

Inalbon, Marcela Alejandra

Muñoz, Romina de Lourdes

Sallietti, Verónica Mercedes del Valle

Estudio de bioequivalencia farmacéutica in vitro de comprimidos de paracetamol 500 mg. comercializados en Córdoba, Argentina

**Tesis para la obtención del título de grado de
Farmacéutica**

Directora: Vázquez, Ana María

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.





**UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CÓRDOBA**

Universidad Jesuita

Facultad de Ciencias Químicas

**“ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO* DE
COMPRIMIDOS DE PARACETAMOL 500 MG COMERCIALIZADOS
EN CÓRDOBA, ARGENTINA”**

**Trabajo Final de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad
Católica de Córdoba conforme a los requisitos para obtener el título de
Farmacéutico.**

Autores

Inalbon, Marcela.

Muñoz, Romina.

Sallietti, Verónica.

Córdoba

2016

Director del Trabajo Final

Mag. Ana M. Vázquez

Universidad Católica de Córdoba

A Ana Vázquez por su tiempo y dedicación;

A nuestras familias por su confianza y ayuda permanente a pesar de todo;

A nuestros amigos por su apoyo en este largo camino.

GRACIAS!!

ÍNDICE GENERAL

	Pág
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	I
ÍNDICE DE TABLAS.....	II
ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
RESUMEN.....	1
1- INTRODUCCIÓN.....	2
1.1- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.....	2
1.1.1- Características generales.....	2
1.1.2- Clasificación	3
1.2- Mecanismo de acción general.....	4
1.2.1- Excepciones	4
1.3- Inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa.....	4
1.3.1- Derivados de paraaminofenol: paracetamol.....	5
1.3.2- Propiedades físicas y generales.....	5
1.3.3- Farmacocinética	5
1.3.4- Indicación terapéutica.....	5
1.3.5- Efectos adversos.....	6
1.4- Biodisponibilidad, equivalencia farmacéutica y equivalencia biofarmacéutica .	6
1.5- Bioexención de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata.....	8
1.5.1- Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).....	10
1.5.2- Productos farmacéuticos / fármacos orales para los cuales es importante la documentación de la equivalencia in-vivo.....	11
1.5.3- Criterios recomendados para la excepción de la evidencia de la biodisponibilidad o la bioequivalencia in-vivo.....	12
1.5.4- Exigencias de comportamiento de disolución para la bioexención de productos farmacéuticos.....	16
1.5.5- Bioexención basada en el SCB.....	17
1.5.6- Bioexención basada en formulaciones proporcionalmente similares.....	18
1.6- Cinética de disolución.....	19
1.6.1- Papel de la disolución en la absorción de fármacos.....	19

	Pág
1.6.2- Métodos de disolución.....	20
1.6.3- Componentes de los equipos de disolución.....	20
1.6.4- Métodos oficiales de disolución de la USP.....	22
1.7- Interpretación de resultados.....	24
1.7.1- Calibración de los equipos de disolución.....	25
1.8- Variables que afectan los resultados de disolución.....	26
1.9- Guía para la realización de los ensayos de disolución.....	27
1.10- Perfiles de disolución.....	29
1.11- Condiciones operativas para la obtención de perfiles de disolución comparativos...	31
1.11.1- Numero de tomas de muestras durante el ensayo de disolución.....	31
1.12- Influencia de los factores tecnológicos y de formulación en la velocidad de disolución.....	32
2- OBJETIVOS.....	42
2.1- Objetivo general.....	42
2.2- Objetivos específicos.....	42
3- MATERIALES Y MÉTODOS.....	43
3.1- Sustancia de referencia.....	43
3.2- Medio de disolución.....	43
3.3- Preparación de la solución madre de Paracetamol 500mg y de las soluciones estándares de calibración.....	44
3.4- Muestras.....	44
3.5- Método analítico.....	44
3.6- Calibración del método analítico.....	45
3.7- Ensayos de disolución.....	45
4- RESULTADOS.....	47
4.1- Curva de calibración	47
4.2- Test de disolución.....	51
4.3- Perfil de disolución.....	52
4.4- Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2).....	54
5- CONCLUSIÓN.....	56
6- BIBLIOGRAFIA.....	58

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AINE: Analgésico antiinflamatorio no esteroideo.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías médicas.

AUC: Área bajo la curva.

C_{max}: Concentración máxima.

COX: Ciclooxigenasa.

DM: Diabetes Mellitus.

*f*₁: factor de diferencia.

*f*₂: factor de similaridad.

FDA: Food and Drug Administration.

FF: formas farmacéuticas.

FFS: forma farmacéutica sólida.

LI: liberación inmediata.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PA: principio activo.

Rpm: revoluciones por minuto.

SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

SM: solución madre.

T_{max}: tiempo en el que se alcanza la concentración máxima.

