



Colombia Médica

ISSN: 0120-8322

colombiamedica@correounivalle.edu.co

Universidad del Valle

Colombia

Parra, Sergio; Cuesta, Fanny; Restrepo, Margarita; Archbold, Rosendo; Montoya, Blanca; Holguín, Gloria; Ríos, Juan Carlos

Biodisponibilidad comparativa entre dos formulaciones de gabapentina cápsulas de 300 mg en voluntarios sanos colombianos

Colombia Médica, vol. 35, núm. 1, 2004, pp. 5-11

Universidad del Valle

Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28335102>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

**Biodisponibilidad comparativa entre dos formulaciones de gabapentina cápsulas de 300 mg en voluntarios sanos colombianos<sup>1</sup>**

Sergio Parra, M.D., M.Sc.<sup>2</sup>, Fanny Cuesta, Ing. Q. Esp.<sup>2</sup>, Margarita Restrepo, Q.F., M.Sc.<sup>3</sup>, Rosendo Archbold, Q.F., M.Sc.<sup>3</sup>, Blanca Montoya, Bact.<sup>4</sup>, Gloria Holguín, Q.F. Esp.<sup>3</sup>, Juan Carlos Ríos, M.D.<sup>5</sup>

**RESUMEN**

**Introducción:** Comparar la biodisponibilidad entre dos productos equivalentes farmacéuticos, permite declarar la bioequivalencia o no de dos medicamentos sometidos a estudio bajo condiciones experimentales similares.

**Objetivo:** Se sometieron a estudio in vivo para determinar la equivalencia biológica, los productos farmacéuticos gabapentina cápsulas de 300 mg, Gabantex®/Gabapentina MK, producto de prueba, de Tecnoquímicas S.A. y Neurontin®, producto de referencia, propiedad de Parke-Davis.

**Método:** El estudio se realizó en 14 voluntarios sanos bajo un diseño aleatorio cruzado, con dosis única. Se administraron 600 mg de cada producto y se tomaron muestras de sangre por un período de 36 horas. Para la determinación de la gabapentina en plasma se aplicó la técnica de cromatografía líquida con detector de fluorescencia. La biodisponibilidad fue comparada para los parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva concentración plasmática vs. tiempo ( $ABC_0^\infty$ ), concentración máxima ( $C_{max}$ ), el tiempo máximo ( $T_{max}$ ) y la exposición temprana ( $ABC_0^{T_{max}}$ ).

**Resultados:** Los intervalos de confianza del 90% para el producto de prueba fueron en  $ABC_0^\infty$  87.5% - 114.5%,  $C_{max}$  85.0 - 109.7% y  $ABC_0^{T_{max}}$  97.9%-118.8%, contenidos en el intervalo de confianza de 80%-125% del producto de referencia. Para el  $T_{max}$  fue 68.4% - 94.5% que no está contenido en el intervalo de confianza de 80% a 120% del producto de referencia.

**Discusión:** El parámetro farmacocinético de mayor diferencia en este estudio fue el  $T_{max}$  para alcanzar la  $C_{max}$ , diferencia que se explica por factores tales como el origen del principio activo, los excipientes y la tecnología farmacéutica empleada.

**Conclusiones:** Las dos formulaciones son bioequivalentes con respecto al  $ABC_0^\infty$ ,  $C_{max}$  y  $ABC_0^{T_{max}}$  y no bioequivalente con respecto al  $T_{max}$ , lo cual garantiza que al utilizar el producto de prueba se logrará una respuesta terapéutica similar a la del producto de referencia.

Palabras claves: Gabapentina. Biodisponibilidad. Bioequivalencia.

La gabapentina, ácido 1-(amino-metil-1-ciclohexil) acético, es un agente antiepiléptico con propiedades de un aminoácido, soluble en agua y aprobado para ser vendido en los Estados

Unidos de América desde 1993<sup>1,2</sup>. Aunque esta molécula está estructuralmente relacionada con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-amino butírico), no interactúa como agonista con los

receptores GABA, no es convertido metabólicamente en GABA y no es inhibidor de la recaptación del GABA o degradación<sup>3</sup>, pero eleva la liberación del GABA desde las células gliales por un mecanismo molecular aún no esclarecido<sup>4</sup>.

