

Eficacia Clínica de la Glicazida Genérica con respecto al medicamento referencia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en afiliados al ISS Medellín - Colombia

Clinical Efficacy of Generic Gliclazide with respect to the original drug in the treatment of type 2 diabetes in members of the ISS: Medellín - Colombia

Pedro AMARILES, Alba MUÑOZ, Margarita RESTREPO, Alberto VILLEGAS

Pharmaceutical Care España 2001; 3: 370-390

■ RESUMEN

En Latinoamérica la política de productos genéricos se convierte en una opción válida, pero acompañada de dudas sobre la calidad y eficacia clínica de algunos de estos medicamentos; lo que motiva buscar alternativas que faciliten superar esta dificultad. La Gliclazida genérica es uno de los medicamentos de mayor empleo en los pacientes del Instituto de Seguros Sociales (ISS) Colombia; lo que justifica verificar su equivalencia terapéutica, comparando su eficacia clínica con el Diamicon® (medicamento referencia), en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La metodología utilizada consistió en un ensayo clínico controlado paralelo triple ciego con 26 pacientes. Los que, después de 15 días de lavado de su tratamiento habitual (Glibenclamida o Gliclazida), se dividieron en dos grupos comparables en las variables del estudio. Se les asignó al azar uno de los dos tratamientos en estudio: Diamicon® o Gliclazida. Se les evaluó durante 12 semanas, determinando semanalmente los valores de glucemias en ayunas y en la semana inicial, 6ª y 12ª los de hemoglobina glicosilada

■ ABSTRACT

In Latin America, the development and consolidation of generic products policy is necessary; however, some of these products have been criticized for their low quality and efficacy. It justifies searching for validation proceedings, which could give a guide in this way. The generic Gliclazide is one the drugs mainly used by the patients joined to Instituto de Seguros Sociales -ISS- Colombia. The previous arguments show a need to verify the therapeutic equivalency of the generic Gliclazide, comparing its therapeutic efficacy with the Diamicon® (reference drug) in diabetes mellitus type 2 patients.

The method used was a parallel clinic study with 26 patients, whom, after 15 days withdrawal of oral hypoglycemics, Glibenclamide or Gliclazide, were distributed in two similar groups in trial's variables. The groups were randomly prescribed one or two Gliclazide in study: reference (Diamicon®) or generic (Gliclazida). The patients were seen each week over a twelve weeks period. Follow-up consisted, weekly, medical examination and measurement of fasting blood glucose levels (FBGL), and at 0, 6, and 12 week, determinations of A1C glycated hemoglobin (HbA1C). FBGL and HbA1C were the objective variables to evaluate and compare the clinic efficacy. The baseline means in Generic group were:

Pedro Amariles. Químico Farmacéutico, Especialista en Atención Farmacéutica, Magister en Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Profesor Universidad de Antioquia, AA 1226 Medellín - Colombia. E-mail: pamaris@muiscas.udea.edu.co

Alba Muñoz. Estadística, Magister en Salud Pública. Profesora Universidad de Antioquia

Margarita Restrepo. Químico Farmacéutica, Magister en Producción Farmacéutica. Profesora Universidad de Antioquia.

Alberto Villegas. Médico, Especialista en Medicina Interna, Diabetólogo. Profesor Universidad de Antioquia. Jefe programa de Diabetes Instituto de Seguros Sociales Medellín.

Pedro Amariles. BScPharm, Specialist in Pharmaceutical Care, Master in Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy. Professor of University of Antioquia, AA 1226 Medellín - Colombia. E-mail: pamaris@muiscas.udea.edu.co

Alba Muñoz. Statistic, Master in Public Health. Professor of University of Antioquia

Margarita Restrepo. BScPharm, Master in Pharmaceutical Production. Professor of University of Antioquia

Alberto Villegas. MD, Specialist in Intern Medicine, Diabetologist. Professor of University of Antioquia. Chief of the Diabetes Program. Instituto de Seguros Sociales (Medellin).

A_{1c} como variables objetivas para evaluar y comparar la eficacia clínica. Los valores iniciales: Grupo Gliclazida, medias 172,6 (DE=60,0 mg/dL) y 7,5% (DE=1,6%); y Grupo Diamicon®, medias 168,2 (DE=64,0) mg/dL y 7,2% (DE=1,4%), para las glucemias en ayunas y las hemoglobinas glicosiladas respectivamente, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con la prueba F- Snedecor. Los promedios finales: grupo Gliclazida, medias 137,4 \pm 40,9 mg/dL y 7,5% (DE=1,6%); y Grupo Diamicon®, medias 136,0 (DE=46,0) mg/dL y 7,2% (DE=1,6%), no presentan diferencias estadísticas al aplicar la prueba t - Student.

Los resultados permiten manifestar que no existen diferencias entre la eficacia clínica del Diamicon® y la de la Gliclazida y que por ello, más otras características que cumple el producto genérico, estos dos medicamentos son equivalentes terapéuticos, lo cual genera un ambiente de confianza con la utilización de Gliclazida; al tiempo que se convierten en un aporte importante para recomendar la realización de estudios clínicos comparativos, entre el producto referencia y los genéricos, como una forma más eficiente económicamente de demostrar su equivalencia terapéutica.

PALABRAS CLAVES: Gliclazida. Medicamentos Genéricos. Eficacia Clínica. Equivalencia Terapéutica.

■ INTRODUCCIÓN

Las características del Sector Salud Latinoamericano (Sistemas de Seguridad Social en Salud), sumadas a las limitadas condiciones económicas existentes en la mayoría de los países, se acompañan de la necesidad de definir, para las principales causas de enfermar y de morir de sus habitantes, tratamientos farmacológicos eficaces, seguros, de calidad y al menor costo posible. En la búsqueda del cumplimiento de esta exigencia, el desarrollo y fortalecimiento de la producción y comercialización de los productos genéricos se convierte en una acción válida¹, recomendada e impulsada internacionalmente por la Organización Mundial de la Salud - OMS- y adoptada en Latinoamérica; pero acompañada de un cuestionamiento importante de la calidad y eficacia de algunos de estos medicamentos. Es por ello, que esta estrategia requiere del desarrollo y crecimiento de un programa de aseguramiento y control de calidad con estos productos, que verifique y garantice su equivalencia farmacéutica y terapéutica con los productos innovadores (de referencia).

En la mayoría de los países, con las exigencias de cumplimiento de los Laboratorios farmacéuticos fabricantes con las Buenas Prácticas de Manufactura, realización de los análisis fisicoquímicos y ajuste de

FBGL 172,6 (DE=60,0) mg/dL and HbA_{1c} 7,5 (DE=1,6)%; and in Diamicon® group: FBGL 168,2 (DE=64,0) mg/dL and HbA_{1c} 7,2 (DE=1,4)%. Values without significant differences, to compare used F-Snedecor test, P = 0,856 to FBGL and P= 0,628 to HbA_{1c}. At the end of twelve weeks, the means in Generic group were: FBGL 137,4 \pm 40,9 mg/dL and HbA_{1c} 7,5 (DE=1,6)%; and in Diamicon® group: FBGL 136,0 (DE=46,0) mg/dL and HbA_{1c} 7,2 (DE=1,6)%. Values without significant differences, to compare used t - Student test to difference of means, values P>0.05.

The results evidence that there are not differences between the clinic efficacy of generic Gliclazide and Diamicon®; therefore, linked to another characteristics evidence by generic drug, This products are therapeutic equivalent. It generates trust in the use of generic Gliclazide at the ISS and in Colombia. At time, this results are an important contribution and are enough to suggest to do comparative clinic trials, between reference product and the generic products, like a way more economically efficient to evidence their therapeutic equivalent.

KEY WORDS: Gliclazide. Generic Drugs. Clinic Efficacy. Therapeutic Equivalency.

■ INTRODUCTION

The characteristics of the Latin American Health Sector (Social Security Systems in Health), added to the limited economic conditions existing in the majority of these countries, is accompanied by the necessity to define, for the main causes of illness and death of their inhabitants, effective, safe pharmacological treatments of good quality and at the least possible cost. In the search to attain this demand the development and strengthening of the production and commercialization of generic products becomes a valid action¹, recommended and promoted internationally by the World Health Organization (WHO) and adopted in Latin America; but accompanied by an extensive questioning as to quality and efficacy of some of these medicines. Therefore this strategy requires the development and growth of an assurance and quality control program with these products that verify and guarantee pharmaceutical and therapeutic equivalents with innovating products (reference).

In the majority of countries with the requirement of fulfillment the pharmaceutical laboratory manufacturers as to Manufacturing Good Practice, the carrying out of physical-chemical analysis and the adjustment of their results to the established specifications for the medicines in the respective Pharmacopoeias, the objective is to guarantee pharmaceutical equivalents of generic products and, in general, the suitability and pharmaceutical quality of all the medicines commercialized and distributed in the medium^{2,3}. However, with

sus resultados a las especificaciones establecidos para los medicamentos en las Farmacopeas respectivas, se busca garantizar la equivalencia farmacéutica de los productos genéricos y, en general, la idoneidad y calidad farmacéutica de todos los medicamentos comercializados y distribuidos en el medio^{2,3}. Sin embargo, en lo relacionado con la exigencia y las formas de verificar la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos con el innovador, aún no es muy clara y aplicable la normativa al respecto.

En el caso de las formas farmacéuticas administradas por vía diferente a la endovenosa y con las que se busca un efecto sistémico, los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia se consideran los de mayor relevancia para demostrar la equivalencia terapéutica^{4,5}. Sin embargo, los altos costos asociados y la logística requerida para el desarrollo de estos estudios limitan su realización en el contexto latinoamericano; a lo que se suma la ausencia de una normativa clara y consensuada sobre los aspectos básicos y características de los productos a los que se les debe exigir este tipo de estudios.

