anteriormente.

Cálculos farmacocinéticos

Los cálculos se hicieron a partir de los datos de concentración plasmática de Metformina para cada tiempo, de acuerdo a un modelo monocompartimental lineal, por el método de los residuales (Domenech y Martinez, 2001).

Se requiere obtener una representación de los niveles plasmáticos log Cp vs t (logaritmo de concentración plasmática versus el tiempo).

Se extrapola la fracción de la fase terminal (fase de eliminación) que se observa cuando el fármaco prácticamente solo sufre el proceso de eliminación (tomándose los últimos 4 puntos).

$$\log C = -\frac{K_{el} \cdot t}{2,303} + \log A^{\circ}$$

Para cada uno de los puntos experimentales correspondientes al tramo extrapolado se calcula la diferencia entre cada valor teórico extrapolado y el experimental obtenido al mismo tiempo.

$$\log A = -\frac{K_{a} \cdot t}{2,303} + \log A^{\circ}$$

Se representa estas diferencias en la gráfica log C_{rest} v/ s tiempo, que son precisamente los residuales, y que son indicativos de la fracción de dosis que todavía no han llegado al plasma en cada tiempo considerado.

Si se unen los puntos residuales se obtiene una recta que se extrapola hasta el eje de ordenadas, la cual refleja la desaparición del fármaco del lugar de absorción en función de su paso al plasma.

Obtenida la recta de los residuales se calcula el valor de las semividas de absorción y eliminación haciendo uso de la ecuación que lo representa.

$$t_{1/2e} = \frac{0,693}{K_{el}}$$

$$t_{1/2a} = \frac{0,693}{K_a}$$

A partir de estos datos podemos determinar el T_{máx}:

$$T_{máx} = \frac{\ln \frac{K_a}{K_{el}} \cdot \frac{A^{\circ}}{C^{\circ}}}{K_a - K_{el}}$$

Y la C_{máx}:

$$C_{máx} = C^{\circ} e^{-K_{el} \cdot T_{máx}} - A^{\circ} e^{-K_a \cdot T_{máx}}$$

Determinación de la ABC por el método de los trapezoides:

Este método se basa en descomponer la curva de niveles plasmáticos en una serie de segmentos trapezoidales, a los cuales es posible aplicar la expresión correspondiente al valor del área. El área de un trapezoide es igual, como es sabido, a la semisuma de las bases por la altura; siendo C₁ y C₂: Concentración 1 y 2 respectivamente.

$$\text{Área de trapezoide} = \Delta t \cdot \frac{C_1 + C_2}{2}$$

El área total entre cero y el último punto experimental, t, se obtiene, por consiguiente, sumando todas las áreas parciales de los trapezoides en los que se ha descompuesto toda la curva de niveles plasmáticos.

$$ABC_0^t = \sum_0^t \frac{C_t - 1 + C_t}{2} \cdot \Delta t$$

El ABC_t[∞] se estima de la siguiente manera:

$$ABC_t^{\infty} = \frac{C_t}{K_{el}}$$

En la que C_t es la concentración plasmática del fármaco correspondiente al último punto experimental y K_{el} corresponde al valor absoluto de la inclinación de la recta de regresión semilogarítmica obtenida con los puntos experimentales de la fase monoexponencial terminal de los niveles plasmáticos.

Entonces tenemos:

$$ABC_0^{\infty} = ABC_0^t + ABC_t^{\infty}$$

Cálculo Estadístico

El análisis estadístico realizado para la determinación de la bioequivalencia, se ha basado en las medias de los análisis farmacocinéticos ABC₀^t, ABC₀[∞], C_{máx} y T_{máx} de Metformina, mediante análisis de varianzas de los promedios de ABC_{0-t}, ABC_{0-∞}, C_{máx}, T_{máx} (ANMAT, 2000).

Cuadro N° 4. Promedios de los parámetros farmacocinéticos del medicamento de marca y genérico, utilizados para la realización del cálculo estadístico, Ayacucho – 2012.

MEDICAMENTO	GENÉRICO	MARCA	GENÉRICO	MARCA	GENÉRICO	MARCA	GENÉRICO	MARCA
PROMEDIO	1,72	2,22	4,43	7,94	4,51	9,56	2,38	2,29
DE	0,60	0,86	1,58	4,83	1,60	6,51	0,61	0,45
Vr	0,36	0,75	2,49	23,37	2,54	42,36	0,37	0,20

Cuadro N° 5. Parámetros farmacocinéticos de Metformina tabletas de 850 mg mostrando rangos y resultados obtenidos para Ayacucho – 2012.