La gabapentina circula, en su mayoría, sin unirse a las proteínas plasmáticas; la concentración plasmática máxima se alcanza entre las 2 y 3 horas, con farmacocinética lineal, con un volumen de distribución de 57.7 l/kg y es eliminada de la circulación sistémica por excreción renal como sustancia sin

1. Los autores son integrantes del Grupo de Estudio e Investigaciones Biofarmacéuticas, Universidad de Antioquia, Medellín.
  2. Profesor, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. e-mail: sparra@quimbaya.udea.edu.co fcuesta@quimbaya.udea.edu.co
  3. Profesor, Departamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín. e-mail: rarchbold@muiscas.udea.edu.co mrestrep@muiscas.udea.edu.co gholguin@quimbaya.udea.edu.co
  4. Bacterióloga, Laboratorio de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. e-mail: bmontoya@medicina.udea.edu.co
  5. Estudiante, Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia, Medellín. e-mail: jcriost@epm.net.co
- Recibido para publicación septiembre 18, 2003 Aprobado para publicación febrero 6, 2004

metabolizar. La vida media de eliminación es de 5 a 7 horas. La constante de velocidad de eliminación, la depuración plasmática y la depuración renal son directamente proporcionales a la depuración de la creatinina<sup>5</sup>.

La biodisponibilidad de la gabapentina es cercana a 60%, no es proporcional a la dosis, sin embargo las diferencias en biodisponibilidad no son grandes. Los alimentos no tienen efecto sobre la velocidad y extensión de la absorción. Este medicamento está indicado como terapia de adición en la epilepsia, para crisis parciales con o sin generalización secundaria, en pacientes que no han alcanzado un control satisfactorio o no han tolerado los anticonvulsivantes de primera línea y en los síndromes de dolor neuropático<sup>6</sup>.

Como es un medicamento de amplia prescripción, se hace necesario tener otras fuentes de adquisición, pero sin detrimento de su calidad, por tanto es un deber de quien se interese en presentar otra formulación del mismo principio activo e igual forma de presentación, garantizar la calidad integral, que debe incluir la calidad biofarmacéutica que se demuestra si la velocidad y cantidad absorbida, evaluadas por las variables farmacocinéticas adecuadas, no presentan diferencias significativas con respecto a la velocidad de absorción y cantidad absorbida del producto utilizado como referencia, teniendo como base un número de voluntarios suficiente que permita garantizar el poder estadístico de la prueba. Esto es, estar seguros de que al administrarse un medicamento sólido por vía oral llegue a la circulación sistémica, en la cantidad y velocidad adecuadas para obtener el efecto terapéutico deseado.

Además, si dentro de las pretensiones del laboratorio solicitante está la de obtener un certificado de intercambiabilidad también requiere del estudio de bioequi-

valencia para asegurarle al prescriptor que el paciente no tendrá ningún tipo de trastorno al cambiar el producto innovador por el genérico o viceversa.

Para realizar los estudios de bioequivalencia en un preparado farmacéutico, este debe cumplir con dos condiciones previas:

1. Que el laboratorio fabricante del producto cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), pues con ello se garantiza que tendrá una calidad uniforme.
2. Que los dos productos, el de prueba y el de referencia, sean equivalentes farmacéuticos, es decir, que contengan el mismo principio activo o fármaco en la misma sal, éster o derivado químico y que sean idénticos en concentración, forma farmacéutica y vía de administración.

Por lo anterior, en Colombia desde 1995, el Decreto 677 del Ministerio de Salud<sup>7</sup> estableció la obligatoriedad de presentar con la solicitud del registro sanitario para medicamentos, los resultados de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para los productos definidos por el Instituto de Vigilancia y Control de Medicamentos y Alimentos (INVIMA); y en agosto de 2001 en la Resolución 1400, artículo 5, el Ministerio de Salud exige estudios de bioequivalencia *in vivo* para los anticonvulsivantes, grupo en el cual está clasificado farmacológicamente la gabapentina<sup>8</sup>.

En el presente estudio para declarar la bioequivalencia se comprobó la equivalencia farmacéutica y se compararon los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de los perfiles de concentración plasmática vs. tiempo, en voluntarios sanos, del producto de prueba Gabantex®/Gabapentin MK elaborado y comercializado por Tecnoquímicas S.A. en Colombia, con referencia el producto innovador Neurontin® de Parke-Davis & Company.

## MÉTODOS

### *Materiales comunes*

- Producto de prueba (P): Gabantex®/Gabapentin MK, cápsulas de 300 mg, lote EX2E19E, con fecha de vencimiento febrero de 2005, producido y suministrado por Tecnoquímicas S.A.
- Producto de referencia (R): Neurontin®, cápsulas de 300 mg, lote 084042, con fecha de vencimiento abril de 2004, elaborado para Parke-Davis & Company bajo su dirección y control por Warner-Lambert LLC.
- Estándar de referencia USP de Gabapentina, lote F.

***Equipos y materiales para la equivalencia farmacéutica.*** Disolutor Hanson Research, cromatógrafo líquido Perkin Elmer, Series 200, con identificador ultravioleta con arreglo de diodos, columna cromatográfica C<sub>18</sub> Hewlett Packard®, controlado con el software TurboChrom®.

***Reactivos grado HPLC.*** Agua obtenida en un equipo Milli Q Plus®, acetonitrilo y metanol Merck.

***Reactivos grado analítico marca JT Baker.*** Fosfato de sodio, fosfato de potasio, ácido fosfórico, fosfato de amonio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, sal sódica del ácido decano-sulfónico y trietilamina.