Por otro lado, existe el convencimiento y la recomendación⁶, aún no muy documentada y aceptada, para que en ciertas situaciones, en especial en las que existe la posibilidad de medir objetivamente el efecto terapéutico, caso de la diabetes mellitus tipo 2, de realizar estudios comparativos de eficacia clínica, entre los productos genéricos con el medicamento referencia, como una alternativa útil, válida y más eficiente económicamente para complementar las evaluaciones de garantía de la calidad de los medicamentos genéricos.

Las Sulfonilureas forman parte del conjunto de los grupos farmacológicos recomendados para el manejo de la diabetes mellitus^{7,8} tipo 2, siendo la Glibenclamida y la Gliclazida los dos medicamentos de esta familia con una mayor utilización en Colombia. En el caso de la Gliclazida existen en el mercado colombiano dos productos de este principio activo: el Diamicron® (producto de referencia) y un genérico, siendo este último el que se emplea en la actualidad en los pacientes con diabetes tipo 2 del ISS, a los que se le prescribe este medicamento.

Por lo anterior, es clara la necesidad de realizar un estudio clínico que garantice la equivalencia terapéutica de la Gliclazida genérica y supere las posibles dudas sobre su respuesta terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Instituto de Seguros Sociales; motivo por el cual el objetivo de este trabajo es verificar la equivalencia terapéutica de este producto, comparando su eficacia clínica con el Diamicron® (medicamento de referencia) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Instituto de Seguros Sociales de Medellín.

regard to the requirements and the ways of verifying therapeutic equivalents of generic medicines with the innovator the standard in this respect is not clear or applicable.

In the case of pharmaceutical forms administered by via different from IV and with which a systemic effect is the objective, bio-availability and bio-equivalent studies are considered those of the greatest relevance to demonstrate therapeutic equivalents^{4,5}. However, the associated high costs and the logistics required to develop these studies limit their realization in the Latin American context; to which the absence of a clear, agreed norm on basic aspects and characteristics of the products to which these types of studies should be demanded is added.

On the other hand, the conviction and the recommendation⁶ to, in certain situations, especially in those where the possibility to objectively measure the therapeutic effect as in the case of type 2 diabetes mellitus, of carrying out comparative studies of clinical efficacy, among the generic products with medicine references, as a useful valid more economically efficient alternative to complement the evaluation of guaranteed quality for generic medicines is not yet well documented and accepted.

Sulfonylurea drugs form part of the set of pharmacological groups recommended for dealing with diabetes mellitus^{7,8} type 2, Glibenclamide and Gliclazide being the two medicines of this family most used in Colombia. In the case of Gliclazide two products of this active substance exist in the Colombian market: Diamicron® (reference product) and one generic medicine, the latter is currently being the most prescribed for patients with type 2 diabetes in the ISI (Instituto de Seguros Sociales) [Social Security Institute].

Subsequently, the necessity to carry out a clinical study to guarantee therapeutic equivalents of generic Gliclazide is clear and to overcome possible doubts as to therapeutic responses in patients with type 2 diabetes mellitus of the ISI. Thus the objective of this study is to verify therapeutic equivalents of this product, comparing its clinical efficacy with Diamicron® (reference medicine) in patients with type 2 diabetes mellitus of the ISI Medellín.

■ METHODS

Population: patients affiliated to the ISI and users of the main Medellín city Basic Care Center with type 2 diabetes diagnosed, in treatment with Gliclazide or Glibenclamide, with fasting glucose values between 90 and 180 mg/dL during the last two controls registered and assisting regularly the Diabetes Control Program of this Institution.

■ METODOLOGÍA

Población: Pacientes afiliados al ISS y usuarios del Centro de Atención Básica -CAB- central de la ciudad de Medellín con diagnóstico de diabetes tipo 2, en tratamiento con Gliclazida o Glibenclamida, con cifras de glucemia en ayunas entre 90 y 180 mg/dL durante los últimos 2 controles y adscritos y asistentes en forma regular al Programa de Control de la Diabetes de esta Institución.

Criterios de inclusión: Pacientes con diabetes mellitus 2, en tratamiento con Gliclazida o Glibenclamida como monoterapia, con cifras de glucemia en ayunas entre 90 y 180 mg/dL y con un porcentaje de Hemoglobina glicosilada A_{1c} menor o igual al 9%, en los dos últimos controles realizados, además llevar el plan alimentario indicado y cumplir en forma regular el programa de ejercicio físico definido institucionalmente.

Criterios de exclusión: Pacientes con falla renal, con hepatopatía primaria o asociada a otra enfermedad, con historia reciente de descompensación aguda (estados de cetoacidosis), con malas condiciones generales, con patologías asociadas que requieran para su manejo barbitúricos, corticosteroides, warfarina, cloranfenicol y mujeres que estén utilizando anticonceptivos orales, en período de gestación o lactancia.

Muestra: Conformado por 26 pacientes, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 13 pacientes, comparables en las variables de interés para el estudio.

Tipo de estudio: Se desarrolló un estudio clínico cuantitativo de tipo experimental de cohorte prospectivo paralelo comparativo triple ciego durante 12 semanas, el cual evaluó los cambios en las cifras de glucemia en ayunas y en el porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} , en dos grupos de 13 pacientes a quienes se les administró al azar uno de los dos tratamientos en estudio: el medicamento referencia (Diamicron®) o el genérico (Gliclazida).

Los dos grupos fueron seguidos durante 12 semanas, determinando semanalmente los valores de glucemias en ayunas y en la semana inicial, 6^a y 12^a los de hemoglobina glicosilada A_{1c} , como variables objetivas para evaluar y comparar la eficacia clínica de las dos presentaciones del medicamento en estudio.

Protocolo del estudio⁹⁻¹⁶: Durante las dos semanas, que los pacientes permanecieron dos semanas sin recibir ningún medicamento para su enfermedad, se realizaron dos mediciones de las variables relacionadas con la eficacia clínica del estudio: glucemia en ayunas y el porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} ; estableciéndose como línea base o valor inicial para la hemoglobina glicosilada A_{1c} el promedio de

Inclusion criteria: patients with diabetes mellitus 2, in mono-therapy treatment with Gliclazide or Glibenclamide with fasting glucose values between 90 and 180 mg/dL and with a percentage of glycosylated haemoglobin A_{1c} less or equal to 9% in the two controls last carried out, as well as keeping to an indicated diet and regularly attending to an institutionally designed physical exercise program.

Exclusion criteria: patients with renal failure, primary hepatopathy or associated with another illness, with a recent history of acute decompensation (ketoacidosis state), with general bad conditions, with associated pathologies that require barbiturates, corticoids, warfarin, chloramphenicol for their treatment and women that are using oral contraceptives, are pregnant or breast feeding.

Sample: Made up of 26 patients who were randomly distributed in two groups of 13, comparable in the variables of interest for the study.

Study type: a clinical experimental quantitative study of parallel triple blind comparative prospective cohort for 12 weeks, which evaluated the changes in fasting glucose values and in glycosylated haemoglobin A_{1c} percentages in two groups of 13 patients who were randomly administered one of the two study treatments: the reference medicine (Diamicron®) or the generic medicine (Gliclazide).

The two groups were followed for 12 weeks determining weekly the values of fasting glucose and in the 1st, 6th and 12th week the glycosylated haemoglobin A_{1c} , as objective variables to evaluate and compare the clinical efficacy of the two studied medicine presentations.

Study protocol⁹⁻¹⁶. In the two weeks that the patients remained without receiving any medicine for their illness two measurements were taken of the variables related to the clinical efficacy of the study: fasting glucose and the percentage of glycosylated haemoglobin A_{1c} ; establishing as a base line or initial value for the glycosylated haemoglobin A_{1c} the average of the two determinations and for the fasting glucose the last value.

Based on the results of these measures and on those carried out during the verifying of the inclusion criteria, the statistician confirmed two groups with similar characteristics in the study variables in the following order of importance: values for fasting glucose and percentage of glycosylated haemoglobin A_{1c} , level of physical activity, diet regime, the number of tablets necessary for the control (defined with the base of the tablets used before and the two initial results of fasting glucose and percentage of glycosylated haemoglobin A_{1c}), the years of illness diagnosed, age, body mass index (weight and height), concomitant illnesses and type in a random form for strata, verifying statistically the comparability of the two groups in these variables.

las dos determinaciones y para la glucemia en ayunas el último valor.

Con base en los resultados de estas mediciones y en las realizadas durante la verificación de los criterios de inclusión, el estadístico conformó dos grupos con características similares en las variables de estudio, en el siguiente orden de importancia: cifras de glucemia en ayunas y de porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} , grado de actividad física, plan alimentario, número de comprimidos necesarios por día para el control (definidos con base en los comprimidos que utilizaba antes y de los dos resultados iniciales de las glucemias en ayunas y de porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c}), años de diagnóstico de la enfermedad, edad, índice de masa corporal (peso y talla), enfermedades concomitantes y género, en forma aleatoria por estratos, verificando estadísticamente la comparabilidad de los dos grupos en estas variables.

A estos grupos se les asignó al azar uno de los dos tratamientos en estudio. Para lo cual, el estadístico estableció un código a cada tratamiento (gliclazida G801A1 o Gliclazida G80A1A) y lo asignó a cada grupo uno de los dos tratamientos, (Gliclazida G801A1 -Gliclazida genérica- al Grupo I y Gliclazida G80A1A - Diamicon®- al Grupo A), siendo el estadístico la única persona que inicialmente, conoció a qué tratamiento correspondía el código.

Posteriormente se compraron los medicamentos del mismo lote de producción, necesarios para los tratamientos durante las 12 semanas de los 26 pacientes, actividad que se adelantó en una farmacia con amplia venta de estos productos, y se enmascararon farmacotécnicamente, acondicionando las dos presentaciones de los tratamientos en un empaque con condiciones similares (Foil aluminio - aluminio), siendo la única forma de identificación el código establecido, garantizándose así la condición de triple ciego y el control de una gran parte de los sesgos del estudio.