Límites	0,70–1,43	0,80–1,25	0,80–1,25	0,80–1,20
IC90%	0,58–0,97	0,41–0,72	0,35–0,65	0,84–1,23
Ratio	0,77	0,57	0,48	1,04
Resultado	Bioequivalente	Bioequivalente	Bioequivalente	Bioequivalente

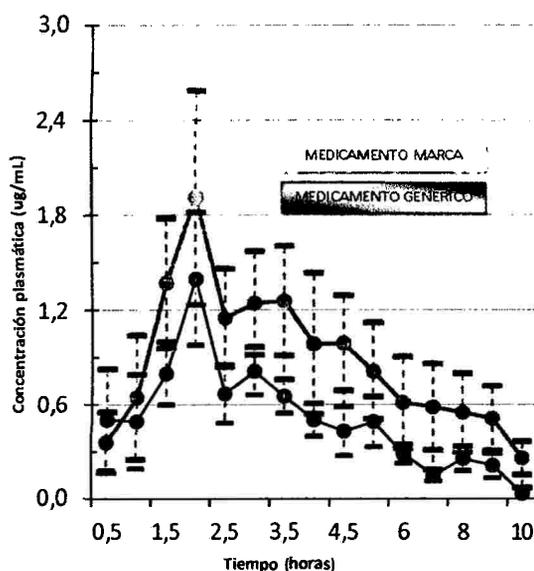


Gráfico N° 1. Concentración plasmática en función del tiempo de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento genérico y de marca, Ayacucho – 2012.

Los resultados del análisis estadístico ANOVA mostraron que el punto de estimación, los límites de bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos fueron afectados por los factores de variabilidad secuencia, periodo y tratamiento en el diseño de estudio, de acuerdo con la randomización aplica.

La comparación de las resultó Bioequivalente, tanto para el como para el, así mismo, comparando lo que muestra la Bioequivalencia entre el producto genérico y el de marca, cuyos rangos de variabilidad no se encuentran dentro de los intervalos 0,8 – 1,25 para bioequivalencia según la OMS y la FDA.

DISCUSIÓN

En el Gráfico N° 01, es posible apreciar una variabilidad entre ambos medicamentos con sus respectivas desviaciones, observándose mayores concentraciones de Metformina alcanzadas en el tiempo del medicamento de marca con respecto al genérico, lo que demuestra la diferencia en la biodisponibilidad de ambos medicamentos, esta diferencia se puede dar por diversos factores como pueden ser: los factores de orden fisiológico como también los que interviene en la elaboración del medicamento.

En el Cuadro N° 1, se observan las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas para cada sujeto con el medicamento genérico y de marca respectivamente, mostrándose mayores concentraciones plasmáticas máximas de Metformina con el medicamento de marca con respecto al genérico, lo que demuestra que el medicamento de marca llega en mayor concentración al organismo que el genérico, esta diferencia puede deberse al proceso de disolución del medicamento, que es más rápido en el de marca y la forma de acceder al organismo es también mayor en el medicamento de marca.

En el Cuadro N° 2, se puede observar los tiempos máximos de Metformina tabletas de 850 mg del medicamento de marca y genérico alcanzados por cada voluntario, en la cual no existe una diferencia tan marcada entre ambos medicamentos, este parámetro no es fundamental para establecer un criterio de bioequivalencia.

En el Cuadro N° 3, se observa las Área Bajo la Curva obtenidas para cada sujeto con el medicamento genérico y de marca respectivamente, mostrándose mayor biodisponibilidad de Metformina con el medicamento de marca con respecto al genérico, esta diferencia puede darse por diversos factores como pueden ser de formulación y los factores tecnológicos también pueden jugar un papel importante en la biodisponibilidad de los fármacos.

En el Cuadro N° 4, se puede observar los promedios obtenidos de los parámetros farmacocinéticos de ambos medicamentos mostrándose una diferencia de casi el doble de su valor del medicamento de marca con respecto al genérico, que puede ser a causa de diversos factores como son la formulación, los factores tecnológicos también pueden jugar un papel importante en la biodisponibilidad

de los fármacos a partir de este dato se puede determinar la bioequivalencia del medicamento genérico con respecto al innovador o de marca.

En el Cuadro N° 4, el indicador más importante para determinar la bioequivalencia es el ABC que nos permite conocer la cantidad de droga absorbida en el organismo, teniéndose en el medicamento genérico 4,51 ug.h/mL y el medicamento de marca 9,56 ug.h/mL, teniéndose una diferencia muy marcada por lo cual se puede decir que casi la mitad del medicamento genérico con respecto al de marca no ha sido absorbido en el intestino.