***Equipos y materiales para determinar gabapentina en plasma.*** Cromatógrafo líquido Hewlett Packard, modelo 1100, con detector de fluorescencia, columna cromatográfica C<sub>18</sub> LiChosorb RP-select B Merck®, controlado con el programa ChemStation®, con el cual se realizó la integración y la cuantificación del fármaco administrado.

***Reactivos grado HPLC.*** Metanol, acetonitrilo y agua.

***Reactivos grado analítico.*** Ácido

perclórico, ácido o-ftaldehído-3-mercaptopropiónico y EDTA.

**Método para la equivalencia farmacéutica.** Los dos productos fueron evaluados *in vitro*, con el fin de verificar el cumplimiento de las especificaciones establecida por la Farmacopea Americana USP 26-NF 21 para cápsulas<sup>9</sup>, utilizando los métodos de cuantificación de gabapentina establecidos por Tecnoquímicas S.A., para las pruebas de uniformidad de dosis, disolución y valoración (contenido de gabapentina por cápsula).

**Criterio de aceptación.** En la valoración, el producto de prueba no debe diferir en más de 5% con respecto al producto de referencia.

**Método para el estudio de bioequivalencia.** Diseño del estudio *in vivo*. El estudio de bioequivalencia se realizó en 14 voluntarios sanos, 7 hombres y 7 mujeres, bajo un diseño aleatorio, cruzado, con dosis única, en dos períodos, con dos tratamientos, dos secuencias y un tiempo de lavado de una semana. Previo a la selección de los voluntarios, se presentó el protocolo del estudio al Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y al Comité de Ética del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HSVP) de Medellín para su aprobación.

Todas las etapas del estudio *in vivo* se desarrollaron cumpliendo con las BPC<sup>10</sup>, los principios éticos de la Declaración de Helsinki<sup>11</sup> actualizada en octubre de 2000 y la Resolución Nº 008430/93 del Ministerio de Salud de la República de Colombia<sup>12</sup>.

Los sujetos incluidos en el estudio tuvieron edades comprendidas entre 17 y 28 años de edad, peso corporal entre 50.1 y 72.9 kg y la estatura varió en un rango de 1.55 a 1.84 metros. Todos cumplieron con las características de talla y peso establecidas por la Metropolitan Life.

Estos voluntarios se sometieron a

evaluación médica y exámenes paraclinicos, incluyendo VIH, hepatitis B y embarazo en las mujeres. Recibieron toda la información concerniente al estudio, los riesgos y los beneficios y las condiciones a cumplir durante el mismo. Todos firmaron el consentimiento informado antes de iniciar el estudio.

El primer día de cada período, los sujetos fueron confinados en el HSVP por un día, previo ayuno de 12 horas. Antes de la administración del medicamento se tomaba muestras de orina para verificar ausencia de drogas de abuso (alcohol etílico, cocaína, marihuana, morfina, benzodiazepinas y anfetaminas); se tomaron los signos vitales y la muestra de sangre correspondiente al tiempo cero (0:0 hora). Acto seguido se administraba 2 cápsulas (600 mg de gabapentina) del producto de prueba o del producto de referencia, de acuerdo con la tabla de asignación al azar, con 240 ml de agua. Se tomaban muestras de sangre en tubos heparinizados, a las 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 12.0, 24.0 y 36.0 horas.

La alimentación suministrada fue estándar: desayuno, refrigerio, almuerzo, refrigerio y cena, a las 2.0, 3.5, 5.0, 8.0 y 11.0 horas respectivamente después de administrado el medicamento.

Las muestras sanguíneas fueron sometidas a centrifugación para separar el plasma y dejarlo en congelación a -20°C, hasta el momento del análisis.

**Análisis para los niveles plasmáticos de gabapentina.** Los niveles plasmáticos de gabapentina fueron analizados usando el método de cromatografía líquida informado por Forrest *et al.*<sup>13</sup>. Este método fue previamente validado en un rango entre 0.0781 µg/ml y 5.0 µg/ml, con los siguientes resultados: el porcentaje promedio de recuperación fue 87.1%, mientras que el coeficiente de variación (CV) de las pendientes de las curvas de calibración fue de 4.6% para la validación intradía

y 8.8% para la validación interdía; para una concentración de 0.3125 µg/ml, la precisión tuvo un CV de 11.8% y para la concentración de 5 µg/ml, el CV fue de 7.5%.

Las muestras se trataron con ácido perclórico 2 M, centrifugadas y luego derivatizadas con el ácido o-ftaldehído-3-mercaptopropionico. La separación se efectuó en una columna C<sub>18</sub>, utilizando como fase móvil buffer de acetato pH 3.7-metanol-acetonitrilo (40:30:30), empleando un detector de fluorescencia programado con longitudes de onda de excitación y emisión de 330 y 440 nm respectivamente.