USP: Farmacopea de los Estados Unidos de América.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de aceptación para test de disolución según USP 27/NF 22.....	25
Tabla2. Especificaciones de calibración de disolutores con comprimidos no desintegrables.....	25
Tabla 3. Especificaciones de calibración de disolutores con comprimidos desintegrables....	26
Tabla 4. Correlación entre fuerza de compresión, porosidad y velocidad de disolución en comprimidos de ácido acetilsalicílico.....	38
Tabla 5. Datos obtenidos de las diluciones de la solución patrón en medio buffer fosfato pH 6,8.....	47
Tabla 6. Datos obtenidos de las diluciones de la solución patrón en medio buffer acetato pH 4,5.....	48
Tabla 7. Datos obtenidos de las diluciones de la solución patona en medio acido pH 1,2.....	49
Tabla 8. Datos de la curva de calibración en medio buffer fosfato pH 6,8.....	50
Tabla 9. Datos de la curva de calibración en medio buffer acetato pH 4,5.....	50
Tabla 10. Datos de la curva de calibración en medio acido pH 1,2.....	51
Tabla 11. Resultados de los test de disolución.....	51
Tabla 12. Resultados de los factores de diferencia y similaridad.....	55

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del Paracetamol.....	4
Figura 2. Esquema general del proceso de disolución y absorción de formas farmacéuticas sólidas.....	20
Figura 3. Esquema del aparato de disolución 1 de la USP.....	23
Figura 4. Esquema del aparato de disolución 2 de la USP.....	23
Figura 5. Fórmula matemática del factor de diferencia, f_1	30
Figura 6. Fórmula matemática del factor de similaridad, f_2	30
Figura 7. Efecto del tiempo de almacenamiento sobre la disolución.....	39
Figura 8. Espectrofotómetro Hewlett Packard 8452 A UV – Visible de arreglo de Diodos.....	45
Figura 9. Guoming RC – 8DS Dissolution Tester Tianjin Guoming medicinal equipment COLTD.....	46
Figura 10. Curva de calibración fosfato.....	48
Figura 11. Curva de calibración acetato.....	49
Figura 12. Curva de calibración acido.....	50
Figura 13. Perfiles de disolución del Multifuente A respecto al Medicamento de Referencia en medio buffer fosfato, buffer acetato y acido.....	52
Figura 14. Perfiles de disolución del Multifuente B respecto al Medicamento de Referencia en medio buffer fosfato, buffer acetato y acido.....	53
Figura 15. Perfiles de disolución del Multifuente C respecto al Medicamento de Referencia en medio buffer fosfato, buffer acetato y acido.....	53
Figura 16. Perfiles de disolución del Multifuente D respecto al Medicamento de Referencia en medio buffer fosfato, buffer acetato y acido.....	54

RESUMEN

El paracetamol, es un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo prescripto por elección en nuestro país, siendo de venta libre como tratamiento analgésico y antipirético.

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), es considerada un principio activo de clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad), por lo que puede ser exceptuada de los estudios de bioequivalencia in vivo cuando se formula como comprimido de liberación inmediata y rápida disolución. En esos casos, su bioequivalencia con respecto al producto de referencia puede ser establecida a partir de estudios in vitro de disolución en tres medios diferentes: ácido, neutro y básico (ANMAT, 2009).

En este trabajo se realizaron estudios in vitro de los perfiles de disolución, utilizando como medio de disolución buffer fosfato pH 6,8 y buffer acetato pH 4,5 y medio ácido pH 1,2 (según USP 32/NF 27 y especificaciones de ANMAT), de comprimidos de Paracetamol 500mg de cuatro multifuentes diferentes comercializados en Córdoba, Argentina, y se compararon con el producto de referencia. En buffer fosfato, uno de los cuatro multifuentes ensayados no tuvieron perfiles de disolución similares a la referencia, mientras que en buffer acetato cuatro del total de los multifuentes ensayados no cumplieron con los parámetros establecidos, y en medio ácido tres de los multifuentes ensayados no cumplieron con los parámetros establecidos, por lo tanto no pueden considerarse intercambiables.

1- INTRODUCCIÓN

1.1 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

1.1.1 Características generales.

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. Se utilizan principalmente en el tratamiento de la inflamación, dolor y edema, así como también en las osteoartritis, artritis reumatoides y disturbios musculoesqueléticos. Esta clase heterogénea de fármacos incluye la aspirina y variados otros agentes inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), selectivos o no. La aspirina es el AINE más antiguo y ampliamente estudiado, sin embargo se lo considera separadamente de los demás, por su uso predominante en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, en dosis bajas. (Velázquez, 2009).

1.1.2 Clasificación.

• Inhibidores no selectivos de la COX

- Derivados del ácido salicílico: aspirina.
- Derivados del paraaminofenol: paracetamol.
- Derivados de las pirazolonas: metamizol.
- Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, naproxeno.
- Derivados del ácido acético:
 - Indolacéticos: indometacina.
 - Pirrolacéticos: ketorolac.
 - Fenilacéticos: diclofenaco.
- Derivados del ácido enólico (oxicams): piroxicam.
 - Derivados del ácido antranílico (fenamatos): ácido mefenámico.

- **Inhibidores selectivos de la COX-2.**
 - Oxicams: meloxicam.
 - Sulfoanilida: nimesulida.
 - Indolaceticos: etodolaco.
 - Coxibs: celecoxib, rofecoxib (Velázquez, 2009).

1.2 Mecanismo de acción general.

Todos estos fármacos bloquean la síntesis de prostaglandinas al inhibir, con mayor o menor potencia y especificidad, las isoformas de la ciclooxigenasa (COX). La denominación antiinflamatorios no esteroideos hace referencia, además de a su estructura química, a este mecanismo independiente del efecto de los esteroides sobre la fosfolipasa A₂. La otra vía de metabolización del ácido araquidónico (vía de la 5-lipooxigenasa), que produce leucotrienos, tampoco resulta afectada por los AINE. Existen tres modos de unión de los AINE a la COX-1:

- A. Unión rápida y reversible (ibuprofeno).
- B. Unión rápida, de baja afinidad, reversible, seguida de una unión más lenta, dependiente del tiempo, de gran afinidad y lentamente reversible (flurbiprofeno).
- C. Unión rápida, reversible, seguida de una modificación irreversible, covalente (aspirina).