La distribución de los medicamentos del tratamiento se realizó semanalmente, en forma paralela con los controles que se realizaron.

Criterios de Evolución y seguimiento:

- Al inicio y al concluir el estudio, a los pacientes se les realizaron pruebas de funcionamiento hepático y renal, al igual que un cuadro hemático completo.
- Semanalmente, para establecer el seguimiento y evolución de cada uno de los grupos, se determinó en cada paciente las cifras de glucemia en ayunas; adicionalmente en las semanas 6^a (mitad del estudio) y 12^a (final del estudio) se cuantificaron los valores del porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} , del colesterol total, HDL, LDL y VLDL y de los triglicéridos

To these groups one of the two treatments under study were randomly assigned. For which the statistician established a code for each treatment (Gliclazide G801A1 or Gliclazide G80A1A) and assigned to each group one of the two treatments (Gliclazide G 801A1 - Gliclazide generic - to group I and Gliclazide G 80A1A - Diamicon® - to group A), the statistician being the sole person who knew initially which treatment corresponded to the code.

Subsequently the medicines from the same production batch which were necessary for the treatments during the 12 weeks of the 26 patients were compared, this activity was done in advance in a pharmacy with ample sales of these products. They were technically disguised, preparing the two presentations of the treatments in a package with similar conditions (Aluminum foil - aluminum), the sole identification being the established code, thus guaranteeing the triple blind condition and the control of a large part of the study bias.

The medicine was distributed weekly at the same time as the controls were carried out.

Criteria of evolution and follow up:

- At the beginning and on concluding the study, tests were made on the patients, for hepatic and renal function, as well as a complete hematological control.
- Weekly, to establish the follow up and evolution of each one of the groups, the fasting glucose values for each patient were established; additionally in the 6th week (half through the study) and the 12th week (at the end of the study) the values of the glycosylated haemoglobin A_{1c} percentages, total cholesterol, HDL, LDL, and VLDL and of the total triglycerides were quantified. It was defined that the patients who presented an increase in the initial value (basal) superior to 100 mg/dL on average in two consecutive determinations of the fasting glucose values or an increase superior to 2.5% of glycosylated haemoglobin A_{1c} in the sixth week that the necessity of taking the patient out of the study should be analyzed.

As the initial one, the final percentage of glycosylated haemoglobin A_{1c} value was the average of two consecutive determinations.

During the time of investigation, the patients should continue complying with the program of exercises and with the diet regime defined by the Diabetes Program of the ISI and developed habitually before joining the study.

Aspects which were verified weekly. Each week, at the time of receiving the treatment, patients were reminded of the importance of adherence to the treatment: in that moment this aspect was evaluated by pill-counting.

From the fourth week, based on the clinical and metabolic state of the patient, the necessity of adjusting the initially defined dose was evaluated weekly.

totales. Se definió que los pacientes que presentaron un incremento en el valor inicial (base) superior a 100 mg/dL en promedio en dos determinaciones consecutivas de los valores de glucemia en ayunas o un aumento superior a 2,5% de hemoglobina glicosilada A_{1c} en la semana sexta, se analizaría la necesidad de retirar al paciente del estudio.

El valor final, como el inicial, del porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} fue el promedio de dos determinaciones consecutivas.

Los pacientes debían continuar cumpliendo, durante el tiempo de la investigación, con el programa de ejercicios y con el plan de alimentación definido por el Programa de Diabetes de la Institución y desarrollado de forma habitual antes de su ingreso al estudio.

Aspectos que se verificaban semanalmente: Semanalmente, en el momento de la entrega del tratamiento se recordaba la importancia del cumplimiento con el tratamiento; al tiempo que se evaluaba este aspecto mediante la técnica de conteo de tabletas.

Desde la cuarta semana, con base en el estado clínico y metabólico del paciente, semanalmente se evaluó la necesidad de ajustar la dosis definida inicialmente.

Fundamentalmente la información relacionada con la evolución del paciente se registró en una hoja de evolución y seguimiento. La información se tabuló y procesó mediante los programas Epi-Info 6.03 y Microsoft Office Excel 97.

La cuantificación de las variables que valoraron la eficacia del tratamiento (Glucemia en ayunas y Hemoglobina Glicosilada A_{1c}) se realizaron en un Laboratorio Clínico con certificación de calidad de su desempeño en el medio utilizando técnicas validadas y aceptadas en el ámbito nacional e internacional.

Análisis estadístico¹⁹: La valoración de la comparabilidad entre los dos grupos (sin diferencias estadísticamente significativas, con un error del 5%) se realizó mediante las distribuciones F de Snedecor y t de Student: pruebas con aplicación directa para establecer diferencias estadísticamente significativas o no, entre variables cuantitativas en dos grupos con tamaños de muestras pequeños (tamaños inferiores a 30).

Para valorar la magnitud y comparar las diferencias entre los grupos, debidas al tratamiento, se emplearon técnicas de regresión simple para variables continuas y diferencias de medias, empleando una prueba de hipótesis con dos colas y un error alfa del 5% para la distribución t con las siguientes características: variables independientes con varianzas homogéneas y muestras del mismo tamaño.

Basically, the information related to the evolution of the patient was registered in an evolution and follow-up form. The information was computed and processed through the programs Epi-info 6.03 and Microsoft Office Excel 97.

The quantifying of the variables which evaluated the treatment efficiency (fasting glucose and glycosylated haemoglobin A_{1c}) was carried out in a laboratory with quality certification for its performance using valid accepted techniques in the national and international environment.

Statistical analysis¹⁹: The comparability assessment between the two groups (with significant statistical differences, with an error of 5%) was carried out through the Snedecor's F and Student's T distributions: tests with direct application for establishing significant statistical differences or not, between quantitative variables in two groups with small sized samples (less than 30).

In order to evaluate and compare the differences between the two groups due to the treatment, simple regression techniques were used for continuous variables and media differences, using a two tails hypothesis test and an alpha error of 5% for the T distribution with the following characteristics: independent variables with homogeneous variances and same size samples.

Complementary analysis: In the laboratory of Specialized Analysis of the University of Antioquia, Faculty of Pharmaceutical Chemistry physico-chemical, analysis defined in the British Pharmacopoeia (BP 1998) was carried out as a way to evaluate the pharmaceutical quality (pharmaceutical equivalence) of gliclazide: the average weight of the tablets, friability, active substance identification and dosage uniformity or contents per tablet.

Ethical considerations: An agreement was reached between the research group and the ISI, specifically with the Program of Diabetes, to carry out the study: this act being followed by an informative meeting with the group of candidate patients; finally informed consent was obtained from the chosen people and who accepted to participate in the study. In general it can be affirmed that the present study did not represent additional risks for the participants. The study was classified as investigation with a minimal risk²⁰, the patients accepted to take part voluntarily in the study and signed the informed consent form.

■ RESULTS

Demographic characteristics and clinical initials of the 26 participating patients of the study

Of the 26 participating patients of the study, 16 were women (61.5%) and 10 men (38.5%) - a rela-

Análisis complementarios: En el Laboratorio Especializado de Análisis de la Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia se realizó, a los dos productos, los análisis fisicoquímicos definidos en la Farmacopea Británica (BP 1998), como forma de evaluar la calidad farmacéutica (equivalencia farmacéutica) de la Gliclazida: Peso promedio de las tabletas, Friabilidad, Identificación del principio activo y Uniformidad de dosis o contenido por comprimido.

Consideraciones éticas: Se adelantó un acuerdo entre el grupo investigador y el Instituto de Seguros Sociales, específicamente con el Programa de Diabetes, para realizar el estudio; acto que fue seguido de una reunión informativa con el grupo de pacientes candidatos; finalmente se procedió a obtener el consentimiento informado de las personas elegidas y que aceptaron participar en el estudio. En general se puede afirmar que el presente trabajo no representó riesgos adicionales para los participantes: El estudio se clasifica como investigación con riesgo mínimo²⁰, los pacientes aceptaron participar voluntariamente en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

■ RESULTADOS

Características demográficas y clínicas iniciales de los 26 pacientes participantes del estudio

De los 26 pacientes participantes del estudio, 16 eran mujeres (61,5%) y 10 hombres (38,5%) - relación de 1,6 mujeres por cada hombre -; la edad media del grupo fue de 58,8 (DE=7,2) años, con un IMC promedio de 27,2 (DE=3,8) kilogramos por metro cuadrado, con una media de 4,8 (DE=2,6) años de diagnóstico de la enfermedad de base y con una glucemia en ayunas media de 170,5 ± 60,8 mg% y un promedio de hemoglobina glicosilada de 7,4 (DE=1,5)% (valores base de las variables de la eficacia del tratamiento). Del grupo de pacientes, 14 no presentaban otra enfermedad diferente a la diabetes tipo 2, mientras que 4 sufrían de hipertensión arterial, 2 de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, 4 de hipertensión e hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia y 2 de hipertensión e hipotiroidismo o estaban recibiendo reemplazo hormonal. Sólo 4 de los 26 pacientes realizaban en forma habitual una actividad física importante, el resto realizaba las actividades del hogar y/o caminaba (Tabla I).

Para garantizar la comparabilidad se efectuó un equiparamiento de los dos grupos, a partir de las variables que presentan una mayor incidencia en la respuesta clínica del paciente al tratamiento con sul-

tion of 1.6 women per each men-; the age average of the group was 58.8 (SD=7.2) years, with a BMI average of 27.2 (SD=3.8) kilograms per square meter with an average of 4.8 (SD=2.6) year diagnosis of the base illness and with an average fasting glycemia of 170.5 (SD=60.8) mg% and an average of glycosylated haemoglobin of 7.4% (SD=1.5) (base values of the variables of the treatment efficacy). Of the group of patients, 14 did not have any other illness than diabetes type 2, while 4 suffered hypertension, two from hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia, 4 from hypertension and hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia and 2 from hypertension and hypothyroidism or were receiving hormone re-emplacment. Only 4 of the 26 patients habitually did a physical activity, the rest carried out household activities and/or walked (Table I).

