

Bioequivalencia entre dos formulaciones comerciales de gliclazida en Colombia

GLORIA HOLGUÍN, FANNY CUESTA, ADRIANA M. RUIZ, MARGARITA M. RESTREPO, ROSENDO ARCHBOLD, JULIÁN GIRALDO, IGNACIO RODRÍGUEZ

Dos formulaciones comerciales de Gliclazida de 80 mg – tabletas, los productos Glidiab® de Tecnoquímicas y Diamicron® de Euroetika-Elsevier, fueron sometidos a estudio para evaluar la equivalencia farmacéutica y la equivalencia biológica.

Después de comprobar la equivalencia farmacéutica se llevó a cabo el estudio de la equivalencia biológica en 14 voluntarios sanos; la cuantificación de Gliclazida en plasma se realizó por la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los parámetros farmacocinéticos evaluados fueron: área bajo la curva (AUC) de 0-60 horas, concentración máxima (C_{máx}) y el tiempo máximo (t_{máx}) los cuales se analizaron estadísticamente con intervalos de confianza del 90.0% y un rango de aceptación para bioequivalencia del 80.0% al 125.0% para AUC y C_{máx} y del 80.0% al 120.0% para el t_{máx}.

Ambas formulaciones presentaron alta variabilidad inter e intrasujeto y se encontró que son bioequivalentes con respecto a AUC, pero no lo son con respecto a C_{máx} y t_{máx}.

.....
GLORIA HOLGUÍN, FANNY CUESTA, ADRIANA MARÍA RUIZ, MARGARITA MARÍA RESTREPO, ROSENDO ARCHBOLD, DOCTOR JULIÁN GIRALDO, DOCTOR IGNACIO RODRÍGUEZ. Grupo de Investigaciones Biofarmacéuticas. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Entidad patrocinadora: Tecnoquímicas S.A.

PALABRAS CLAVE

GLICLAZIDA

CROMATOGRAFÍA

BIOEQUIVALENCIA

INTRODUCCIÓN

LA GLICLAZIDA, 1-(3-azabicyclo-[3,3,0]-3-octil)-3-(p-tolilsulfonyl) urea, es una sulfonilurea de segunda generación, utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) (1). Al igual que otras sulfonilureas, su principal mecanismo de acción está dado por la estimulación de la secreción de insulina al bloquear los canales de potasio dependientes de ATP en las células β de los islotes pancreáticos (2).

Con respecto a las características cinéticas, la gliclazida se administra únicamente en forma oral, presentando una buena absorción gastrointestinal. Sin embargo, su biodisponibilidad varía ampliamente debido a cambios interindividuales en la tasa de absorción y en el metabolismo de primer paso (3-5). El tiempo para alcanzar la concentración máxima luego de una dosis única de 80 mg oscila entre 2-8 horas; su vida media promedio es de 10 hrs (6-14 hrs); tiene amplio metabolismo hepático, y los metabolitos conocidos carecen de efectos hipoglucemiantes (6). Su volumen de distribución oscila entre el 15-40% del peso corporal y del 85 al 95% del principio activo circula fijado a las proteínas plasmáticas (4).

En nuestro medio existen tres preparados comerciales de gliclazida que vienen con presentación de tabletas de 80 mg (7). Infortunadamente, hasta la fecha no hay datos publicados sobre la bioequivalencia entre los productos, lo cual limita

su potencial uso clínico e intercambiabilidad. En el presente estudio se comparó la biodisponibilidad de dos formas comerciales con gliclazida, Glidiab® de Tecnoquímicas (medicamento en prueba, P) y Diamicon® de Euroetika (medicamento de referencia, R). Además, para asegurar una adecuada equivalencia farmacéutica, antes de desarrollar la fase clínica, se realizaron pruebas de evaluación *in vitro* de los medicamentos en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

LOS PREPARADOS COMERCIALES DE GLICLAZIDA estudiados fueron: la formulación de prueba (P): Glidiab® tabletas de 80 mg, lote EX 9J06, elaborado y suministrado por Tecnoquímicas S.A. y la formulación de referencia (R): Diamicon® tabletas de 80 mg, lote 157, producido por Knoll Colombiana S.A. para Euroetika Ltda. bajo licencia de Les Laboratoires Servier, Francia, el cual en este caso corresponde al producto innovador, adquirido en una farmacia pública local.