Sobre la COX-2, los agentes específicos producen una inhibición reversible dependiente del tiempo.

La COX-1 y la COX-2 tienen el mismo peso molecular y son muy similares en su estructura. La enorme similitud entre ambas enzimas explica que sus productos (prostaglandinas) sean los mismos. Sin embargo, tanto el sitio activo como la entrada en el canal de la COX-1 son más pequeños que los de la COX-2, de forma que acepta un número menor de estructuras como sustratos. Esto significa que casi todos los AINE inhibidores de la COX-1 también inhiben la COX-2, pero que muchos inhibidores de la COX-2 poseen escaso poder bloqueante de la COX-1 lo cual tiene interesantes implicaciones clínicas. Los AINE bloquean el sitio de unión del ácido araquidónico en la enzima, lo que evita su conversión a prostaglandinas. El cuello entre la Arg120 y la Tyr385 es el sitio de unión de los AINE, bloqueando el acceso del sustrato normal, el ácido araquidónico. (Velázquez, 2009).

1.2.1 Excepciones.

Una excepción a este mecanismo de acción es la aspirina, que acetila de forma irreversible, covalente, la COX, de forma que su efecto dura mucho más, ya que se tienen que sintetizar nuevas moléculas de COX para que replacen a las enzimas modificadas por el fármaco.

La otra excepción interesante al mecanismo general de acción de los AINE la constituye el paracetamol, que posee solo una ligera actividad sobre la COX-1 y la COX-2, pero es capaz de conseguir una reducción de la síntesis de prostaglandinas en condiciones en las que haya escasa concentración de peróxidos, como ocurre en el cerebro, aliviando el dolor y la fiebre. Esto explica también porque no es activo en áreas inflamatorias, en las cuales la concentración de peróxidos es muy elevada. (Velázquez, 2009).

1.3 Inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa.

1.3.1 Derivados de paraaminofenol: paracetamol.

Sinonimia: Acetaminofeno.

Nombre Iupac: n-4hidroxifenilacetamida.

Formula empírica: C₈H₉NO₂

Formula desarrollada:

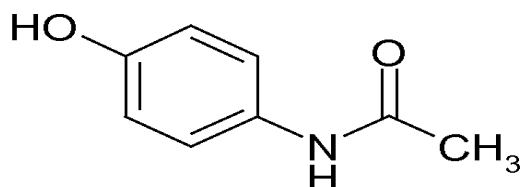


Figura 1. Estructura química de Paracetamol.

Código ATC: N02BE01

1.3.2 Propiedades físicas y generales.

Peso molecular: 151,2

Punto de fusión: 170.

Polvo cristalino blanco, inodoro, fácilmente soluble en alcohol y agua hirviendo.

1.3.3 Farmacocinética.

El paracetamol se absorbe rápidamente por el intestino delgado. La velocidad de absorción depende del vaciado gástrico. Difunde bien por todos los tejidos y atraviesa barrera hematoencefálica. Es metabolizado principalmente en el hígado.

La oxidación del paracetamol produce la formación del metabolito altamente reactivo N-acetil-p-benzoquinoneimida (NAPQI). El NAPQI se combina rápidamente con glutatión (GSH) y con otros compuestos que contienen tioles, formando conjugados no tóxicos que se eliminan por orina. Cuando la formación de NAPQI sobrepasa la concentración de GSH, el NAPQI libre se une a las proteínas intracelulares del hepatocito y causa toxicidad. (Velázquez, 2009).

1.3.4 Indicación terapéutica.

El paracetamol es un analgésico, antiinflamatorio no esteroideo, muy utilizado específicamente por su poder analgésico y antipirético, con bajo poder antiinflamatorio, por ello no es muy útil para combatir trastornos inflamatorios.

Es bien tolerado, no genera muchos efectos colaterales, como otros AINES (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos), es de venta libre, razón por la cual ocupa un sitio destacado como analgésico común.

Es el tratamiento de elección como analgésico y antipirético, en particular cuando la aspirina está contraindicada (ulcera, niños, alergia, etc.).

Las dosis que se utilizan varían entre 325 y 1000 mg (500 mg cada 4-6 hs), sin sobrepasar los 4 g diarios. Las dosis pediátricas son de 10 mg/kg de peso repartidas entre 4-5 tomas. (Velázquez, 2009).

1.3.5 Efectos adversos.

En dosis terapéuticas, el paracetamol es muy bien tolerado y, quizá, sea el AINE más seguro de todos. A veces pueden aparecer alergias en forma de erupciones eritematosas, urticarias y otras reacciones. En general no hay hipersensibilidad cruzada con los salicilatos. La toxicidad hemática (leucopenia, trombocitopenia) es rara.

La reacción adversa más importante es la intoxicación aguda con necrosis hepática grave. (Velázquez, 2009).

1.4 Biodisponibilidad, equivalencia farmacéutica y equivalencia biofarmacéutica.

Biodisponibilidad es un expresión que describe la cantidad de principio activo que se absorbe y la velocidad de este proceso (Cid Cárcamo, 2002).

La biodisponibilidad de un producto farmacéutico determina la eficacia terapéutica de ese producto, ya que ella afecta el comienzo, la intensidad y la duración de la respuesta terapéutica del fármaco, es decir, que es la fracción de la dosis que realmente llega a circulación sistémica, y esta representa la dosis efectiva del mismo. Esta es, por lo general, menor que la cantidad del fármaco administrado realmente en su forma de dosificación.