So as to guarantee comparability, a comparison of the two groups was made from the variables that presented a bigger incidence in the patient's clinical response to treatment with sulfonylurea drugs, establishing the following verification order according to importance:

- The fasting glucose values and the glycosylated haemoglobin A_{1c} percentage: as they are the chosen variables to measure the therapeutic response in the study and therefore from which clinical efficiency is established.
- The degree of physical activity followed by the patient; because of its direct influence on the glucose values and therefore in the therapeutic response to treatment in the study.
- The diet regime followed by the patient, because of its direct influence on the glucose values and therefore on the therapeutic response to the treatment in the study.
- The number of tablets with the control was made or with which the patient was going to begin the treatment. Basically for its importance in establishing or not the therapeutic equivalence and to control the previous termination of one of the two products, which would effect the programmed length of the study.
- The number of illness diagnosed years: due to the fact that the more years with the diagnosis the higher the probability exists of failure to the response with this class of medicine.
- Age: for the functional affectation of the beta cells over the years.
- Body mass index: due to the fact that sulfonylurea drugs present a better response or are indicated more in overweight patients.
- Concomitant illnesses: for the possibility of the utilization of other medicines that might generate variations in the response to treatment.

TABLA I. Características demográficas y clínicas iniciales de los 26 pacientes participantes del estudio
TABLE I. Initial demographic and clinical characteristics of the 26 participants in the study

Paciente Patient	Sexo Sex	Edad Age	IMC BMI kg/m ²	Años con diagnóstico Years diagnosed	Glucemia en ayunas Fasting glucose mg/dL	Hemoglobina Haemoglobin A _{1c}	Comprimidos en el tratamiento Pills in treatment	Otras enfermedades Other illnesses
1	H	64	25.5	3	122	6.2	1	1
2	M	67	30.8	3	194	10.2	3	1, 3
3	M	66	28.1	5	222	8.3	4	0
4	M	63	37.1	8	242	9.0	3	1
5	M	57	24.3	5	104	6.0	1	1, 2
6	M	65	28.0	2	97	5.7	1	2
7 ^a	M	50	33.6	4	116	5.5	1	1, 2
8	H	57	25.0	3	164	8.0	2	0
9 ^a	M	65	30.0	8	130	7.0	1	0
10	M	55	26.6	5	166	6.6	2	1, 2
11	H	64	25.4	2	102	5.3	1	0
12	M	50	23.4	2	182	8.0	3	0
13	M	57	22.4	2	106	5.7	1	0
14	M	65	24.0	4	174	7.8	2	0
15	M	65	25.5	7	102	5.6	1	1, 3
16	M	60	26.3	8	156	7.8	3	0
17	H	60	24.2	3	220	9.4	3	0
18	H	65	24.6	10	294	9.6	3	0
19	H	54	29.4	2	128	6.5	2	0
20	M	66	35.9	7	260	7.7	4	1
21	H	55	26.5	5	306	9.2	4	1
22	H	63	24.5	10	195	8.6	3	1, 2
23	M	48	26.4	2	110	5.2	1	2
24 ^a	H	56	24.4	6	200	7.6	4	0
25	M	37	30.2	8	204	8.4	3	0
26 ^a	H	55	25.8	3	134	6.2	1	0
MEDIA		58.8	27.2	4.8	170.5	7.4	2.3	
DE/SD		7.2	3.8	2.6	60.8	1.5	1.1	
Mediana Median		60	26.1	4.5	165	7.65	2	
Hombre Male	10							
Mujeres Female	16							
TOTAL 0								14
TOTAL 1								4
TOTAL 1, 2								4
TOTAL 2								2
TOTAL 1, 3								2

a: Paciente con actividad física importante. 0: sin enfermedades asociadas importantes. 1: hipertensión arterial. 2: hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia 3: hipotiroidismo o reemplazo hormonal. Sexo: H= hombre, M= mujer.

a: patient with important physical activity; 0: no important associated illnesses; 1: hypertension; 2: hypercholesterolemia; 3: hypothyroidism o hormonal treatment. Sex: H= male, M= female.

fonilureas, estableciéndose el siguiente orden de verificación, según su importancia:

- Los valores de la glucemia en ayunas y de porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} : por ser las variables elegidas para medir la respuesta terapéutica en el estudio y por tanto, a partir de las cuales se establece la eficacia clínica.
- El grado de actividad física seguido por el paciente: por su influencia directa en los valores de glucemia y por tanto en la respuesta terapéutica al tratamiento en el estudio.
- El plan alimentario seguido por el paciente: por su influencia directa en los valores de glucemia y por tanto en la respuesta terapéutica al tratamiento en el estudio.
- El número de comprimidos con los que se controlaba o iba a iniciar el tratamiento el paciente: fundamental, por su importancia para el establecimiento o no de la equivalencia terapéutica y para controlar la terminación previa de alguno de los dos productos, lo que afectaría la duración programada del estudio.
- El número de años de diagnóstico de la enfermedad: debido a que a mayor años con el diagnóstico existe una mayor probabilidad de falla a la respuesta con este tipo de medicamentos
- La edad: por la afectación de la funcionalidad de las células beta con los años.
- El índice de masa corporal: debido a que las sulfonilureas presentan una mejor respuesta o son más indicadas en pacientes con sobrepeso
- Las enfermedades concomitantes: por la posibilidad de la utilización de otros medicamentos que pudiesen generar variación en la respuesta al tratamiento.
- El Género: por su posible influencia en la respuesta.

La aplicación de las pruebas F de Snedecor no mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables en las que se utilizó, valores de P mayores de 0,5.

Las variables que se relacionan a continuación, no tuvieron una verificación estadística de su equiparamiento en los dos grupos, debido a que:

- Grado de actividad física: únicamente cuatro de los pacientes seguían un grado de actividad física diferente importante (plan de ejercicios 3 veces por semana con una duración entre 30 y 60 minutos) y quedaron distribuidos en forma equitativa en los grupos (dos en cada grupo).
- Plan alimentario seguido: todos los participantes manifestaron cumplir con la dieta definida en el programa de diabetes del ISS. El total de

- The gender: for its possible influence in the reply.

The application of the Snedecor's F tests did not offer significant statistical differences of the variables in which P values greater than 0.5 were used.

The following variables that are related had no statistical verification of their comparison in the two groups due to:

- Level of physical activity: only four of the patients followed an important different level of physical activity (exercise plan of three times a week with a duration between 30 and 60 minutes). They were equally distributed in the groups (two per group).
- Diet regime followed: all the participants stated that they kept to the diet defined in the diabetes program of the ISI. The total of calories was defined according to the characteristics of each patient and distributed daily, following the American Diabetes Association recommendations as a standard for diabetic patients: 50% carbohydrates, 30% fats and 20% proteins¹⁰.
- The number of the tablets with the control was made or with which they were going to begin the treatment: the quantity in the two groups was equal to 29 and therefore the values were identical.
- Concomitant illnesses: the patients were distributed equally in an equitable way into two groups, the 14 without concomitant illness (7 in each group). The 4 with high blood pressure (two in each group), the 4 with dyslipidemia (2 in each group), the 4 with hypertension and dyslipidemia (2 in each group) and the two with hypertension and hypothyroidism or hormone re-emplacment (one in each group).
- Genre: the two groups were made up with identical conditions, 8 women and 5 men in each one.

Weekly evolution of the glucose values in fasting in the two groups of patients participating in the study

The fasting glucose values per patient and average per week in the two groups is shown in tables 2 and 3.

The weekly behavior pattern of the average fasting glucose values of the two groups, and the adjusted curve is shown in figure 1.

The resulting mean average number of fasting glucose during the 12 weeks of follow-up in the two groups of patients (Group 1: an average of 137.4 mg/dL and SD=40.9; Group A: an average of 136.0 mg/dL and a SD=46.0) did not present statistical differences when the Student's T test was applied to differentiate from averages of samples of the same size

calorías estaba definido de acuerdo con las características de cada paciente y distribuidas, por día, según lo recomendado por la Asociación Americana de Diabetes como estándar para pacientes diabéticos: 50% carbohidratos, 30% grasas y 20% proteínas¹⁰.

- Número de comprimidos con los que se controlaba o con los que iba a iniciar el tratamiento: la cantidad en los dos grupos fue igual a 29 y por tanto las medias eran idénticas.
- Enfermedades concomitantes: Los pacientes quedaron distribuidos en forma equitativa en los dos grupos, los 14 sin enfermedades concomitantes (siete en cada grupo), los cuatro hipertensos (dos en cada grupo), los 4 con dislipidemias (dos en cada grupo), los cuatro con hipertensión y dislipidemias (dos en cada grupo) y los dos con hipertensión y hipotiroidismo o reemplazo hormonal (uno en cada grupo).
- Género: los dos grupos quedaron conformados con idénticas condiciones, 8 mujeres y 5 hombres cada uno.

Evolución semanal de los valores de las glucemias en ayunas en los dos grupos de pacientes participantes del estudio

Los valores de las glucemias en ayunas por paciente y promedio por semana en los dos grupos se muestran en las tablas 2 y 3.

El comportamiento semanal de los valores medios de las glucemias en ayunas de los dos grupos, al igual que la recta ajustada se muestran en la figura 1.