En la determinación de la equivalencia farmacéutica se utilizaron un equipo desintegrador, marca Erweka; un espectrofotómetro ultravioleta Shimadzu, modelo 1601; un Cromatógrafo Líquido Hewlett Packard modelo 1050, con detector ultravioleta y una columna de acero inoxidable (25 cm x 4 mm) C8, marca Waters, controlado por el programa Chem Station®; estándar de referencia de gliclazida USP; acetonitrilo J.T. Baker y agua, ambos grado HPLC; fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4), hidróxido de sodio y metanol, todos grado reactivo.

Para la determinación de gliclazida en plasma se utilizó un Cromatógrafo Líquido marca Hewlett

Packard modelo 1100 con un detector UV de arreglo de diodos y una columna cromatográfica LiChroCART 250-4 Supersphere 60 RP-select B, marca Merck, controlado por el programa (Chem Station®); mediante este programa se realizó la integración y cuantificación del principio activo, estándar de referencia de Gliclazida USP; estándar interno de Tolbutamida; acetonitrilo y agua grado HPLC; KH_2PO_4 , ciclohexano, acetato de etilo todos grado reactivo.

Estudio de equivalencia farmacéutica

LOS PRODUCTOS FUERON EVALUADOS in vitro, para la identificación y el contenido de gliclazida, de acuerdo con la monografía de la British Pharmacopeia (BP) 1998 (8). El perfil de disolución se realizó utilizando un método no oficial propuesto por Tecnológicas S.A.

Estudio de bioequivalencia

PARA COMPARAR LAS BIODISPONIBILIDADES de los dos preparados farmacéuticos, se desarrolló un estudio clínico aleatorio, doble ciego, cruzado, unidosis, con dos tratamientos (R y P), dos períodos (1° y 2°), dos secuencias (R-P y P-R) y un tiempo de lavado de un mes entre los dos períodos, utilizando como sujetos de estudio voluntarios sanos. El estudio fue valorado y aprobado por los comités de ética del Centro de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia y del Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Todo lo anterior se realizó con base en los principios éticos de la Declaración de Helsinki, de la Organización Mundial de la Salud y de la Resolución N° 008430/93 del Ministerio de Salud de la República de Colombia (9,10).

Para la selección de los voluntarios se determinó su estado de salud por medio de un interrogatorio y un examen médico exhaustivos, mediante valoraciones paraclínicas que incluyeron: hemograma

completo, alaninoamino transferasa, aspartatoamino transferasa, creatinina en suero, colesterol total, triglicéridos, albúmina, glicemia en ayunas, amilasas y citoquímico de orina. Se eligieron aquellos sujetos que tenían todos los parámetros anteriores dentro de límites normales, no tenían antecedentes de enfermedades endocrinas, renales, hepáticas o sanguíneas; no consumían ningún tipo de fármaco lícito o ilícito, ni eran fumadores. En total 14 individuos. Luego se les explicó su función exacta en el estudio y firmaron el consentimiento informado. También se les indicó que no debían consumir alcohol o cafeína 4 días antes de la prueba.

El tamaño de la muestra se escogió siguiendo las guías del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (11). Esta guía sugiere un número mínimo de 12 individuos, pero se incluyeron dos más con el fin de prevenir un desequilibrio en las secuencias de administración por deserción de voluntarios y/o por la obtención de valores extremos (outliers).

Administración

LOS VOLUNTARIOS SE ASIGNARON AL AZAR a cada una de las posibles secuencias de administración de los medicamentos (R-P y P-R), de tal forma que cada secuencia estuvo conformada por un número igual de sujetos. En los dos períodos, los voluntarios fueron recluidos, el primer día, en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl hasta obtener las 7 primeras muestras; el resto de las muestras se obtuvo en forma ambulatoria siguiendo el horario preestablecido.