Podemos referir dos tipos:

- Biodisponibilidad ABSOLUTA; compara la administración extravascular con respecto a la administración intravenosa.
- Biodisponibilidad RELATIVA; compara la velocidad con que se absorbe y la cantidad del fármaco absorbido cuando la vía de administración difiere a la vía intravenosa, ya sea tableta, solución, suspensión, entre otras.

Esta cuantificación del fármaco nos permite dar una idea de la velocidad de absorción del mismo y la cantidad de éste que llega al lugar donde debe realizar su acción (sitio de acción).

Los valores de biodisponibilidad difieren entre 0 y 1 indicando que si los valores del ensayo se acercan a la unidad, el fármaco se absorbe bien y sufre poco metabolismo (poco efecto de primer paso de la barrera hepática). Por lo contrario, si en el ensayo la biodisponibilidad resulta sólo una fracción muy pequeña de la unidad, nos indica que la absorción del fármaco es menor, o sufre un metabolismo hepático evidente.

Se denomina *ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA*, aquel ensayo clínico cuyo resultado depende de la comparación en la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas que contengan un mismo principio activo. Se indica que si dichas formulaciones resultan bioequivalentes, producirán el mismo efecto terapéutico, no obstante, si las preparaciones no han sido comparadas farmacodinámicamente, no se puede afirmar con seguridad que sean ambos equivalentes terapéuticos, ya que se considera *EQUIVALENTE TERAPÉUTICO* a dos especialidades medicinales que, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos y luego de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos, luego de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinamia, clínicos o in-vitro) (OMS, 1997).

Se considera el término *EQUIVALENTES FARMACÉUTICOS* si dos medicamentos contienen cantidades iguales del mismo principio activo, y, se hace referencia a *ALTERNATIVAS FARMACÉUTICAS* si cada uno de los medicamentos posee en su composición un principio activo idéntico al del otro, aunque no contenga la misma cantidad y formulación. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en las cantidades de excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a discrepancias en la disolución o en la biodisponibilidad de las formulaciones orales.

Es por ello que es factible considerar a dos productos medicinales como bioequivalentes si ambos son equivalentes o alternativas farmacéuticas y si, luego de ser administrados en las mismas dosis, sus biodisponibilidades son afines, tanto que los efectos que éstos produzcan en cuanto a eficacia y seguridad sean los mismos.

Un *medicamento genérico* es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, misma dosis, misma forma farmacéutica y mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal. Es un medicamento que, en países en que rigen patentes de medicamentos, es comercializado una vez que ha vencido la patente del medicamento innovador y que ha demostrado ser bioequivalente con el mismo. En tales países, el precio de los genéricos suele ser hasta un 30% menor que el del innovador. En la mayoría de los casos, son denominados por su nombre genérico, generalmente asociado al nombre del laboratorio productor. Muchas

veces se confunde la expresión *medicamento genérico* con la de *nombre genérico*. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda actualmente que, en lugar de *medicamento genérico*, sea llamado como “medicamento de fuentes múltiples” (ANMAT, 2002).

Se denomina MEDICAMENTO SIMILAR DE MARCA al medicamento que contiene el mismo principio activo y la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica y posología. Es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, período de vida útil o envase primario (ANMAT, 2002).

En cuanto al marco legal, se entiende por *MEDICAMENTO INTERCAMBIABLE* a todo fármaco análogo o alternativa farmacéutica que demuestre o haya demostrado la equivalencia biofarmacéutica con respecto al medicamento de referencia. De dichos fármacos se espera conforme biodisponibilidad, luego de ser administrados en dosis iguales y equidistantes, siendo éstos terapéuticamente equivalentes.

1.5 Bioexención de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata.

Los productos farmacéuticos de fuentes múltiples farmacéuticamente equivalentes deben comprobarse que sean terapéuticamente equivalentes unos a otros para considerarse intercambiables (FDA, 1995). Varios métodos de ensayo están disponibles para evaluar la equivalencia, incluyendo:

- Los estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia), en los cuales la sustancia medicamentosa activa o uno o más metabolitos se mide en un líquido biológico accesible como el plasma, sangre u orina.
- Los estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.
- Los estudios clínicos comparativos.
- Las pruebas de disolución *in-vitro* en combinación con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Hasta la década del 50 era común asociar la eficacia clínica de un medicamento solamente con la actividad farmacológica del fármaco. Sin embargo, evidencias demostraron que los

excipientes y las técnicas de fabricación utilizados pueden generar medicamentos ineficaces o tóxicos. A principios de los 60 fue creada una disciplina –la biofarmacia– que corresponde al estudio de los factores físicos y fisicoquímicos relacionados con el fármaco, en su forma de dosificación y su influencia sobre los efectos de los medicamentos en el organismo. Los estudios biofarmacéuticos mostraron que la calidad de un medicamento va más allá de los aspectos técnicos considerados esenciales (identidad, pureza, proporción, potencia, entre otros), de manera que resulta indispensable que el medicamento libere el fármaco en la cantidad y velocidad adecuadas al objetivo terapéutico (Storpiertis 2009).