Los resultados promedios de la glucemia en ayunas durante las 12 semanas de seguimiento en los dos grupos de pacientes (Grupo 1: media de 137,4 mg/dL y desviación estándar de 40,9; Grupo A: media de 136,0 mg/dL y desviación estándar de 46,0) no presentan diferencias estadísticas al aplicar la prueba t - Student para diferencia de medias de muestras del mismo tamaño de variables independientes con varianzas homogéneas: $P > 0,05$ ($P = 0,9349$) para un $t(24)$, $\alpha(0,025) = \pm 2,0639$ y un t calculado = 0,082. Razón por la cual, en relación con la variable nivel de glucemia en ayunas, no existen evidencias estadísticas para establecer diferencias en la respuesta terapéutica entre los dos tratamientos: Gliclazida referencia y Gliclazida genérica.

Las gráficas y rectas por regresión lineal obtenidas de las medias semanales de las glucemias en ayunas de los tratamientos, muestran un comportamiento muy similar, evidenciado en los valores de las pendientes y de los coeficientes de determinación

of independent variables with homogeneous variants: $P > 0,5$ ($P = 0,9349$) for a $t(24)$, $\alpha(0,025) = \pm 2,0639$ and a calculated $T = 0,082$. Thus with relation to the variable level of glucose in fasting, statistical evidence does not exist to establish differences in the therapeutic response, between the two treatments: gliclazide reference and generic gliclazide.

The graphs and curves for lineal regression obtained from the weekly averages of fasting glucose of the treatments, show a very similar behavior, making evident in the curve values and of the coefficients of determination obtained: -3.51 and 0.8792 for group 1, in treatment with generic Gliclazide; and of -3.49 and 0.8636 for group A, in treatment with Diamicon®. Re-enforcing in an important way the similarity of the obtained effect with the two treatments and therefore, the non-difference in therapeutic reply with the same.

Variations in the Glycosylated haemoglobin A_{1c} percentage between two groups of patients in the study.

Initial and final percentages of glycosylated haemoglobin A_{1c} in two groups of participants are shown in table 4.

The average mean results of the glycosylated haemoglobin A_{1c} final percentages in the two groups of patients (Group 1: an average of 7.5% and $SD = 1.6$; Group A: an average of 7.2% and $SD = 1.6$) do not present statistical differences when applying the Student's T test for differentiating averages of same size samples of independent variables with homogeneous variance: $P > 0,05$ ($P = 0,6619$) for a $t(24)$, $\alpha(0,025) = \pm 2,0639$ and a t calculated = 0,478. Thus in relation with the percentage variable of glycosylated haemoglobin A_{1c} statistical evidence does not exist to establish differences in therapeutic response between the two treatments: Gliclazide reference and generic gliclazide.

Variations in the number of 80 mg Gliclazide tablets in the two groups of patients participating in the study

The number of 80 mg gliclazide tablets per day per initial and final patients in the two groups is shown in table 5.

The final averages of number of 80 mg tablets necessary to obtain therapeutic response in the two groups [Group 1: 2.4 ($SD = 1.3$) and Group A: 2.3 ($SD = 1.3$)] does not present significant statistical differences when making the comparison of their averages with the Snedecor's F test (value $P = 0,8459$); thus it can be stated that differences do not exist in this variable between the two groups.

TABLA 2. Evolución semanal de los valores de las glucemias en ayunas por paciente y en promedio por semana en el grupo I

TABLE 2. Weekly evolution of fasting glucose values per patient and web in the group I

Semana Week	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	Media	DE SD
0 Media inicial	122	194	222	242	97	130	166	102	106	174	294	195	200	172.6	60.0
1	106	109	238	292	89	140	169	100	90	172	159	171	144	152.2	59.7
2	111	168	228	257	94	114	160	86	97	168	152	118	197	150.0	53.5
3	105	183	283	243	82	129	105	81	91	166	168	158	167	150.8	61.7
4	115	178	240	175	86	118	125	79	102	129	183	162	172	143.4	46.0
5	110	174	198	220	89	126	124	82	102	144	184	155	157	143.5	42.8
6	116	171	243	172	90	111	132	76	102	117	184	136	142	137.8	45.2
7	104	179	198	177	90	142	95	79	75	130	195	193	185	141.7	48.3
8	115	179	149	145	86	122	114	74	98	129	149	142	163	128.1	30.5
9	111	128	161	210	82	119	116	85	119	132	154	140	165	132.5	34.5
10	103	100	154	184	84	109	107	73	95	101	150	130	178	120.6	35.5
11	86	154	150	195	81	127	109	78	91	117	175	103	155	124.7	38.1
12	89	146	168	194	62	113	102	72	85	114	167	125	164	123.2	41.6
Media final Final media	105.9	155.8	200.8	205.3	84.6	122.5	121.5	80.4	95.6	134.9	168.3	144.4	165.8	137.4	40.9
DE SD	9.7	28.9	45.1	41.6	8.1	10.7	22.7	7.6	10.8	23.1	15.8	24.8	15.9	11.3	9.8
Mediana Median	108.0	169.5	198.0	194.5	86.0	120.5	115.0	79.0	96.0	129.5	167.5	141.0	164.5	139.8	44.0
MÁX	116.0	183.0	283.0	292.0	94.0	142.0	169.0	100.0	119.0	172.0	195.0	193.0	197.0	152.2	61.7
MÍN	86.0	100.0	149.0	145.0	62.0	109.0	95.0	72.0	75.0	101.0	149.0	103.0	142.0	120.6	30.5

P: Paciente. P: Patient.

obtenidos: -3,51 y 0,8792 para el grupo I, en tratamiento con Gliclazida genérica; y de -3,49 y 0,8636 para el grupo A, en tratamiento con Diamicon®. Reforzando en forma importante la similitud del efecto obtenido con los dos tratamientos y por tanto, la no diferencia en la respuesta terapéutica con los mismos.

Variaciones en el porcentaje de Hemoglobina Glicosilada A_{1c} en los dos grupos de pacientes participantes del estudio

Los porcentajes de Hemoglobina Glicosilada A_{1c} iniciales y finales en los dos grupos de pacientes participantes del estudio se muestran en la tabla 4.

Los resultados promedios de los porcentajes de Hemoglobina Glicosilada A_{1c} finales en los dos grupos de pacientes [Grupo I: media de 7,5% (DE=1,6); Grupo A: media de 7,2% y (DE=1,6)] no presentan

Physical-Chemical Analysis of the Gliclazide reference tablets (Diamicon®) and generic gliclazide

Identification and characteristics of the tablets used in the study:

- Gliclazide reference (Diamicon®): Health Register M6067R1 Minhealth. Elaborated by Euro Etica LTD. In Santafé, Bogotá D.C. Colombia by Knoll Colombia S.A. under license from Les Laboratoires Servier, France. Lot number 160 with use by date May 2004.
- Gliclazide: Health Register INVIMA No M007281. Elaborated by SANOFI WINTHROP DE COLOMBIA S.A. Cali-Colombia. By Lakor Farmaceutica S.A. Lot number: C030499 with use by date April 2001.

The code assigned to the treatments: The random assignation code was batch G80A1A for the reference medicine and batch G801A1 for the generic medicine.

TABLA 3. Evolución semanal de los valores de las glucemias en ayunas por paciente por semana en el grupo A.

TABLE 3. Weekly evolution of fasting glucose values per patient and web in the group A.

Semana Week	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	Media	DE SD
0 Media inicial	104	116	164	182	102	156	220	128	260	306	110	204	134	168.2	64.0
1	100	108	139	191	92	149	175	128	288	209	111	216	126	156.3	57.0
2	112	112	133	147	91	141	183	106	297	190	102	194	140	149.8	55.8
3	84	121	136	145	87	145	141	106	309	154	105	173	132	141.4	56.7
4	98	122	117	136	78	122	114	93	304	171	107	171	139	136.3	57.3
5	105	124	135	122	78	130	120	115	302	203	107	171	146	142.9	57.0
6	100	118	128	139	81	141	126	89	304	218	83	164	161	142.5	61.7
7	99	131	108	170	80	132	142	96	232	243	106	163	152	142.6	50.1
8	101	110	120	119	70	118	114	104	203	185	99	170	127	126.2	37.5
9	103	111	117	118	89	122	117	96	204	215	100	183	138	131.8	41.7
10	103	114	104	107	81	133	109	110	176	167	100	152	129	121.9	28.1
11	93	92	114	112	76	128	118	86	168	228	97	140	137	122.2	40.7
12	88	83	114	89	66	111	104	95	163	245	85	156	129	117.5	47.7
Media final Final media	98.8	112.2	122.1	132.9	80.8	131.0	130.3	102.0	245.8	202.3	100.2	171.1	138.0	136.0	46.0
DE SD	7.5	13.4	11.7	28.1	8.0	11.5	25.5	12.0	60.2	29.5	8.6	19.9	10.7	12.1	10.3
Mediana Median	100.0	113.0	118.5	129.0	80.5	131.0	119.0	100.0	260.0	206.0	101.0	170.5	137.5	138.8	52.9
MÁX	112.0	131.0	139.0	191.0	92.0	149.0	183.0	128.0	309.0	245.0	111.0	216.0	161.0	156.3	61.7
MÍN	84.0	83.0	104.0	89.0	66.0	111.0	104.0	86.0	163.0	154.0	83.0	140.0	126.0	117.5	28.1

P: Paciente. P: Patient.