**Análisis farmacocinético.** Para cada voluntario se construyeron los perfiles plasmáticos y se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- Concentración máxima (C<sub>max</sub>), obtenida de los datos de concentración plasmática, establece la concentración más alta de principio activo que es absorbida.
- Tiempo máximo (T<sub>max</sub>), obtenido directamente de los datos de la concentración plasmática, el cual corresponde al tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima.
- Área total bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (ABC<sub>0</sub><sup>∞</sup>), está relacionado con la extensión de la absorción del principio activo obtenida sumando el ABC<sub>0</sub><sup>t</sup> por medio de la fórmula trapezoidal más el ABC<sub>t</sub><sup>∞</sup> calculado como el cociente entre la última concentración plasmática cuantificable sobre la constante de eliminación (k<sub>e</sub>). k<sub>e</sub> se calculó de la pendiente obtenida de la parte final de la curva, transformando a logaritmo los valores de la concentración y aplicando regresión lineal<sup>14</sup>.
- Exposición temprana (ABC<sub>0</sub><sup>T<sub>max</sub></sup>), que se expresa como el área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo, hasta el T<sub>max</sub> del produc-

to de referencia. Este se calculó como el área parcial hasta un valor  $t$ , siendo  $t$  la mediana de los valores del  $T_{\max}$  de la población para la formulación de referencia. Esta medida permite un mejor control del principio activo en la circulación sistémica, que debe reflejar velocidades y medidas de absorción comparables que van dirigidas a asegurar efectos terapéuticos comparables con medicamentos administrados vía oral y que son de liberación convencional<sup>15</sup>.

**Análisis estadístico.** Para el propósito de declarar bioequivalencia las principales variables analizadas fueron:  $ABC_0^{\infty}$ ,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  y  $ABC_0^{T_{\max}}$ . Los valores obtenidos de estas variables para los dos productos, se analizaron estadísticamente por medio del análisis de varianza (ANOVA), para determinar si se presentan diferencias significativas en los valores de las variables estudiadas, debidas a cada una de las fuentes de variación: productos, sujetos, períodos y secuencias de administración. Los valores de  $ABC_0^{\infty}$ ,  $C_{\max}$  y  $ABC_0^{T_{\max}}$  se transformaron a logaritmo natural. El  $T_{\max}$  se analizó sin transformar<sup>16</sup>.

Para determinar la bioequivalencia entre las formulaciones estudiadas se aplicó el método sugerido por Schuirman<sup>17</sup> y aceptado por la FDA, conocido como el “Método de dos pruebas unilaterales”, teniendo en cuenta el valor estándar del ANOVA calculado para cada parámetro. El nivel de significancia ( $\alpha$ ) para las pruebas o probabilidad de error fue 0.05 y se construyeron intervalos de confianza de 90% para el cociente entre las medias del producto de prueba y del producto de referencia.

**Criterio de aceptación.** El producto de prueba se declaró bioequivalente con respecto al producto de referencia si, y sólo si los intervalos de confianza de 90% para el cociente de medias de los datos tanto del  $ABC_0^{\infty}$  como del  $C_{\max}$  transformados a logaritmos naturales están in-

cluidos en el intervalo de 80% a 125% y el  $T_{\max}$  sin transformar está incluido en el intervalo de 80% a 120%.

Los datos también fueron analizados en relación con los supuestos del modelo cruzado, dos períodos, dos secuencias, dos formulaciones para evaluar:

- El efecto de arrastre (*carry over*) en las dos formulaciones.
- El efecto de período y de productos.
- Variabilidad intersujeto.
- Variabilidad intrasujeto, por medio de la prueba F ajustada de Pitman-Morgan.
- Normalidad de los residuos intersujetos e intrasujetos, aplicando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.
- Independencia de los residuos  $\{s_{ik}\}$  y  $\{e_{ijk}\}$ , usando el coeficiente de correlación de Pearson.
- Datos fuera de lo normal (*outliers*) para las variables  $p$ -r,  $p/r$  y  $\ln p/r$ , de los datos sin transformar, empleando las cajas esquemáticas del análisis exploratorio de datos, siendo  $p$  el producto de prueba y  $r$  el producto de referencia.

La diferencia se consideró estadísticamente significativa cuando el valor  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

**Estudio de equivalencia farmacéutica.** Las pruebas de contenido de

gabapentina por cápsula y disolución permitieron concluir que los dos productos son equivalentes farmacéuticos (Cuadro 1).

**Estudio de bioequivalencia.** Con ambos productos se presentaron reacciones adversas (Cuadro 2). No hubo deserciones ni retiros durante el estudio. Algunos voluntarios presentaron hasta tres reacciones adversas simultáneamente.