En el Cuadro N° 4, también se observa la diferencia de la $C_{m\acute{a}x}$ entre el medicamento de marca y el genérico, mostrándose una diferencia de casi el doble de su valor del medicamento de marca con respecto al genérico, este parámetro es muy importante ya que la $C_{m\acute{a}x}$ nos indica la velocidad con la cual el medicamento accede al organismo, entendiéndose que la velocidad de acceso al organismo del medicamento de marca es mayor que la del genérico.

En el Cuadro N° 4, se puede observar la comparación de los promedios de los tiempos máximos del medicamento de marca y genérico, en la cual no existe una diferencia tan marcada entre ambos medicamentos, por lo cual se puede decir que el tiempo necesario para que el medicamento alcance su máxima concentración es similar en ambos casos.

En el Cuadro N° 5, el Ratio de la $C_{m\acute{a}x}$, determinado para el medicamento genérico, se encuentra dentro de los límites establecidos, pero el IC 90% no se encuentra dentro de esos límites por lo cual no se considera como bioequivalente a la Metformina genérico con respecto al innovador o de marca.

En el Cuadro N° 5, el Ratio de la ABC_{0-10} , determinado para el medicamento genérico, no se encuentra dentro de los límites establecidos y el IC 90% tampoco se encuentra dentro de esos límites por lo cual no se considera como bioequivalente a la Metformina genérico con respecto al innovador o de marca.

En el Cuadro N° 5, el Ratio de la $ABC_{0-\infty}$, determinado para el medicamento genérico, no se encuentra dentro de los límites establecidos y el IC 90% tampoco se encuentra dentro de esos límites por lo cual no se considera como bioequivalente a la Metformina genérico con respecto al innovador o de marca. Si bien es cierto la Metformina genérica contiene el mismo principio activo que la Metformina de marca, los excipientes hacen que se comporte de una manera muy diferente en el organismo, en este caso disminuyendo la absorción, por lo cual la cantidad del Metformina absorbida por el organismo del medicamento genérico es inferior que el de marca y eso se ve reflejada en el ABC.

En el Cuadro N° 5, tanto el Ratio, como el IC 90% determinado para el $T_{m\acute{a}x}$ se encuentra dentro de los límites establecidos; sin embargo, no se considera al $T_{m\acute{a}x}$ un factor limitante para establecer la bioequivalencia. Las agencias reguladoras del país, requieren de estudios de biodisponibilidad "in vivo" para otorgar la licencia de comercialización a productos genéricos. Esto se debe a características de disolución y permeabilidad de los medicamentos genéricos que muchas veces no es suficiente con los ensayos "in vitro".

CONCLUSIONES

- Se determinó que la Metformina tabletas de 850 mg genérico no es bioequivalente con su similar de marca, dado que los valores el IC 90% de los parámetros farmacocinéticos no están dentro de los límites establecido teniéndose: $ABC_{0-10} = 0,41 - 0,72$; $ABC_{0-\infty} = 0,35 - 0,65$; $C_{m\acute{a}x} = 0,58 - 0,97$.
- Se determinó las constantes y parámetros farmacocinéticos de interés de la Metformina tabletas de 850 mg genérico y se comparó con su similar de marca,