Esas constataciones llevaron a estudios más complejos de los procesos de liberación, disolución y biodisponibilidad, de gran importancia en el desarrollo farmacotécnico de los medicamentos. A partir de esos conceptos fueron también evolucionando los aspectos definidos como equivalencia farmacéutica, biodisponibilidad relativa, bioequivalencia, intercambiabilidad y equivalencia terapéutica de medicamentos. El desarrollo de la formulación de un medicamento registrado como genérico requiere estudios biofarmacéuticos, toda vez que ellos pueden diferir de los medicamentos originales en el método de preparación o en la composición de los ingredientes inactivos, siempre que esto no afecte a su eficacia y seguridad.

Hay un concepto ético fundamental que recomienda que los estudios para evaluación de medicamentos que involucran voluntarios sanos o pacientes deben ser realizados sólo cuando no se disponga de otra alternativa científicamente aceptable.

En el área de los medicamentos genéricos, en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación convencional, se acepta la exención de estudios *in vivo* (bioexención) para las mayores concentraciones de un medicamento, siempre que el estudio de bioequivalencia sea realizado con la mayor concentración, que la formulación sea la misma para todas las dosificaciones y que el perfil de disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica, entre todas las concentraciones, sea considerado semejante, empleando un criterio de evaluación apropiado para comparación. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) corresponde a una clasificación de los fármacos de acuerdo con datos de solubilidad y permeabilidad.

1.5.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

Éste es un marco científico para catalogar principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con la disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que rigen la velocidad y la cantidad de absorción de sustancia liberada desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata (LI).

La clasificación se da de la siguiente forma:

Clase I: Alta Solubilidad - Alta permeabilidad

Clase II: Baja Solubilidad - Alta permeabilidad

Clase III: Alta Solubilidad - Baja permeabilidad

Clase IV: Baja Solubilidad - Baja permeabilidad

Definiciones:

Alta Solubilidad: La dosis más alta es soluble en un volumen ≤ 250 mL en el rango de pH 1.2-6.8 a 37° C.

Alta Permeabilidad: Más del 85% de la dosis oral administrada se absorbe en el intestino delgado.

Disolución Muy Rápida: Más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 15 min. en medio estándar a pH 1.2, 4.5 y 6.8 usando el aparato II a 75 rpm o alternativamente el aparato I a 100 rpm.

Disolución Rápida: Más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 30 min. en medio estándar a pH 1.2, 4.5 y 6.8 usando el aparato II a 75 rpm o alternativamente el aparato I a 100 rpm.

1.5.2 Productos farmacéuticos / fármacos orales para los cuales es importante la documentación de la equivalencia in-vivo.

Esta pauta recomienda que las autoridades de registro requirieran documentación de equivalencia para los productos farmacéuticos multifuentes en los cuales el producto se compara con el producto farmacéutico de referencia (FDA, 1995). Deben llevarse a cabo los estudios usando la formulación propuesta para la comercialización.

Para ciertos fármacos y formas de dosificación, la documentación de equivalencia *in vivo*, ya sea mediante un estudio de bioequivalencia, un estudio clínico farmacodinámico comparativo, o un estudio clínico comparativo, se considera especialmente importante. Los siguientes son los factores y los medicamentos/fármacos orales que deben considerarse cuando se requiere documentación de equivalencia *in vivo*.

(a) Los productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica cuando se aplican uno o más de los siguientes criterios:

- ✓ Indicado para condiciones graves que requieren respuesta terapéutica definitiva.
- ✓ Una ventana terapéutica/margen de seguridad estrecho, una curva dosis-respuesta empinada.
- ✓ Una farmacocinética complicada por una absorción variable o incompleta o una ventana de absorción, una farmacocinética no lineal, eliminación presistémica/un metabolismo de primer paso alto >70%.
- ✓ Unas propiedades fisicoquímicas desfavorables, por ejemplo, solubilidad baja, inestabilidad, permeabilidad deficiente, entre otros.
- ✓ Pruebas documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionados con el fármaco o con fármacos de estructura química o formulaciones similares.
- ✓ Donde hay una alta proporción de excipientes a principios activos.

(b) Los productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar mediante la absorción sistémica (como parches transdérmicos, supositorios, entre otros).

(c) Los productos farmacéuticos de liberación sostenida o modificada de alguna otra manera diseñados para actuar mediante absorción sistémica.

(d) Los productos de combinación fija con acción sistémica.

(e) Los productos farmacéuticos diferentes a soluciones para uso no sistémico (para aplicación oral, nasal, ocular, dérmico, rectal, vaginal, etc.) y concebidos para actuar sin

absorción sistémica. En estos casos, el concepto de bioequivalencia no es apropiado y se exigen estudios comparativos clínicos o farmacodinámicos para probar equivalencia. Esto, sin embargo, no excluye la necesidad potencial de mediciones de concentración de fármaco para evaluar la absorción parcial no intencional.

En los casos (a) a (d) las mediciones de concentraciones plasmáticas con el tiempo (bioequivalencia) son normalmente prueba suficiente para la eficacia y la seguridad. En el caso (e) el concepto de bioequivalencia no es apropiado y se requieren estudios comparativos clínicos o farmacodinámicos para probar la equivalencia.

1.5.3 Criterios recomendados para la excepción de la evidencia de la biodisponibilidad o la bioequivalencia in-vivo.

En general, ambos ensayos *in vivo* e *in vitro* son necesarios para los productos farmacéuticos administrados por vía oral. Los ensayos *in vivo* se requieren para todos los medicamentos multifuente (genéricos) con ciertas excepciones. Basándose en la información científica las autoridades reguladoras pueden exceptuar el requisito para la biodisponibilidad o la bioequivalencia.