Las concentraciones plasmáticas medias en  $\mu\text{g/ml}$  en cada tiempo de muestreo dieron origen a los perfiles plasmáticos medios para cada formulación los cuales se presentan en la Gráfica 1 y los parámetros farmacocinéticos para cada formulación y cada sujeto están consignados en el Cuadro 3. Los resultados del ANOVA, realizado a los parámetros farmacocinéticos  $ABC_0^{\infty}$ ,  $C_{\max}$  y  $ABC_0^{T_{\max}}$  transformados a logaritmo natural y el  $T_{\max}$  original, se informan en el Cuadro 4.

Los resultados obtenidos con respecto a los intervalos de confianza de 90%, expresados en porcentaje para el  $ABC_0^{\infty}$ ,  $C_{\max}$  y  $ABC_0^{T_{\max}}$  para el producto de prueba, son en su orden: 87.5%-114.5%, 85.0%-109.7% y 97.9%-118.8%, los tres contenidos en el intervalo de confianza de 80% a 125% de la formulación de referencia. El intervalo de confianza para el  $T_{\max}$  del producto de prueba es de 68.4% - 94.6% que no está contenido en el intervalo de con-

**Cuadro 1**  
Datos obtenidos para cada producto en la evaluación farmacéutica

| Prueba               | Producto  |  |
|----------------------|---|--|
|                      | Neurontin®  | Gabantex® /Gabapentina MK  |
| Valoración           | 285.3 mg/cápsula que corresponde a 95.1% de lo rotulado                                     | 281.2 mg/cápsula que corresponde a 93.7% de lo rotulado                                    |
| Prueba de disolución | Porcentaje de disolución promedio de gabapentina en 30 min=85.9% de lo rotulado y RSD*=3.5% | Porcentaje de disolución promedio de gabapentina en 30 min=85.2% de lo rotulado y RSD=2.3% |
| Uniformidad de dosis | Promedio = 96.3% de gabapentina rotulada y RSD=1.5%   | Promedio = 95.1% de gabapentina rotulada y RSD=3.0%  |

\* Desviación estándar relativa

fianza de 80% a 120% del producto de referencia. De acuerdo con las directrices de la FDA los dos productos son bioequivalentes con respecto  $ABC_0^\infty$ ,  $C_{max}$  y  $ABC_0^{Tmax}$  y no bioequivalente con respecto al  $T_{max}$ .

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

- No hay efecto de arrastre para los productos de referencia y prueba.
- No hubo resultados significativos para efectos de período y de productos, excepto en el  $T_{max}$  para productos donde se obtuvo un valor  $p=0.03$ .
- En la variabilidad intersujeto no se presentó significancia estadística para las variables  $C_{max}$  y  $T_{max}$ , pero sí significancia para el  $ABC_0^\infty$  y el  $ABC_0^{Tmax}$  obteniéndose valores de  $p=0.040$  y  $0.022$  respectivamente.
- La variabilidad intrasujeto no fue significativa.
- Los residuos inter e intrasujetos presentan distribución normal para variables  $ABC_0^\infty$ ,  $C_{max}$  y  $ABC_0^{Tmax}$ .
- Hay independencia entre los residuos inter e intrasujetos para cada uno de los parámetros  $ABC_0^\infty$ ,  $C_{max}$  y  $ABC_0^{Tmax}$ .
- No se presentaron valores extremos para las distribuciones de p-r, p/r y ln p/r para las variables  $ABC_0^\infty$  y  $C_{max}$ . Con respecto al parámetro  $ABC_0^{Tmax}$ , se presenta un dato posiblemente extremo, correspondiente al voluntario 14, que no se retiró por

**Cuadro 2**  
Reacciones adversas informadas, por producto, con base en 14 voluntarios

| Reacción          | Producto          |                |
|-------------------|-------------------|----------------|
|                   | De prueba         | De referencia  |
| Mareo             | 14.3% (10, 4)*    | 14.3% (10, 8)  |
| Somnolencia       | 21.4% (14, 1, 12) | 14.3% (10, 14) |
| Hipoglicemia      | -                 | 7.1% (10)      |
| Dolor abdominal   | 14.3% (1, 10)     | 14.3% (10, 8)  |
| Náusea y/o vómito | 7.1% (1)          | 14.3% (8, 10)  |
| Cefalea           | 14.3% (8, 3)      | 7.1% (10)      |
| Prurito           | -                 | 7.1% (6)       |
| Fatiga            | 7.1% (14)         | -              |
| Nistagmus         | 21.4% (10, 4, 5)  | -              |
| Brote             | -                 | 7.1% (6)       |
| Bochorno          | -                 | 7.1% (4)       |
| Ataxia            | -                 | 7.1% (10)      |