Luego de un ayuno de 12 horas y previo a la administración del medicamento, se les tomó la primera muestra de sangre (tiempo cero), y luego se le suministraron a cada sujeto 3 tabletas de la formulación de prueba o de la formulación de referencia

(240 mg de gliclazida), según la asignación al azar. Después se obtuvieron las muestras de sangre en los siguientes tiempos: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 32, 48 y 60 horas.

La alimentación fue guiada, normatizada y administrada por el departamento de Nutrición Clínica pasadas las siguientes horas: 2, 6, 9 y 11 horas después de la administración del medicamento. Los voluntarios fueron instruidos para seguir una dieta similar, balanceada, hipograsa y fraccionada en la fase ambulatoria.

Durante el tiempo de permanencia en el hospital (primeras 12 horas luego de la administración del medicamento), los voluntarios estuvieron en reposo, sentados, bajo estricta vigilancia por enfermería y con la supervisión constante de un médico. Durante la fase ambulatoria y el período de lavado, tuvieron supervisión constante con el médico encargado.

Método bioanalítico

LA CONCENTRACIÓN DE GLICLAZIDA en las muestras de sangre se determinó por la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), con detección ultravioleta con arreglo de diodos. Para la estandarización de la técnica se ensayaron diferentes métodos de extracción del principio activo del plasma. También se perfeccionaron los parámetros cromatográficos, usando como estándar interno tolbutamida (12-15). Los analitos fueron extraídos del plasma utilizando una mezcla de ciclohexano: acetato de etilo 96:4 a pH 4; el extracto obtenido se inyectó en el sistema cromatográfico y se empleó como eluyente buffer de fosfato-acetonitrilo-metanol (3:5:1 v/v/v).

La Gliclazida fue perfectamente separada de los componentes del plasma y del estándar interno. Para el aseguramiento del método se efectuó la validación correspondiente.

Parámetros farmacocinéticos analizados

EN ESTE ESTUDIO SE EVALUARON los siguientes parámetros farmacocinéticos:

AUC₀^t: Área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo, por la Regla de los Trapecios en el intervalo de cero a 60 horas.

C_{máx}: La concentración más alta obtenida de la curva concentración plasmática - tiempo

T_{máx}: Tiempo en el cual se obtiene la C_{máx}

Análisis estadístico

LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS AUC₀^t, C_{máx} y T_{máx} fueron estudiados por medio del análisis de varianza teniendo en cuenta las siguientes fuentes de variación: (a) Intersujetos: dadas por las secuencias, (b) Intrasujetos: dadas por las variaciones en los períodos y en las formulaciones, (c) los errores tanto intersujeto como intrasujeto (error aleatorio). Para determinar la bioequivalencia entre las formulaciones estudiadas, se usó el método de las dos pruebas unilaterales sugerido por Schuirmann (16) y aceptado por la FDA (17), teniendo en cuenta el error estándar del ANOVA realizado para cada parámetro. El nivel de significancia (α) para las pruebas o probabilidad de error fue de 0.05 y se construyeron intervalos de confianza del 90% para el cociente entre las medias de la formulación de prueba y la formulación de referencia.

El producto de prueba se consideró bioequivalente con respecto al de referencia si el intervalo del 90% de confianza para el cociente de medias de los datos transformados a logaritmos, tanto para el AUC₀^t como para el C_{máx}, están incluidos en el intervalo del 80% al 125% aceptado como criterio estándar de equivalencia.

RESULTADOS

Estudio de equivalencia farmacéutica

EN LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DE LA GLICLAZIDA POR HPLC se obtuvieron iguales tiempos de retención entre ambas formulaciones y el estándar de referencia de gliclazida USP. El contenido de gliclazida por tableta para el producto de referencia fue de 102.6% y para el producto prueba 103.2%, los cuales están comprendidos en el rango del 95.0% al 110.0% de la cantidad declarada que es el criterio establecido por la BP 1998. Los perfiles de disolución para ambas formulaciones fueron similares.

Estudio clínico de bioequivalencia

LOS SUJETOS SELECCIONADOS PARA EL ESTUDIO fueron voluntarios sanos, de sexo masculino, con edades comprendidas entre 20 y 26 años (media de 20 años), peso promedio de 66.4 ± 4.9 kg y estatura promedio de 1.74 ± 0.06 m que cumplieron con lo establecido en las tablas de la Metropolitan Life Insurance Company. No se presentaron deserciones.