La biodisponibilidad comparativa *in vivo* o la bioequivalencia de un producto farmacéutico puede exceptuarse si el producto satisface uno de los siguientes criterios:

- (a) Cuando los productos farmacéuticos multifuente (genéricos) sean para ser administrados parenteralmente (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal) como soluciones acuosas y contienen la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y los mismos excipientes en concentraciones comparables.
- (b) Cuando los productos farmacéuticos multifuente (genéricos) son soluciones para uso oral, contienen la sustancia activa en la misma concentración y no contienen un excipiente que se sabe o se sospecha que afecte el tránsito gastrointestinal o la absorción de la sustancia activa.
- (c) Productos farmacéuticos multifuente (genéricos) gaseosos.
- (d) Cuando los productos farmacéuticos multifuente (genéricos) son polvos para la reconstitución como una solución y la solución reúne el criterio (a) o el criterio (b) señalados anteriormente.

(e) Cuando los productos farmacéuticos multifuente (genéricos) son productos óticos u oftálmicos preparados como soluciones acuosas, conteniendo la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.

(f) Cuando los productos farmacéuticos multifuente (genéricos) son productos tópicos preparados como soluciones acuosas, conteniendo la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.

(g) Cuando los productos farmacéuticos multifuente (genéricos) son para inhalación nasal o productos nasales en aerosol, ensayados para ser administrados con o sin esencialmente el mismo dispositivo, preparados como soluciones acuosas y conteniendo la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Debe exigirse una prueba *in-vitro* especial que documente el desempeño comparable del dispositivo del producto de inhalación multifuente.

Para los elementos (e), (f) y (g) señalados anteriormente, es imprescindible que el solicitante demuestre que los excipientes en el producto multifuente son esencialmente los mismos y en concentraciones comparables con los del producto de referencia.

En el caso de que el solicitante no pueda proporcionar esta información acerca del producto de referencia y la autoridad reguladora farmacéutica no tiene acceso a estos datos o los datos están protegidos bajo derechos de exclusividad de datos según los reglamentos locales, deberían realizarse los estudios *in vivo*.

Todas las formas farmacéuticas sólidas que se administran por vía oral y que su liberación de principio activo sea inmediata se clasifican según su disolución rápida o lenta. Cuando se cumplen ciertos criterios, el sistema clasificador biofarmacéutico puede llegar a usarse como una herramienta para el desarrollo de medicamentos o para aquellos cambios de manufactura que se realice posteriormente a la aprobación para la justificación de las solicitudes de excepción de los estudios de bioequivalencia (bioexenciones).

Las diferencias *in vivo* observadas de la tasa y el grado de la absorción de un fármaco a partir de dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes pueden deberse a diferencias de la disolución del medicamento *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma farmacéutica oral sólida de LI es rápida con relación al vaciamiento gástrico y el medicamento tiene permeabilidad alta, la tasa y el grado de la absorción de medicamentos tienen poca probabilidad de depender de la disolución del medicamento y/o

tiempo de tránsito gastrointestinal. En tales circunstancias, la demostración de la biodisponibilidad *in vivo* o la bioequivalencia quizá no sea necesaria para los productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas de la Clase 1, siempre que los ingredientes inactivos (excipientes) usados en la forma farmacéutica no afecten significativamente la absorción de los principios activos. El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (es decir, Clase I) en FFS de LI que presentan disolución *in vitro* rápida usando los métodos de ensayo recomendados por la USP. Los métodos recomendados para determinar la solubilidad, la permeabilidad y la disolución *in vitro* se discuten a continuación.

1. **SOLUBILIDAD**: La determinación de la clase de disolución depende en la dosis de mayor concentración del producto de LI que es sujeto a la necesidad de bioexcepción. Un principio activo se considera altamente soluble cuando la dosis mayor es soluble en 250 mL o menor a este volumen de medio acuoso en un rango de pH de 1-7,5. El volumen requerido de 250 mL procede de los protocolos de estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso de agua.
2. **PERMEABILIDAD**: El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción (fracción de dosis absorbida) de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en las mediciones de la tasa de transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales *in-vitro*). A falta de evidencias que sugieran inestabilidad en el tracto gastrointestinal, se considera una sustancia medicamentosa altamente permeable cuando se determina que el grado de la absorción en los humanos es un 90% o más de una dosis administrada con base en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

Métodos de permeabilidad intestinal. Los siguientes métodos pueden usarse para determinar la permeabilidad de una sustancia medicamentosa desde el tracto gastrointestinal:

- ✓ Estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos.
- ✓ Estudios de perfusión intestinal *in-vivo* o *in-situ* usando los modelos animales apropiados.
- ✓ Estudios de permeabilidad *in-vitro* usando tejidos intestinales extirpados de humanos o de animales.

- ✓ Estudios de permeabilidad *in-vitro* a través de una monocapa de un cultivo de células epiteliales.

Métodos de permeabilidad intestinal. Los siguientes métodos pueden usarse para determinar la permeabilidad de una sustancia medicamentosa desde el tracto gastrointestinal:

- ✓ Estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos.
- ✓ Estudios de perfusión intestinal *in-vivo* o *in-situ* usando los modelos animales apropiados.
- ✓ Estudios de permeabilidad *in-vitro* usando tejidos intestinales extirpados de humanos o de animales.
- ✓ Estudios de permeabilidad *in-vitro* a través de una mono capa de un cultivo de células epiteliales.

3. **DISOLUCION:** En ciertas circunstancias, la calidad del producto (fabricado de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura), biodisponibilidad y bioequivalencia pueden documentarse usando enfoques *in vitro* (por ejemplo, perfiles de disolución *in vitro*). Para productos farmacéuticos orales de LI, altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, la documentación de la BE usando un enfoque *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada basándose en el SCB.