\* Identificación del voluntario

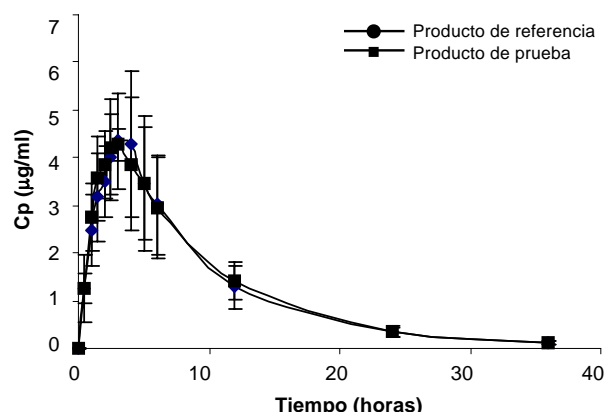
**Cuadro 3**  
Parámetros farmacocinéticos para cada individuo ordenados por formulación

| Sujeto | Producto de referencia |           |           |                | Producto de prueba |           |           |                |
|--------|------------------------|-----------|-----------|----------------|--------------------|-----------|-----------|----------------|
|        | $ABC_0^\infty$         | $C_{max}$ | $T_{max}$ | $ABC_0^{Tmax}$ | $ABC_0^\infty$     | $C_{max}$ | $T_{max}$ | $ABC_0^{Tmax}$ |
| 1      | 51.8252                | 4.7569    | 2.40      | 7.3484         | 52.9371            | 4.8437    | 2.47      | 9.6411         |
| 2      | 54.8038                | 4.7727    | 4.03      | 9.9307         | 62.9728            | 5.8274    | 2.47      | 11.5572        |
| 3      | 35.2454                | 3.1652    | 3.00      | 6.5385         | 53.9436            | 4.5915    | 3.97      | 9.0899         |
| 4      | 45.1030                | 4.7209    | 2.45      | 9.6960         | 68.0682            | 6.9713    | 2.98      | 10.3637        |
| 5      | 56.2651                | 5.5322    | 2.97      | 10.2473        | 61.0062            | 5.5781    | 2.97      | 10.0484        |
| 6      | 36.7395                | 3.5917    | 3.98      | 5.0897         | 25.2313            | 2.7181    | 2.97      | 6.1391         |
| 7      | 41.3714                | 4.1447    | 2.97      | 6.4000         | 30.7461            | 3.4209    | 2.43      | 7.1018         |
| 8      | 39.3101                | 5.0838    | 2.48      | 8.5480         | 47.4427            | 4.1336    | 2.42      | 8.2678         |
| 9      | 39.3466                | 4.8632    | 3.97      | 7.3971         | 37.4280            | 3.6879    | 2.45      | 7.2044         |
| 10     | 76.0836                | 7.5405    | 4.07      | 8.2559         | 46.1813            | 4.8856    | 2.47      | 8.9820         |
| 11     | 32.3080                | 4.7281    | 1.48      | 9.6269         | 36.4522            | 5.6556    | 1.42      | 10.6775        |
| 12     | 49.1560                | 4.3148    | 3.97      | 7.2367         | 54.8531            | 4.6675    | 2.45      | 9.9081         |
| 13     | 40.2094                | 3.7480    | 2.77      | 7.5315         | 29.7809            | 3.6063    | 1.93      | 7.4708         |
| 14     | 46.8087                | 6.9065    | 3.97      | 11.3759        | 48.7217            | 5.0996    | 2.88      | 7.1491         |

**Cuadro 4**  
Datos del análisis de varianza para  $ABC_0^\infty$ ,  $C_{max}$ ,  $ABC_0^{Tmax}$  y  $T_{max}$

| Fuente de variación | gl | $ABC_0^\infty$  |                |      | $C_{max}$ |      |      | $ABC_0^{Tmax}$ |      |      | $T_{max}$ |      |      |
|---------------------|----|-----------------|----------------|------|-----------|------|------|----------------|------|------|-----------|------|------|
|                     |    | MC <sup>a</sup> | F <sup>b</sup> | p    | MC        | F    | p    | MC             | F    | p    | MC        | F    | p    |
| 1. Producto         | 1  | 0.00001         | 0.0002         | 0.99 | 0.0084    | 0.23 | 0.64 | 0.0405         | 1.97 | 0.19 | 2.419     | 6.33 | 0.03 |
| 2. Sujeto           | 12 | 0.11400         | 2.8760         | 0.04 | 0.0898    | 2.50 | 0.06 | 0.0698         | 3.39 | 0.02 | 0.689     | 1.80 | 0.16 |
| 3. Secuencia        | 1  | 0.00032         | 0.0028         | 0.96 | 0.0062    | 0.07 | 0.80 | 0.0053         | 0.08 | 0.79 | 0.328     | 0.48 | 0.50 |
| 13. Períodos        | 1  | 0.03020         | 0.7620         | 0.40 | 0.0031    | 0.09 | 0.77 | 0.0055         | 0.27 | 0.62 | 0.021     | 0.05 | 0.82 |
| 12. Error residual  | 12 | 0.03963         |                |      | 0.0359    |      |      | 0.0206         |      |      | 0.382     |      |      |

a. Media cuadrática b. Valor F



**Gráfica 1. Perfiles de concentración plasmática media de gabapentina vs. tiempo después de la administración de 600 mg, en una sola dosis a 14 voluntarios sanos.**

no considerar esta variable como decisoria para declarar la bioequivalencia entre los productos evaluados.