FIGURA 1. Variación semanal de las medias de las glucemias en ayunas en los dos grupos
FIGURE 1. Weekly variation in fasting glucose average values between the two groups

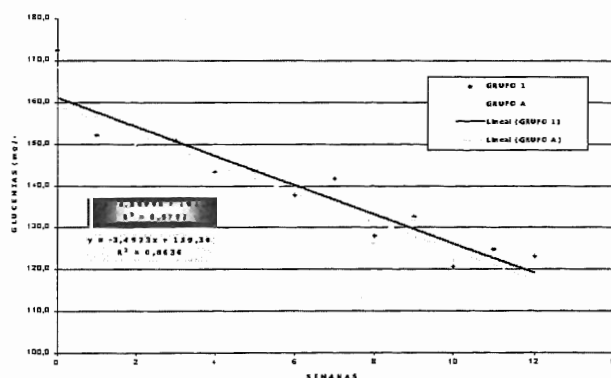


TABLA 4. Porcentajes de Hemoglobina Glicosilada A_{1c} iniciales y finales en los grupos I y A
TABLE 4. Initial and final percentages of glycosylated haemoglobin A_{1c} in groups I and A

Paciente Patient	Grupo I/Group I			Grupo A/Group A		
	Inicial Initial	Final Final	Diferencia Difference	Inicial Initial	Final Final	Diferencia Difference
1	6.2	6.1	0.1	6.0	5.7	0.3
2	10.2	9.7	0.5	5.5	6.1	-0.6
3	8.4	10.0	-1.6	8.0	7.8	0.2
4	9.0	10.0	-1.0	8.0	6.3	1.7
5	5.7	6.0	-0.3	5.6	5.7	-0.1
6	7.0	7.4	-0.4	7.8	7.5	0.3
7	6.6	6.7	-0.1	9.4	8.0	1.4
8	5.3	5.3	0.0	6.5	6.9	-0.4
9	5.7	5.7	0.0	7.7	10.5	-2.8
10	7.8	7.6	0.2	9.2	10.3	-1.1
11	9.6	8.0	1.6	5.2	5.3	-0.1
12	8.6	8.6	0.0	8.4	7.5	0.9
13	7.6	6.8	0.8	6.2	6.6	-0.4
Media	7.5	7.5	0.0	7.2	7.2	0.0
DE SD	1.6	1.6	0.8	1.4	1.6	1.1

diferencias estadísticas al aplicar la prueba t - Student para diferencia de medias de muestras del mismo tamaño de variables independientes con varianzas homogéneas: $P > 0,05$ ($P = 0,6619$) para un $t(24)$, $\alpha(0,025) = \pm 2,0639$ y un t calculado = $0,478$. Razón por la cual, en relación con la variable porcentaje de Hemoglobina Glicosilada A_{1c}, no existen evidencias estadísticas para establecer diferencias en la respuesta terapéutica entre los dos tratamientos: Gliclazida referencia y Gliclazida genérica.

Variaciones en el número de comprimidos de Gliclazida de 80 mg en los dos grupos de pacientes participantes del estudio

El número de comprimidos de Gliclazida de 80 mg por día por paciente iniciales y finales en los dos grupos se muestran en la tabla 5.

Las medias finales del número de comprimidos de 80 mg necesarios para obtener la respuesta terapéutica en los dos grupos (Grupo I: $2,4 \pm 1,3$ y Grupo A: $2,3 \pm 1,3$) no presentan diferencias estadísticas significativas al realizar la comparación de sus medias con la prueba F - Snedecor (valor de $P = 0,8459$); razón por la cual se puede afirmar que no existen diferencias en esta variable entre los dos grupos.

Physical chemical analysis carried out: the tests recommended in the British Pharmacopoeia (BP 1998) for gliclazide: organoleptic characteristics, average tablet weight, friability, active substance identification, and dose uniformity (contents uniformity). The results obtained with the two products adjusts to the BP specifications and therefore fulfils the pharmaceutical evaluation (pharmaceutical equivalence).

DISCUSSION

Participating patients in the study

The 26 patients came from the revision of 810 control cards of the ISI-Medellin Diabetes Program, 580 had type 2 diabetes mellitus diagnostic and 81 fulfilled the inclusion criteria. These people were given an appointment for an informative meeting on the study, 48 users assisted the appointment and finally 28 patients were accepted. After the 15 days wash and the two determinations of fasting glucose and the glycosylated haemoglobin percentage, and the carrying out of tests for renal and hepatic function, it was considered that two patients be retired from the study.

However, among the resting 26 patients 4 were found who had glycosylated haemoglobin percen-

TABLA 5. Número de comprimidos por día por paciente iniciales y finales en los grupos I y A
TABLE 5. Initial and final number of pills per day and patient in the groups I and A

Paciente Patient	Grupo I/Group I			Grupo A/Group A		
	Inicial Initial	Final Final	Diferencia Difference	Inicial Initial	Final Final	Diferencia Difference
1	1.0	1.0	0.0	1.0	1.0	0.0
2	3.0	4.0	-1.0	1.0	1.0	0.0
3	4.0	4.0	0.0	2.0	2.0	0.0
4	3.0	4.0	-1.0	3.0	3.0	0.0
5	1.0	1.0	0.0	1.0	1.0	0.0
6	1.0	1.0	0.0	3.0	3.0	0.0
7	2.0	2.0	0.0	3.0	3.0	0.0
8	1.0	1.0	0.0	2.0	2.0	0.0
9	1.0	1.0	0.0	4.0	4.0	0.0
10	2.0	2.0	0.0	4.0	4.0	0.0
11	3.0	3.0	0.0	1.0	1.0	0.0
12	3.0	3.0	0.0	3.0	4.0	-1.0
13	4.0	4.0	0.0	1.0	1.0	0.0
Media	2.2	2.4	-0.2	2.2	2.3	-0.1
DE	1.2	1.3	0.4	1.2	1.3	0.3
SD						

Análisis fisicoquímico a los comprimidos de Gliclazida referencia (Diamicon®) y genérica (Gliclazida)

Identificación y características de los comprimidos empleados en el estudio:

- Gliclazida referencia (Diamicon®): Registro Sanitario M6067RI Minsalud. Elaborado para EuroEtica Ltda. En Santafé de Bogotá D.C. Colombia por Knoll Colombia S.A. bajo licencia de Les Laboratoires Servier, Francia. Número de lote 160 con fecha de vencimiento mayo del 2004.
- Gliclazida: Registro Sanitario INVIMA No M007281. Elaborado por SANOFI WINTHROP DE COLOMBIA S.A. Cali - Colombia. Para Lakor Farmacéutica S.A. Número de lote: C030499 con fecha de vencimiento abril del 2001.

Código asignado a los tratamientos: la asignación al azar del código fue Lote G80A1A para el medicamento referencia y Lote G80I1A para el genérico.

Análisis fisicoquímicos realizados: Los ensayos recomendados en la Farmacopea Británica (BP) de 1998 para la Gliclazida: Características organolépticas, Peso promedio de las tabletas, Friabilidad, Identificación del principio activo y Uniformidad de Dosis (uniformidad de contenido). Los resultados

tages higher than 9%, but it was decided to keep them in the study, due to their desire to take part and as they did not present important variations or complications during the 15 day wash-treatment.

This group of patients were characterized by their compliance in appointments and of the therapeutic regime defined in the program and for the desire to collaborate in the making of the study, made evident by their weekly assistance to the controls, with their treatment adherence and with their continuity, basic aspects for the realization and validity of the study results.

Comparison of the two participating patient groups

The degree of initial comparison obtained between the two groups was excellent, as is shown by the result averages with their standard deviations of the variables of interest, age was the only variable which moved away a little from the degree of similarity of the others, but it adjusted to the requirements of statistical differences: with which one of the fundamental demands for the carrying out of this type of study, as is the initial comparison of the groups to which the treatment under study is administered. In table 6 the degree of similarity of the two groups can be appreciated.

obtenidos con los dos productos se ajustan a las especificaciones de la BP y por tanto cumplen con la evaluación farmacéutica (equivalencia farmacéutica).

■ DISCUSIÓN

Pacientes participantes en el estudio

El grupo de 26 pacientes fue el producto de revisar 810 tarjetas resúmenes de control del Programa de Diabetes del ISS - Medellín, 580 tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y 81 cumplían con los criterios de inclusión. Estas personas fueron citadas a una reunión informativa sobre el estudio, cita a la que asistieron 48 usuarios y al final de la misma se tuvo la aceptación de 28 pacientes para su participación. Pasados los 15 días de lavado y de las dos determinaciones de glucemia en ayunas y de porcentaje de hemoglobina glicosilada, al igual que la realización de las pruebas de funcionamiento renal y hepático, se considero necesario el retiro de dos pacientes.

Por otro lado, entre los 26 pacientes restantes se encontraron 4 que tenían porcentajes de hemoglobina glicosilada mayores al 9%, sin embargo se decidió dejarlos en el estudio, debido a su deseo de participar y por no presentar variaciones ni complicaciones importantes durante los 15 días de lavado del tratamiento.

Este grupo de pacientes se caracterizaba por ser cumplidores de las citas y del plan terapéutico definido en el programa y por el deseo de colaborar con la realización del estudio, lo cual se evidenció con su asistencia semanal a los controles, con el cumplimiento con el tratamiento y con su continuidad, aspectos fundamentales para la realización y validez de los resultados del estudio.

Comparabilidad de los dos grupos de pacientes participantes

El grado de equiparamiento inicial logrado entre los dos grupos fue excelente, tal como lo demuestran los resultados medios con sus desviaciones estándares de las variables de interés, la edad fue la única variable que se alejó un poco del grado de similitud de las otras, pero se ajustó al requisito de ausencia de diferencias estadísticas; con lo cual se garantiza una de las exigencias fundamentales para la realización de este tipo de estudios, como lo es la comparabilidad inicial de los grupos a los que se les administra los tratamientos en estudio. En la tabla 6 se puede apreciar el grado de similitud inicial de los dos grupos.

It is important to point out, despite not looking for its comparison, that the two groups were comparable in the average values of lipidic profile; total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and total triglycerides which becomes an argument for the excellent initial degree of comparison existing between the two groups.