Este enfoque podría ser apropiado también en ciertas circunstancias al evaluar la BE durante el período de registro inicial, y en la presencia de ciertos cambios después de la aprobación para solicitudes aprobadas (FDA, 2000). Los ensayos de disolución también se usan para evaluar la calidad lote a lote, donde las pruebas de disolución, con procedimientos y criterios de aceptación definidos, se usen para permitir la liberación del lote.

Los ensayos de disolución se usan también para:

- ✓ Proporcionar control de los procesos y garantía de la calidad.
- ✓ Evaluar si se requiere que se realicen estudios de BE adicionales relacionados con los cambios menores después de la aprobación, donde la disolución puede funcionar como una señal de bioinequivalencia.
- ✓ Evaluar la calidad lote a lote, donde las pruebas de disolución, con procedimientos y criterios de aceptación definidos, se usen para permitir la liberación del lote.

La caracterización de la disolución *in vitro* se promueve para todas las formulaciones de productos investigadas (incluyendo las formulaciones de prototipos), en particular si las características de absorción *in vivo* están definiéndose para las diferentes formulaciones de productos. Tales esfuerzos pueden permitir el establecimiento de una correlación *in vitro/in vivo*. Cuando está disponible una correlación o asociación *in vitro/in vivo* la prueba *in vitro*

puede servir no solo como una especificación de control de calidad para el proceso de fabricación, sino también como un indicador de cómo el producto se comportará *in vivo*.

Se recomienda que en general la siguiente información esté incluida en el informe de desarrollo del método de disolución para las formas farmacéuticas orales sólidas.

Para solicitudes de productos farmacéuticos nuevos, y Productos Similares ya aprobados en el mercado antes de la ejecución de los requerimientos de BE y BD de la nueva ley de salud.

Determinar los perfiles de disolución (puntos de datos múltiples, 2, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos) generados a diferentes velocidades de agitación (por ejemplo, 100 a 150 revoluciones por minuto para el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos, USP, cuando se utiliza cesta, o 50 a 100 rpm para el Aparato II de la USP cuando se utiliza paleta). Debería evaluarse un mínimo de 12 unidades de dosificación.

También se recomienda que el patrocinador seleccione la velocidad de agitación y el medio que proporcione una capacidad discriminatoria adecuada, teniendo en cuenta todos los datos *in vitro* e *in vivo* disponibles.

Para los medicamentos multifuente (genéricos) y de liberación inmediata.

Se recomienda que se presenten los perfiles de disolución en puntos múltiples usando el método de la USP apropiado. Si no hay ningún método de la USP disponible, puede usarse el método de la autoridad reguladora. Si no hay disponible métodos de la USP y/o métodos de la autoridad reguladora, un informe del desarrollo del método de disolución puede presentarse con la validación adecuada de todos los métodos usados (FDA, 2000).

1.5.4 Exigencias de comportamiento de disolución para la bioexención de productos farmacéuticos.

Drogas de Clase I

a) Presentan rápida disolución (85% de la cantidad declarada de droga se disuelve en 30 min. o menos) y el perfil de disolución del producto multifuente es similar al Producto Comparador de Referencia en los tres medios: pH: 1,2; 4,5 y 6,8 utilizando Aparato I a 100 rpm o Aparato II a 75 rpm.

b) Tanto el producto multifuente como el Producto Comparador de Referencia presentan muy rápida disolución (85% de la cantidad de declarada de droga se disuelve en 15 min. o menos) en los tres medios antes mencionados. En este caso, no es necesaria la determinación de los perfiles de disolución.

Drogas de Clase III

a) Tanto el Producto Comparador de Referencia como el producto multifuente presentan muy rápida disolución (85% o más de la cantidad declarada de droga se disuelve en 15 min. o menos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8 utilizando Aparato I a 100 rpm o Aparato II a 75 rpm.

En Argentina, la Disposición ANMAT 758/09 regula los criterios de bioexención en el marco del SCB de los principios activos y tomando como base las propiedades de disolución de la forma farmacéutica, las especialidades medicinales formuladas con droga de Riesgo Intermedio, podrán ser exceptuadas de la obligatoriedad de realizar estudios de bioequivalencia. Para ser exceptuado de un estudio de bioequivalencia *in vivo*, un medicamento oral sólido de liberación inmediata deberá demostrar características de disolución muy rápida o ligera, dependiendo de las propiedades del principio activo. Los resultados de los perfiles de disolución deberán asimismo demostrar similitud con los correspondientes al producto comparador de referencia. Esta bioexención alcanza a los fármacos Clase I y III del SCB (ANMAT 2009). En el caso de los fármacos Clase I los estudios *in vitro* deben llevarse a cabo en el medio de disolución determinado en la farmacopea para demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia; mientras que en el caso de los fármacos Clase III, en tres medios diferentes: ácido, neutro y alcalino.

1.5.5 Bioexención basada en el SCB.

En el marco del SCB de los principios activos y tomando como base las propiedades de disolución de la forma farmacéutica, las especialidades medicinales formuladas con drogas de riesgo intermedio, podrán ser exceptuadas de la obligatoriedad de realizar estudios de bioequivalencia.

Para ser exceptuado de un estudio de BE *in vivo*, un medicamento oral sólido de LI deberá demostrar características de disolución muy rápida o rápida, dependiendo de las propiedades del principio activo en términos del SCB.