### DISCUSIÓN

Los dos productos fueron equivalentes farmacéuticos, es decir que las pruebas fisicoquímicas y farmacotécnicas permitieron demostrar que los dos productos eran similares en cuanto a las especificaciones establecidas para esta forma farmacéutica, pero se comprobó que a pesar de ello, no se puede garantizar que su comportamiento en el organismo sea idéntico, porque el parámetro farmacocinético de mayor diferencia en este estudio fue el  $T_{max}$ , para alcanzar la  $C_{max}$ ; la  $T_{max}$  media del producto de referencia fue 3.18 horas y para el producto de prueba 2.59 horas. Esta diferencia significativa se puede explicar por la existencia de factores tales como el origen del principio activo, los excipientes utilizados, la tecnología empleada en la elaboración de la forma farmacéutica, que hacen que se demore en alcanzar la concentración plasmática máxima.

Sin embargo, las variables ABC que permite medir la extensión de la absorción y la  $C_{max}$  que representa el nivel de principio activo máximo que puede afectar la respuesta terapéutica del fármaco, se encuentran cercanos entre los dos productos, es decir que presentan una media y una desviación estándar que no difiere significativamente.

Los resultados obtenidos al analizar el efecto de arrastre, período y formulación, permitieron considerar la bioequivalencia de las dos formulaciones aplicando los delineamientos sugeridos por la FDA con el ANOVA.

La variabilidad intersujeto, interpretada como la respuesta de varios sujetos a la misma formulación, presentó en el ABC o sea en la extensión de la absorción, lo cual pudo

ocurrir debido a factores fisiológicos del tracto gastrointestinal propios de algunos individuos. Estos hallazgos están en concordancia con los presentados por Gidal *et al.*<sup>4</sup>, en el que demostraron en dos estudios que la variabilidad intersujetos fue sustancialmente mayor que la intrasujetos para el ABC.

Para que dos medicamentos sean declarados bioequivalentes, la FDA ha establecido que deben ser bioequivalentes en las variables farmacocinéticas  $ABC_0^\infty$ ,  $C_{max}$  y  $T_{max}$ , sin considerar la duración del tratamiento en el que será utilizado, la frecuencia de administración y la respuesta esperada. En el caso de la gabapentina si se utiliza en un tratamiento de uso crónico la equivalencia con respecto al ABC y al  $C_{max}$  garantizan que se mantendrá la extensión de la absorción y que se llegará a la concentración máxima que asegura la respuesta terapéutica esperada.

### CONCLUSIONES

- La comparación estadística de parámetros farmacocinéticos  $ABC_0^\infty$ ,  $ABC_0^{T_{max}}$  y  $C_{max}$  indican que no existen diferencias significativas entre los productos Gabantex®/Gabapentin MK, cápsulas de 300 mg, producido y suministrado por Tecnoquímicas S.A. y el producto Neurontin®, cápsulas de 300 mg elaborado para Parke-Davis & Company bajo su dirección y control por Warner-Lambert LLC. Los intervalos de confianza de 90% para el cociente entre las medias de las dos formulaciones, de las variables farmacocinéticas  $ABC_0^\infty$ ,  $ABC_0^{T_{max}}$  y  $C_{max}$  transformadas a logaritmo natural, están contenidos en el rango del 80%-125%, criterio de aceptación establecido por la FDA para indicar que el producto Gabantex®/Gabapentin MK es bioequivalente al producto Neurontin® con respecto a los parámetros  $ABC_0^\infty$ ,  $ABC_0^{T_{max}}$  y  $C_{max}$ .
- Con respecto al  $T_{max}$ , se presentaron diferencias significativas entre los dos productos y el intervalo de confianza de 90%, calculado para el producto de prueba de 68.4%-94.6% que no está contenido en el intervalo de confianza de 80% a 120% del producto de referencia. Este resultado indica que el producto Gabantex®/Gabapentin MK no es bioequivalente con el producto Neurontin® con respecto al  $T_{max}$ .
- Este estudio de bioequivalencia permite garantizar que al utilizar el producto Gabantex®/Gabapentin MK se tendrá una respuesta terapéutica similar a la del producto Neurontin®.