Weekly evolution of the fasting glucose values, variations in glycosylated haemoglobin A_{1c} percentage and number of tablets necessary for the treatment per day and in the two groups of patients

The results obtained in the weekly averages of fasting glucose during the twelve weeks of follow-up and in the final percentages of glycosylated haemoglobin A_{1c} in the two groups of patients, do not allow the establishing of statistical differences due to the treatment, values of $P > 0.05$ ($P = 0.9349$ for glucose and $P = 0.6619$ for haemoglobin) between the two groups and becomes the main argument to establish that differences in the treatment outcomes between the two treatments do not exist and therefore they both have the same clinical efficacy, as part of the study hypothesis was "If the patient population with type 2 diabetes mellitus in treatment with generic gliclazide and that treated with gliclazide reference medicine present the same therapeutic response made evident by the fasting glucose values and by the glycosylated haemoglobin A_{1c} percentages, then it can be established that these two products have the same clinical efficacy in this pathology".

If to the latter results those final results obtained with the number of 80 mg tablets necessary per day for the treatment in the two groups: 31 in group I (a mean average of 2.4 with a SD=1.2) and of 30 in group A (a mean= 2.3 with a SD= 1.2) which makes evident that statistical significant differences do not exist in this variable (value of $P=0.8459$) between the two groups, it can be concluded that these two products have the same therapeutic equivalence, due to the fact that the other component of the study hypothesis was: "and if, additionally, the same dose is required for the two treatments, demonstrated by the number of tablets necessary for the treatment per day, thus it can be established that they are therapeutic equivalents".

From another aspect, the results obtained in relation to the number of tablets, becomes a fundamental aspect, due to the fact that it allows the asserting that a larger quantity of one of the two products is not required to obtain the same clinical efficacy, which would be very unfavorable for either of the two products and would not allow the asserting of the therapeutic equivalence between them.

TABLA 6. Valores promedios iniciales de las variables de interés en los dos grupos de tratamiento.
TABLE 6. Initial average values of interesting variables in the two groups of treatment

Variable Variable		Grupo I Group I	Grupo A Group A	Valor de P P value
Número de pacientes <i>Number of patients</i>		13	13	=
Género <i>Gender</i>	Mujeres <i>Female</i>	8	8	=
	Hombres <i>Male</i>	5	5	=
Enfermedades concomitantes <i>Concomitant illnesses</i>	Sin enfermedades <i>No illnesses</i>	7	7	=
	Hipertensión arterial <i>Hypertension</i>	2	2	=
	Dislipidemia <i>Dyslipidemia</i>	1	1	=
	Hipertensión y dislipidemia <i>Hypertension and dyslipidemia</i>	2	2	=
Hipertensión y reemplazo hormonal <i>Hypertension and hormonal t.</i>		1	1	=
Número de Comprimidos para el tratamiento media (DE) <i>Number of pill for the treatment media (SD)</i>		2.2 (1.2)	2.2 (1.2)	=
Pacientes con actividad física importante <i>Patients with important physical activity</i>		2	2	=
Índice de Masa Corporal (kg/m ²) media (DE) <i>Body Mass Index (Kg/m²) Media (SD)</i>		27.0 (3.9)	27.4 (3.8)	0.797
Edad en años Media (DE) <i>Age in years media (SD)</i>		62.6 (3.9)	54.9 (7.7)	0.091
Años de diagnóstico media (DE) <i>Years of diagnose media (SD)</i>		5.2 (2.9)	4.5 (2.3)	0.509
Glucemia en ayunas mg% media (DE) <i>Fasting glucose mg% media (SD)</i>		172.6 (60.0)	168.2 (64.0)	0.856
Hemoglobina Glicosilada media (DE) <i>Glycosykated haemoglobin media (SD)</i>		7.5 (1.6)	7.2 (1.4)	0.628
Perfil lipídico <i>Lipidic profile</i>	Colesterol total mg/dL (DE) <i>Total Colesterol mg/dL (SD)</i>	212.6 (45.3)	196.9 (25.0)	0.309
	Colesterol HDL mg/dL (DE) <i>HDL colesterol mg/dL (SD)</i>	53.3 (18.4)	48.8 (12.1)	0.467
	Colesterol LDL mg/dL (DE) <i>LDL colesterol mg/dL (SD)</i>	126.2 (33.4)	108.7 (27.9)	0.158
	Triglicéridos totales mg/dL (DE) <i>Total triglicerides mg/dL (SD)</i>	163.5 (100.1)	196.8 (80.4)	0.358

Es importante destacar, a pesar de que no se buscó su equiparamiento, que los dos grupos también quedaron comparables en los valores promedios del perfil lipídico: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos totales, lo cual se convierte en un argumento del excelente grado inicial de comparabilidad existente entre los dos grupos.

Evolución semanal de los valores de las glucemias en ayunas. Variaciones en el porcentaje de Hemoglobina Glicosilada A_{1c} y número de comprimidos necesarios para el tratamiento por día en los dos grupos de pacientes

Los resultados obtenidos en los promedios semanales de las glucemias en ayunas durante las 12 semanas de seguimiento y en los porcentajes de Hemoglobina Glicosilada A_{1c} finales en los dos grupos de pacientes, no permiten establecer diferencias estadísticas debidas al tratamiento, valores de $P > 0,05$ ($P = 0,9349$ para la glucemia y $P = 0,6619$ para la hemoglobina) entre los dos grupos y se convierten en el principal argumento para establecer que no existen diferencias en la respuesta terapéutica entre los dos tratamientos: Gliclazida referencia y Gliclazida genérica y, por tanto tienen la misma eficacia clínica, debido a que parte de la hipótesis de trabajo fue "Si la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Gliclazida genérica y la tratada con Gliclazida referencia presentan la misma respuesta terapéutica, evidenciada por los niveles de glucemia en ayunas y por el porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} , entonces se puede establecer que estos dos productos tienen la misma eficacia clínica en esta patología".

Si a los resultados anteriores, se le adicionan los obtenidos en el número de comprimidos de 80 mg finales, necesarios por día para el tratamiento en los dos grupos: 31 en el grupo I (media de 2,4 con una $DE = 1,2$) y de 30 en el grupo A (media de 2,3 con una $DE = 1,2$), los cuales evidencian que no existen diferencias estadísticas significativas en esta variable (valor de $P = 0,8459$) entre los dos grupos, se puede concluir que estos dos productos tienen la misma equivalencia terapéutica, debido a que el otro componente de la hipótesis de trabajo era: "y si, adicionalmente, se requiere la misma dosis de los dos tratamientos para ello, demostrado por el número de comprimidos necesarios para el tratamiento por día, entonces se puede establecer que son equivalentes terapéuticos".

Desde otra perspectiva, los resultados obtenidos en relación con el número de comprimidos, se convierte en un aspecto fundamental, debido a que permite aseverar que no se requiere de una mayor cantidad de uno de los dos productos, para obtener

The previous results make evident the fulfillment of the central objective in the present study which consists in "verifying the therapeutic equivalence of generic gliclazide comparing its clinical effectiveness with Diamicon® in patients with type 2 Diabetes Mellitus of the Institute of Social Insurance, Medellín.

CONCLUSIONS

The initial and final averages of the defined variables to evaluate clinical efficacy of gliclazide: fasting glucose and glycosylated haemoglobin A_{1c} percentage, in the two groups of patients with type 2 diabetes mellitus, to whom reference or generic gliclazide was administered, sustaining that differences in clinical efficacy between these two medicines do not exist.

The results obtained for the final total number of tablets, necessary for the daily treatment in the two groups does not present significant statistical differences.

The physical-chemical analysis results, established in the British Pharmacopoeia, as a way to carry out the pharmaceutical evaluation, obtained for the two products complied with the defined specifications, thus it can be stated that these two products are pharmaceutical equivalents.

The similarity (without statistically significant differences) in clinical efficacy, in the number of tablets required for the treatment and in the compliance of pharmaceutical evaluation, added to the fact that the product is elaborated by a Pharmaceutical Laboratory that has certified Good Practice Manufacturing compliance, backed up by the following assertion: generic gliclazide, used on patients with type 2 diabetes of the ISI has a similar therapeutic equivalence to reference gliclazide (Diamicon®), thus from a clinical point of view, the use of either of the two products is indifferent, due to the fact that on being administered and used in the same conditions making evident the same profile in its therapeutic effects and in its adverse reactions.

The experience generated and systematized with the development of this study becomes an important contribution and allows the recommendation to carry out comparative clinical studies between the reference and the generic products, as an important and more economically efficient way to demonstrate therapeutic equivalence, especially for generic products belonging to pharmaceutical groups used in diseases in which it is possible to objectively measure therapeutic response and is necessary to demonstrate this property, as occurs with antihypertensives (blood pressure values), hypolipemians (different types of cholesterol and triglycerides values), antiasthmatics-bronchodilators (forced Respiratory Flow of first, second and other values of the spirometry), oral hypoglycemics (glucose values

la misma eficacia clínica, lo cual sería muy desfavorable para cualesquiera de los dos productos y no permitiría aseverar la equivalencia terapéutica entre ellos.

Los resultados anteriores evidencian el cumplimiento del objetivo central del presente trabajo, el cual consistía en "verificar la equivalencia terapéutica de la Gliclazida genérica comparando su eficacia clínica de con el Diamicon® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Instituto de Seguros Sociales de Medellín.

■ CONCLUSIONES

Los valores promedios iniciales y finales de las variables definidas para evaluar la eficacia clínica de la Gliclazida: glucemia en ayunas y porcentaje de hemoglobina glicosilada A_{1c} , en los dos grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a quienes se les administró Gliclazida referencia o genérica, permiten sustentar que no existen diferencias en la eficacia clínica entre estos dos medicamentos.

Los resultados obtenidos en el número total de comprimidos finales, necesarios para el tratamiento por día en los dos grupos no presentan diferencias estadísticas significativas.

Los resultados de los análisis fisicoquímicos, establecidos en la Farmacopea Británica, como forma de realizar la evaluación farmacéutica, obtenidos para los dos productos cumplen con las especificaciones definidas, razón por lo cual se puede aseverar que estos dos productos son equivalentes farmacéuticos.