En la realización del estudio sólo dos voluntarios presentaron reacciones adversas, ambos durante el primer período. Uno manifestó dolor abdominal en el mesogastrio, 23 horas después de la administración de la formulación de referencia; su intensidad fue moderada y tuvo una duración de una hora sin requerir tratamiento específico; el otro presentó cefalea global intensa continua, después de 10 horas de la administración de la formulación de prueba, que cedió a los 40 minutos con la aplicación de una dosis intravenosa de 2 g de dipirona magnésica. Al mismo tiempo se les determinó la glicemia por glucometría por punción digital y no hubo hallazgo de hipoglicemia.

Durante la validación del método analítico para la determinación de gliclazida en plasma se encontró un rango lineal entre 0.15 y 10.0 $\mu\text{g/mL}$ con un

coeficiente de correlación promedio de 0.999 y un coeficiente de variación para las pendientes de las curvas de calibración de 6.95%, en los ensayos de validación intradías. El límite de cuantificación fue de 0.15 $\mu\text{g/mL}$.

Al realizar el análisis cinético se hallaron algunos resultados que estaban completamente en desacuerdo con lo encontrado en la mayoría de los individuos. El voluntario N° 5 presentó niveles no detectables de gliclazida luego de la administración del producto de prueba y un comportamiento igual se presentó en el voluntario N° 8 luego de la administración del producto de referencia, por lo que se excluyeron del análisis estadístico los datos de estos dos voluntarios y por tanto la población fue de 12 sujetos para cada formulación.

Las concentraciones de gliclazida obtenidas después de la administración de tres tabletas de la formulación correspondiente a cada voluntario, permitieron construir las curvas de concentración plasmática ($\mu\text{g/mL}$) vs tiempo (horas) para cada sujeto en cada uno de los períodos y calcular los parámetros farmacocinéticos anteriormente enunciados. Las AUC se calcularon en un lapso de 0 a 60 horas y no a infinito ya que solamente un voluntario presentó concentraciones plasmáticas detectables en ese tiempo, con la formulación de prueba. El AUC_t^∞ para este voluntario se tomó como cero.

Los resultados obtenidos para AUC_0^t , $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$, para cada formulación se presentan en la tabla N° 1. Los niveles plasmáticos medios de gliclazida para cada producto, en cada tiempo de muestreo se presentan en la tabla N° 2 y las curvas de perfil plasmático medio vs. tiempo se presentan en la Figura N° 1.

Los resultados del análisis de varianza de los parámetros farmacocinéticos AUC, $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ se presentan en la Tabla N° 3. Los datos AUC y $C_{\text{máx}}$ transformados logarítmicamente, y el $t_{\text{máx}}$ sin transformar.

Tabla N° 1

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PARA CADA INDIVIDUO ORDENADOS POR FORMULACIÓN

SUJETO	FORMULACIÓN DE REFERENCIA			FORMULACIÓN DE PRUEBA		
	AUC ₀ ^t	C _{máx}	T _{máx}	AUC ₀ ^t	C _{máx}	T _{máx}
1	36.2288	1.2400	8.0167	29.5463	1.7100	24.0833
2	13.6382	0.7561	7.9333	27.7438	0.9700	12.0333
3	14.8053	0.9100	8.0000	100.0058	0.6500	2.9500
4	8.8372	0.5420	7.9333	4.4643	0.4500	5.9833
6	16.2633	1.1400	8.0167	56.7798	2.0650	8.0000
7	13.0177	0.6570	12.0833	16.2246	0.4500	31.9667
9	21.9762	0.8720	8.0667	12.7380	0.6900	3.9333
10	21.7656	0.8800	12.0000	14.8261	0.5530	12.1500
11	18.4025	0.6620	6.0000	45.5408	1.1500	24.0667
12	29.0598	0.9300	7.9667	18.8594	0.8238	31.7167
13	39.2057	1.0973	31.6000	12.3245	0.9900	6.0000
14	27.4929	0.9500	6.0000	39.0971	1.9376	23.4500