### AGRADECIMIENTOS

Al profesor Abel Díaz sus aportes en el análisis estadís-

tico del presente estudio. La financiación por Tecnoquímicas S.A., contrato 8716/01 de 2002, entre la Universidad de Antioquia y Tecnoquímicas S.A. Los autores aclaran que ninguno de ellos tiene ni ha tenido vínculos laborales o intereses personales con los laboratorios farmacéuticos Tecnoquímicas S.A. o Parke Davis que puedan derivar en conflicto de intereses.

### SUMMARY

**Introduction:** To compare the bioavailability between two pharmaceutical equivalent products. To allow the demonstration of the bioequivalence or not, of two formulations submitted to study under similar experimental conditions.

**Objective:** The pharmaceutical products of Gabapentin capsules of 300 mg: Gabantex®/Gabapentina MK, test product, which belongs to Tecnoquímicas S.A., and Neurontin®, as the reference product, which belongs to Parke-Davis, were submitted to a study *in vivo* to determine their biological equivalence.

**Methods:** This study was carried out in 14 healthy volunteers under a randomized crossover design, with single doses. They received 600 mg of each product and blood samples were collected for a period of 36 hours. The gabapentin in plasma was determined by a validated liquid chromatography method with fluorescence detector. Bioavailability was compared for pharmacokinetic parameters: total area under the plasma concentration-time curve ( $AUC_0^\infty$ ), peak plasma concentration ( $C_{max}$ ), maximum time to reach the peak plasma concentration ( $T_{max}$ ) and early

exposure ( $AUC_0^{T_{max}}$ ).

**Results:** 90% confidence intervals by the test product were: 87.5%-114.5% for  $AUC_0^\infty$ ; 85.0%-109.7% for  $C_{max}$ ; and 97.9%-118.8% for  $AUC_0^{T_{max}}$ . These parameters were contained within the confidence interval from 80%-125% of the reference product. The confidence interval for  $T_{max}$  was 68.4%-94.5%, this was not contained within the confidence interval from 80%-120% of the reference product.

**Discussion:** In this study the pharmacokinetic parameter of greater difference was the  $T_{max}$  to reach the  $C_{max}$ ; difference that is explained by factors such as the origin of drug substance, excipients, and the pharmaceutical technology used.

**Conclusions:** The two formulations were bioequivalent with respect to  $AUC_0^\infty$ ,  $C_{max}$  and  $AUC_0^{T_{max}}$ , and not bio-equivalent in relation to  $T_{max}$ . These findings guarantee that when using the test product, a therapeutic answer similar to the reference product will be obtained.

Key words: Gabapentin.  
Bioavailability. Bioequivalence.

### REFERENCIAS

1. Haig GM, Bockbrader HN, Wesche DL, *et al.* Single-dose gabapentin pharmacokinetics and safety in healthy infants and children. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 507-514.
2. Mc Lean MJ. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology* 1994; 44: 517-521.
3. Ifa DR, Falci M, Moraes ME, Becerra FA, Moraes MO, De Nucci G. Gabapentin quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography couple to electrospray tandem mass spectrometry. Application to bioequivalence study. *J Mass Spectrom* 2001; 36: 188-194.
4. Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P,

Pitterle M, Bockbrader HN. Inter and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res* 2000; 40: 123-127.

5. Bruce LR. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 3): 21-27.
6. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. *Drugs* 2000; 60: 1029-1052.
7. Ministerio de Salud de Colombia. *Decreto 677 de 1995*. Bogotá: Ministerio de Salud de Colombia; 1995.
8. Ministerio de Salud de Colombia. *Resolución 1400 de 2001*. Bogotá: Ministerio de Salud de Colombia; 2001.
9. US Pharmacopeia-National Formulary. *The official compendia of Standards (USP26-NF21)*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2003. p. 2334-2342.
10. Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). *Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos*. Geneva: OPS/OMS; 1996.
11. World Medical Association (WMA). *Declaration of Helsinki*. Edinburgh: Ethical principles for medical research involving human subjects; October 2000.
12. Ministerio de Salud de Colombia. *Resolución 008430 de 1993*. Ministerio de Salud de Colombia, 1993.
13. Forrest G, Sills GJ, Leach JP, Brodie MJ. Determination of gabapentin in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1996; 681: 421-425.
14. Su Souich P. Farmacocinética clínica: Absorción de medicamentos. *En Métodos en farmacología clínica*. Washington: Organización Panamericana de la Salud (OPS); 1992. p. 84-115.
15. Food and Drug Administration. Guidance for industry. *Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations*. 2003 [fecha de acceso 15 de mayo de 2003]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
16. Food and Drug Administration. Guidance for industry. *Statistical approaches to establishing bioequivalence*. 2001 [fecha de acceso 20 de junio de 2001]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
17. Schuirmann DJ. A comparison of the two-one side test procedures and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987; 15: 657-681.