La similitud (sin diferencias estadísticamente significativas) en la eficacia clínica, en el número de comprimidos necesarios para el tratamiento y en el cumplimiento de la evaluación farmacéutica, sumado que el producto es elaborado por un Laboratorio Farmacéutico que tiene certificado el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, respalda la siguiente aseveración: la Gliclazida genérica, utilizada en los pacientes con diabetes tipo 2 del Instituto de Seguros Sociales, tiene una equivalencia terapéutica similar a la Gliclazida referencia (Diamicon®), razón por la cual, desde el punto de vista clínico, es indiferente la utilización de cualesquiera de los dos productos, debido a que al ser administrados y utilizados bajo las mismas condiciones evidenciaran el mismo perfil en sus efectos terapéuticos y en sus reacciones adversas.

La experiencia generada y sistematizada con el desarrollo de este trabajo se convierte en un aporte importante y permite recomendar la realización de estudios clínicos comparativos, entre el producto referencia y los genéricos, como una forma impor-

and glycosylated haemoglobin A_{1c}).

The inclusion of comparative clinical studies would allow an increase in the quantity of available generic products on the market with complete quality evaluations, increasing confidence for their acquisition, their prescription and their use, for health entities, prescriber and patient groups respectively. Which would become a way of increasing and strengthening the policy of production, commercialization, distribution and use of generic products in the country, as a strategy that would allow the availability and accessibility to medicines in the health system.

The construction and theoretical-practice advances, related to the establishment and positioning of comparative clinical efficacy studies, to demonstrate therapeutic equivalents between innovating medicine (reference) with the generic alternatives available, allows the surmising of a useful valid and more economically efficient option (some 8.100 US dollars) than to carrying out bio-availability and bio-equivalence studies (which have a cost of some 27.100 US dollars in Colombia); which would become an important contribution for the satisfaction of the existing necessity to carry out studies that guarantee compliance for the requisite for generic medicines available in the Colombian market, and, with the same, overcome doubts as to their clinical effectiveness, for the pathologies where their use is indicated, attributed to problems of quality.

The methodology used to demonstrate therapeutic equivalences should be similar to that used in this study: Clinical Trial Protocol, where criteria of inclusion and exclusion of patients, bias control, the variables and ways of evaluation should be defined. Ideally a crossed design (administration of the same treatments under study to the same patient) or in its defect, a parallel design (administration of the treatments under study simultaneously to two or more comparable groups), which is recommended for cases where a high variability in pharmacokinetic behavior and/or therapeutic response to the product is known.

The systematized experience with the development of this study supports the recommendation to the health authorities in Colombia to include, as is mentioned by WHO, the carrying out of clinical comparative studies, between reference medicine and generic products, as another way to verify their therapeutic equivalents. With which a useful valid, more economically efficient alternative different to the only one recognized at the moment, as in the carrying out of bio-availability and bio-equivalent studies, studies which generally require a more complex logistic and a higher economic investment by the production laboratories of generic medicine in the country, factors on the whole responsible for the fact that at the moment a clear precise way of demanding its realization and to which is added

tante y más eficiente económicamente para demostrar equivalencia terapéutica, en especial para los productos genéricos pertenecientes a los grupos farmacológicos utilizados en afecciones en las que es factible medir objetivamente la respuesta terapéutica y que es necesario demostrar esta propiedad, tal como sucede con los antihipertensivos (cifras de tensión arterial), hipolipemiantes (valores de los diferentes tipos de colesterol y de triglicéridos), antiasmáticos - broncodilatadores (Flujo Espiratorio Forzado del primer segundo y otros valores de la espirometría), hipoglicemiantes orales (valores Glucemia y de hemoglobina glicosilada A_{1c}).

La inclusión de la realización de los estudios clínicos comparativos permitirá aumentar la cantidad de productos genéricos disponibles en el mercado con evaluaciones de calidad completas, aumentando la confianza para su adquisición, su prescripción y su utilización, por las entidades de salud, el grupo de prescriptores y de pacientes respectivamente. Lo cual se convierte en una forma de incrementar y fortalecer la política de producción, comercialización, distribución y utilización de los productos genéricos en el país, como estrategia que posibilita aumentar la disponibilidad y la accesibilidad a los medicamentos en el sistema de salud.

Las construcciones y los avances teórico-prácticos, relacionados con el establecimiento y posicionamiento de los estudios de eficacia clínica comparativos, para demostrar equivalencia terapéutica entre el medicamento innovador (referencia) con las alternativas genéricas disponibles en el medio, permiten vislumbrar una opción útil, válida y más eficiente económicamente (unos 8.100 dólares Americanos), que la de realizar estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia (los cuales tienen un costo de unos 27.100 dólares Americanos en el país); lo cual se convierte en un aporte importante para la satisfacción de la necesidad existente de realizar estudios que garanticen el cumplimiento de este requisito por algunos medicamentos genéricos disponibles en el mercado colombiano y, con ello, superar dudas de su eficacia clínica, en las patologías en las que está indicada su utilización, atribuidas a problemas de calidad.

La metodología utilizada para demostrar la equivalencia terapéutica debe ser muy similar a la empleada en este trabajo: Protocolo de Ensayo Clínico, en el cual se debe definir muy claramente los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes, el control de sesgos, las variables y formas de valorarlas. Idealmente se debe utilizar diseño cruzado (administración al mismo paciente de los tratamientos en estudio) o en su defecto, un diseño paralelo (administración a dos o más grupos comparables de los tratamientos en estudio en forma

the necessity to have healthy people submitted to the effects of the compared medicines.

simultánea), el cual se recomienda para los casos en los que se sabe que existe una alta variabilidad en el comportamiento farmacocinético y/o en la respuesta terapéutica al producto.

Los resultados y la experiencia sistematizada con él desarrolló este trabajo, respaldan la recomendación, a la autoridad competente en Colombia, de incluir, tal como lo menciona la OMS, la realización de estudios clínicos comparativos, entre el medicamento referencia con los productos genéricos, como otra forma de verificar su equivalencia terapéutica. Con lo cual se proporciona una alternativa útil, válida, más eficiente económicamente y diferente a la única reconocida actualmente, como lo es la realización de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, trabajos que generalmente requieren de una logística más compleja y de una mayor inversión económica por parte de los laboratorios productores de medicamentos genéricos en el país; factores, en su mayor parte, responsables de que en el momento no exista en forma clara y precisa la exigencia de su realización y a los que se les debe adicionar la necesidad de tener que someter a personas sanas a los efectos de los medicamentos que se comparan.

■ BIBLIOGRAFÍA / REFERENCES

- Zara C, Segú L, Font M, and Rovira J. La regulación de los medicamentos: teoría y práctica. *Gaceta Sanitaria* 1998; 12: 39-49.
- República de Colombia. Ministerio de Salud. Decreto 677 de 1995.
- Federación Internacional Farmacéutica. Declaración de Principios: La Autoridad del Farmacéutico en la Selección del Producto. Intercambio Terapéutico y Sustitución Genérica, Vancouver, Canadá 1997.
- Ponce LF, Bustamante C, Restrepo P, Castillo R. Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos. En *Memorias del Taller de Trabajo sobre Registro, Equivalencia entre Medicamentos y Armonización de la Reglamentación Farmacéutica*. Buenos Aires, Argentina. 5 al 7 de abril de 1999.
- Glowka FK, Hermann TW, Zabel M. Bioavailability of gliclazide from some formulations tablets. *Int J Pharm* 1998; 172: 71-77.
- Vernengo M. Control de Medicamentos. OPS/OMS Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. 1998, p 136.
- República de Colombia, Ministerio de Salud. Asociación Colombiana de Diabetes. Recomendaciones de consenso para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus en Colombia: Santafé de Bogotá; 1995.
- DeFronzo R. Pharmacology Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
- Bustamante C. Estudio de algunos parámetros bioquímicos y farmacocinéticos de la Gliclazida en pacientes diabéticos colombianos (tesis). Universidad Nacional, Departamento de Farmacia. Santafé de Bogotá, 1989.
- Kilo C, Dudley J, Kalb B. Evaluation of the efficacy and safety of Diamicon® in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14(s): S79-S82.
- Schultz TA, et al. Effect of Sulfonylurea Therapy and Plasma Glucose Levels on Hemoglobin A_{1c} in Type II Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1981; 70: 373-378.
- Harrower ADB. Comparison of Efficacy, Secondary Failure Rate, and Complications of Sulfonylureas. *J Diab Comp* 1994; 8: 201-203.
- Shiba T, et al. Serum gliclazide concentration in diabetic patients: relationship between gliclazide dose and serum concentration. *Diabetes Res Clin Pract* 1986; 2: 301-306.
- Kobayashi K, et al. Pharmacokinetics of Gliclazide in Healthy and Diabetic Subjects. *J Pharm Sci* 1984; 73: 1684-1687.

15. Charbonel B. *Clinical and Metabolic Effects on the Treatment of Diabetic Patients with Gliclazide*. R Soc Int Congr Symp Ser. (London) 1980; 20: 123-128.
16. Campbell B, et al. *Pharmacokinetics and metabolism of Gliclazida: a review*. In Keen et al. (Editores). *Gliclazide and the treatment of diabetes*. International Congress and Symposium series No 20. Academic Press and Royal Social of Medicine, London 1980.
17. Goldberg R, Holvey S, Schneider J. *A Dose-Response Study of Glimpiride in Patients With NIDDM Who Have previously Received Sulfonilurea Agents*. *Diabetes Care* 1996; 19: 849-856.
18. Rosenstock J, Samols E, Muchmore D, Schneider J. *Glimpiride, a New Once-Daily Sulfonilurea: A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients*. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-1199.
19. Wayne D. *Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud*. 5ª ed. México: Limusa; 1995.
20. República de Colombia, Ministerio de Salud. *Resolución 8430 de 1993: Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud*.
21. Asociación Americana de Diabetes. *Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1999; 22(S): S32-S41.