Formulación de referencia (Diamicrón®), formulación de prueba (Glidiab®)

Tabla N° 2

NIVELES PLASMÁTICOS MEDIOS DE GLICLAZIDA (µg/mL) PARA CADA PRODUCTO EN CADA TIEMPO DE MUESTREO

Tiempo (horas)	Producto de prueba ± D.E.*	Producto de referencia ± D.E.
0	0.0000 ± 0.0000	0.0000 ± 0.0000
1	0.0550 ± 0.1905	0.0000 ± 0.0000
2	0.1582 ± 0.2943	0.0108 ± 0.0375
3	0.2547 ± 0.3535	0.2245 ± 0.2879
4	0.4994 ± 0.3344	0.4587 ± 0.2498
6	0.6748 ± 0.4833	0.6083 ± 0.2013
8	0.6090 ± 0.5589	0.7634 ± 0.3260
12	0.7146 ± 0.4916	0.6832 ± 0.2592
24	0.7149 ± 0.6336	0.5259 ± 0.1619
32	0.4097 ± 0.3530	0.4510 ± 0.3255
48	0.1289 ± 0.2402	0.0882 ± 0.2059
60	0.0275 ± 0.0953	0.0000 ± 0.0000

* D.E: Desviación Estándar

Tabla N° 3

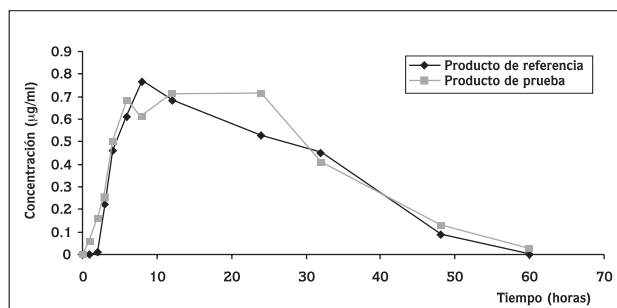
ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LN¹ DE AUC Y C_{máx}, Y LOS DATOS ORIGINALES DE T_{máx}

FUENTE DE VARIACIÓN	g.l	AUC			C _{máx}			T _{máx}		
		MC ²	F ³	p	MC	F	p	MC	F	p
1. Producto	1	0.0207	0.06	0.81	0.0225	0.26	0.62	179.84	1.67	0.22
2. Sujeto	10	0.4890	1.38	0.31	0.2832	3.25	0.038	64.08	0.60	0.78
3. Secuencia	1	0.0857	0.18	0.68	0.0042	0.02	0.90	29.40	0.46	0.51
13. Períodos	1	0.0354	0.10	0.76	0.0289	0.33	0.58	18.85	0.18	0.68
12. Error	10	0.3554			0.0872			107.42		

¹Logaritmo natural ²Media cuadrática ³Valor de F

Figura N° 1

PERFIL DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA VERSUS TIEMPO



La evaluación de los supuestos del modelo cruzado, dos períodos, dos secuencias y dos formulaciones demostró que no hay efecto de período y tampoco hay efectos residuales.

El análisis estadístico de los datos para la Cmax de la muestra estudiada mostró diferencias estadísticamente significativas tanto para la variabilidad intersujeto como para la intrasujeto, lo cual podría limitar la interpretación de la prueba de bioequivalencia de medias.

Al examinar los perfiles plasmáticos de los 12 voluntarios se encontró que las concentraciones máximas de gliclazida fueron significativamente inferiores en el individuo N° 4 tanto para el producto P como para el R (tabla N° 1), por lo cual debería considerarse como un outlier puesto que influye en los resultados de los residuos intersujeto, pero no en la variabilidad intrasujeto, por esto no se retiraron estos datos del análisis estadístico.

Los resultados obtenidos con respecto a los intervalos de confianza fueron los siguientes:

Para el AUC de la formulación de prueba, del 87.2% al 116.7% que está contenido en el intervalo de confianza del 80.0% al 125.0% de la formulación de referencia.