Obteniéndose los siguiente datos: $ABC_{GENERICO(0-t)} = 4,43$ ug. h/m; $ABC_{GENERICO(0-\infty)} = 4,51$ ug. h/mL; $C_{m\acute{a}xGENERICO} = 1,72$ ug/mL; $T_{m\acute{a}xGENERICO} = 2,33$ horas; $ABC_{MARCA(0-t)} = 7,94$ ug. h/mL; $ABC_{MARCA(0-\infty)} = 9,56$ ug. h/mL; $C_{m\acute{a}xMARCA} = 2,22$ ug/mL; $T_{m\acute{a}xMARCA} = 2,29$ horas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. 2000, Resolución S.P. y R.S. N° 189/00, Boletín Oficial de la República Argentina, Argentina.
2. Bertram G, 2004, Farmacología Básica y Clínica, 9a ed. Manual Moderno, México.
3. Bravo L, y Marhuenda E, 2005, Manual de Farmacoterapia. 1ª ed. Elsevier, España.
4. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID) 2001. Medicamentos Esenciales Genéricos y sus alternativas de marca. Ministerio De Salud, Lima - Perú.
5. Domenech J, y Martínez J, 2001, Biofarmacia y Farmacocinética. 2 vols. 1a ed.: Síntesis S.A. Madrid.
6. Food and Drug Administration - FDA, 2003, Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, Department of Health and Human Services. Rock ville, New York.
7. Flórez J, 1997, Farmacología Humana, 3a ed. Masson, Barcelona.
8. Gibaldi M, Perrier D, 2006, Farmacocinética. 1a ed. Reverte, Madrid.
9. Giarcovich S, 2003, Implementación de Estudios de bioequivalencia en las Américas - Estudio Diagnóstico, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Buenos Aires.
10. Goodman L, y Gilman A, 1940, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9 a ed. Me Graw - Hill Interamericana, México.
11. Herrera C, 2004, Genéricos y bioequivalencia, Balance y Perspectivas en América Latina, 1ª ed. Acción Internacional para la Salud. (AIS). Lima.
12. Laosa O, Guerra P, y López J, 2009, Estudios de bioequivalencia, la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. 1a ed. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, Perú.
13. Ley General de Salud N° 26842, 1997, Diario Oficial El Peruano.
14. Michael W, 1994, Farmacocinética Clínica Básica. 2a ed. Díaz de Santos, Madrid.
15. Organización Mundial de la Salud. 2002, 126° Sesión del Comité Ejecutivo. Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas.
16. Ministerio de Salud. 1997, Decreto Supremo 010-97-SA. Reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y afines. Lima, Minsa.
17. Rodríguez D, 1999, Genéricos claves para su conocimiento y comprensión. 1a ed. Edimsa, Madrid.
18. Senn S, 2002, Cross-over Trials in Clinical Reseach. Jhon Wiley y Sons, England.
19. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 2001. Report CPMP/1678/00, Committee for Proprietary Medicinal Products, European Public, Assessment Report (EPAR) Active Substance.

ACTA DE SUSTENTACIÓN

DE TESIS

R.D. N° 488–2012– FCB– D

Bach: Ronmer AGAMA VILLAVICENCIO

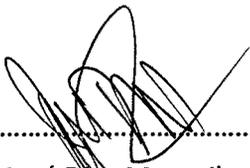
En la ciudad de ciudad de Ayacucho siendo las once de la mañana de día Jueves veintisiete de diciembre del año dos mil doce en el auditorio del Departamento Académico de Ciencias Biológicas, bajo la presidencia del miembro de mayor categoría Mg. José Manuel Diez Macavilca (Memorando N° 728 –2012 – UNSCH - FCB) en representación del decano de la Facultad de Ciencias Biológicas y con la asistencia de los miembros: Magister Marco Aronés Jara (Asesor); Magister Maricela López Sierralta (Cuarto Jurado Calificador), quien además actuará como Secretaria de Docente, para recepcionar la tesis titulada: Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos. Ayacucho–2012. Presentado por el bachiller Ronmer Agama Villavicencio, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

El decano (e) inicia el acto de sustentación solicitando a la secretaria docente la lectura de la R.D. 488 – 2012 – FCB – D, e instruyendo al expositor que cuenta con su tiempo reglamentario no mayor a cuarenta y cinco minutos luego del cual los miembros del jurado calificador, realizaran las aclaraciones, observaciones y preguntas que crean por conveniente para la evaluación correspondiente, iniciando por el cuarto jurado calificador y culminado con la participación del asesor del trabajo de investigación quien realiza las aclaraciones, la fundamentación y preguntas para la evaluación luego el decano (e) solicita al sustentante y al público en general para que abandonen el auditorio dejando al jurado calificador, quienes deliberan antes de emitir su calificación como sigue:

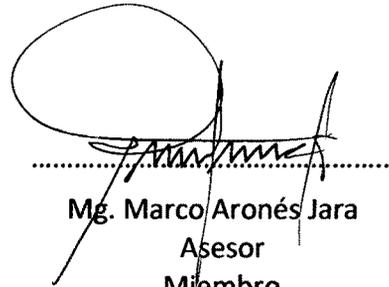
JURADO CALIFICADOR	Exposición	Respuestas	Promedio
Mg. José Díez Macavilca	18	18	18
Mg. Marco Aronés Jara	18	18	18
Mg. Maricela López Sierralta	17	17	17
PROMEDIO TOTAL			18

De la evaluación realizada el sustentante obtiene la nota promedio de dieciocho (18) de lo cual dan fe los miembros del jurado calificador, estampando su firma al pie de la presente acta.

Culmina el acto de sustentación de tesis siendo la una y treinta de la tarde.



Mg. José Díez Macavilca
 Presidente (e)
 Miembro



Mg. Marco Aronés Jara
 Asesor
 Miembro



Mg. Maricela López Sierralta
 Miembro. Cuarto Jurado
 Secretaria Docente