Para el C_{máx} y T_{máx} de la formulación de prueba, del 89.8% al 206.6% y del 78.7% al 227.6% respectivamente, que no están contenidos en el intervalo de confianza del 80.0% al 125% de la formulación de referencia, el C_{máx} en su límite superior y el T_{máx} en ambos.

De tal forma que las dos formulaciones sólo pueden ser consideradas bioequivalentes desde el punto de vista del AUC.

DISCUSIÓN

ESTE ESTUDIO PERMITIÓ COMPROBAR en primera instancia la equivalencia farmacéutica existente entre las dos formulaciones, es decir, que los dos medicamentos contienen el mismo principio activo, en concentraciones similares, e idéntica forma de dosificación y ruta de administración; características que se comprobaron con los ensayos fisicoquímicos y farmacotécnicos realizados. También permitió demostrar que lo anterior no garantiza que las formulaciones presenten similar disponibilidad biológica. Esto se debe a la secuencia de eventos que ocurren después de la administración de un medicamento por vía oral y a factores tales como las propiedades físicas y químicas del principio activo, su origen, los excipientes, la tecnología, la idiosincrasia de cada individuo que influyen sobre el comportamiento cinético del fármaco y por ende en su biodisponibilidad.

La alta variabilidad individual, en la concentración máxima y el tiempo para alcanzarla, obtenida en este estudio fue similar a la reportada por otros autores (3-5,18-20), Este comportamiento puede estar relacionado con las diferencias entre individuos en los pesos corporales, la capacidad de enlace del principio activo a las proteínas plasmáticas, la velocidad de absorción o el proceso metabólico de la gliclazida; por lo tanto, el número de sujetos

empleados en este estudio no permite un análisis estadístico robusto, por lo que se recomienda que sea tomado como prueba piloto para la realización de estudios posteriores.

Desde el punto de vista del AUC, teniendo en cuenta las limitaciones dadas por la variabilidad encontrada, podemos decir que los dos preparados comerciales de gliclazida evaluados son bioequivalentes. De todas formas, para mayor solidez epidemiológica es necesario ampliar el número de sujetos para realizar el estudio de bioequivalencia y/o adicionalmente llevar a cabo un estudio que compare los parámetros clínicos en pacientes diabéticos tratados con este tipo de medicamentos.

Para que dos medicamentos sean declarados bioequivalentes, la FDA ha definido que deben ser equivalentes en los parámetros farmacocinéticos AUC, $C_{m\acute{a}x}$, y $T_{m\acute{a}x}$; pero esta normatividad tan general no da la posibilidad de tener en cuenta criterios tales como: frecuencia de administración, rango terapéutico y respuesta esperada. Las formulaciones utilizadas en este estudio, cuyo principio activo es la Gliclazida, se utilizan crónicamente y por tanto la equivalencia en el AUC garantiza que se mantendrá la extensión de la absorción con cualquiera de las dos formulaciones, pero la inequivalencia en la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ influyen en la velocidad de la absorción y por lo tanto no permite que dichas formulaciones sean intercambiables.

Es importante resaltar el beneficio que para la prescripción tienen los estudios de bioequivalencia entre productos equivalentes farmacéuticos, para garantizar que al intercambiar una formulación genérica por otra, realmente se esté asegurando una respuesta terapéutica similar; por esta razón dichos intercambios no sólo se deben realizar teniendo en cuenta el factor económico sino también la calidad biofarmacéutica.

AGRADECIMIENTOS

A profesor Abel Díaz, de quien recibimos todo el apoyo para el análisis estadístico de los resultados y a la estudiante de pregrado del programa de Química Farmacéutica, Milena del Rocío Pérez por su valiosa colaboración en la gestión para seleccionar los voluntarios.

SUMMARY

BIOEQUIVALENCE BETWEEN TWO COMMERCIAL FORMULATIONS OF GLICLAZIDE IN COLOMBIA

Two commercial formulations of Gliclazide 80 mg tablets were studied in order to evaluate both pharmaceutical and biological equivalence, Glidiab[®] Tecnoquímicas Laboratories and Diamicron[®] Euroetika-Elsevier Laboratories.

After proving the pharmaceutical equivalence, a bioequivalence was tested in 14 healthy volunteers and the determination of gliclazide in plasma was carried out by high-performance liquid chromatography (HPLC). The evaluated pharmacokinetic parameters were: area under the curve (AUC) from 0 to 60 hours, maximum concentration (C_{max}) and time to maximum concentration (T_{max}). In statistical analysis the 90.0% confidence intervals for AUC, C_{max} and T_{max} , and acceptance range for bioequivalence of 80.0%-125.0% to AUC and C_{max} and acceptance range of 80.0%-120.0% to T_{max} , were applied.

Both formulations presented inter and intra subject high variability and it was found that they are bioequivalent in relation to AUC but they are not bioequivalent in relation to C_{max} and T_{max} .

BIBLIOGRAFÍA

1. KRALL LP. The treatment of NIDDM in the decade of the 90s. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14:S15-S20.
2. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill; 1996: 461-486.
3. CAMPBELL DB, LAVIELLE R, NATHAN C. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14 (Supl 2): S21-S36.
4. SHIBA T, KAJINUMA H, SUZUKI K, HAGURA R, KAWAI A, KATAGIRI H, et al. Serum gliclazide dose and serum concentration. *Diabetes Res Clin Pract* 1986; 2: 301-306.
5. HOLMES B, HEEL RC, BROGDEN RN. Gliclazide. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in diabetes mellitus. *Drugs* 1984; 27: 301-327.
6. OIDA T, YOSHIDA K, KAGEMOTO A, SEKINE Y, HIGASHIJIMA T. The metabolism of gliclazide in man. *Xenobiotica* 1985; 15: 87-96.
7. ROSENSTEIN SE. *Diccionario de especialidades farmacéuticas PLM*. 28^o ed. Santafé de Bogotá: PLM S.A. 2000: p 45.
8. *British Pharmacopoeia 1998 British Pharmacopoeia (Veterinary) CD – ROM Version 2.0*. The stationary Office copyright, London. Vol II; 1998: p 433
9. Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud OPS/OMS. *Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con sujetos humanos*. Geneva; 1996.
10. Ministerio de Salud. República de Colombia. *Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en Salud*. Resolución N° 008430. Santafé de Bogotá; 1993.
11. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. *Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos*. Santafé de Bogotá; 1997: p 4.
12. KIMURA M, KOBAYASHI K, HATA M, MATSUOKA A, KANERO S, KITAMURA H, et al. Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Gliclazide in Human Plasma. *Chem Pharm Bull* 1980; 28: 344-346.
13. KIMURA M, KOBAYASHI K, HATA M, MATSUOKA A, KITAMURA H, KITAMURA Y. Determination of gliclazide in human serum by High-performance Chromatography using an anion-exchange resin. *J Chromatography* 1980; 183: 467-473.
14. POIRIER JM, PÉREZ M, CHEYMOL G. High – performance Liquid Chromatographic determination of gliclazide in human plasma. *J Chromatography* 1987; 421: 223-226.
15. MAEDA T, TAMAGUCHI T, HASHIMOTO M. Gas chromatographic determination of the hypoglycaemic agent Gliclazide in plasma. *J Chromatography* 1981; 223: 357-363.
16. SCHUIRMANN DJ. A comparison of the two-one side test procedures and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinetics Biopharmaceutics* 1987; 15: 657-681.
17. USP 23-NF 18 (Supl.3). *En Pautas para la bioequivalencia in vivo*. Rockville: US Pharmacopeial Convention Parte 2, 1995: p 3.
18. HONG SS, LEE SH, LEE YJ, CHUNG SJ, LEE MH, SHIM CK. Accelerated oral absorption of gliclazide in human subjects from a soft gelatine capsule containing a PEG 400 suspension og gliclazide. *J Controlled Release* 1998; 51: 185-192.
19. BUSTAMANTE C. *Estudio de algunos parámetros bioquímicos y farmacocinéticos de la gliclazida en pacientes diabéticos colombianos*. Tesis para optar al título de Magister Scientiae en Farmacología. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia 1989, Bogotá.
20. PALMER KJ, BROGDEN RN. Gliclazide: an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46: 92-125.