Los resultados de perfiles de Disolución deberán asimismo demostrar similitud con los correspondientes al Producto Comparador de Referencia.

1.5.6 Bioexención basada en formulaciones proporcionalmente similares.

Cuando la dosis más alta de un producto multifuente hubiere demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro* con el producto comparador de referencia según se estableció en las normativas de BE precedentes, o en la presente Normativa, los productos de menor dosis no requerirán estudios comparativos con el producto comparador de referencia, si cumplen con las siguientes condiciones:

- a) La composición de las distintas dosis es proporcionalmente similar al producto originalmente bioexceptuado.
- b) Los perfiles de disolución demuestren ser similares entre las distintas dosis. Dos formulaciones se consideran proporcionalmente similares si:

Todos los ingredientes activos e inactivos de dos dosis distintas, están en la misma proporción.

Todos los ingredientes inactivos de dos dosis distintas son los mismos y se encuentran en la misma cantidad y el peso de la forma farmacéutica total es casi el mismo.

Según los criterios preliminares para la implementación de un cronograma para medicamentos que requieran estudios de equivalencia, la MET es una droga de riesgo sanitario bajo, es decir que puede presentar una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó (2006. Informe 40. “Guía para establecer intercambiabilidad de los medicamentos genéricos”) la bioexención a los productos formulados con principios activos de la Clase III que tengan una muy rápida disolución (≥ 85 % disuelto en 15 min).

En el presente trabajo se realizará un estudio comparativo de disolución en el medio establecido en la farmacopea (USP 32) entre comprimidos de MET 500 mg multifuentes (genéricos) con respecto al producto de referencia, es decir, el producto para el cual la eficacia y seguridad han sido comprobadas. Además se determinarán los ensayos de disolución en todos los casos.

1.6 Cinética de disolución

1.6.1 Papel de la disolución en la absorción de fármacos

El papel del proceso de disolución en la eficacia de una forma farmacéutica sólida (FFS) ha sido objeto de extensas investigaciones desde la década del '60. Una mala disolución del fármaco es la responsable de un 80% de los casos de bioinequivalencia (Cid Cárcamo, 1992).

Un fármaco en una FFS debe disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal antes de su absorción. La velocidad del proceso de disolución puede influenciar en la velocidad y magnitud de la absorción, lo que puede tener un efecto directo sobre la actividad del fármaco. Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel plasmático alcanzado por el fármaco será insuficiente para lograr un efecto terapéutico adecuado.

La mayoría de los fármacos pueden ser absorbidos por difusión pasiva a favor de gradiente a través de las membranas de las células del tracto gastrointestinal (TGI).

Luego de la administración de una FFS por vía oral, el compartimento gastrointestinal tiene una alta concentración de fármaco en relación al plasma, ya que en éste el principio activo (PA) es arrastrado por la circulación sanguínea, diluyéndose en el total del volumen plasmático, generando así el gradiente de concentración necesario para la difusión pasiva.

Las membranas biológicas son predominantemente lipofílicas, y los fármacos penetran estas barreras en su forma molecular no disociada, por lo tanto, todas aquellas sustancias de carácter lipofílico penetrarán mucho más fácil la barrera gastrointestinal (Cid Cárcamo, 1992).

En la figura 2 se muestra el esquema general del proceso de disolución y absorción de FFS.

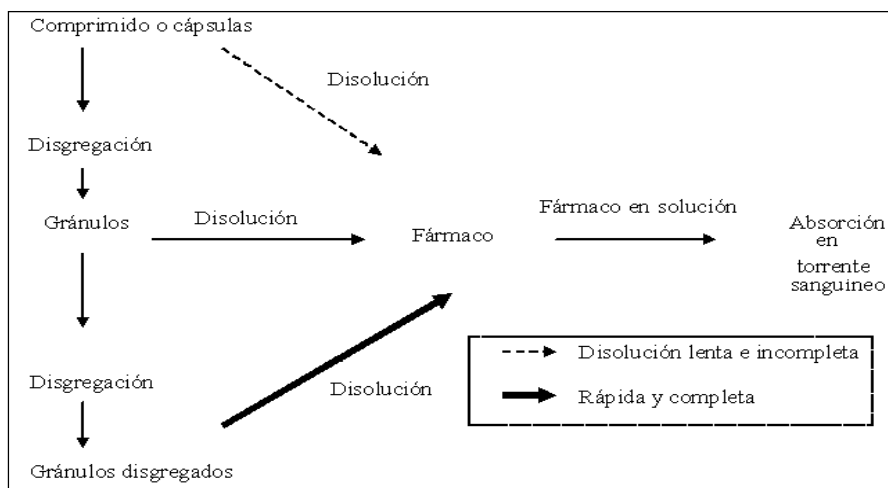


Figura 2. Esquema general del proceso de disolución y absorción de formas farmacéuticas sólidas (Cid Cárcamo, 2002).

1.6.2 Métodos de disolución

Los estudios de disolución fueron empleados como herramienta para asegurar la calidad de un producto y la uniformidad de diferentes lotes de producción, en estos momentos se usan, para confirmar la bioequivalencia entre medicamentos genéricos (Cid Cárcamo, 1992). Bajo esta concepción la USP, incluyó el primer equipo de disolución oficial luego de que se estableciera la correlación entre los estudios de disolución *in vitro* y los parámetros de absorción *in vivo* (Cid Cárcamo, 1992). Estas correlaciones pueden obtenerse con cualquier método reproducible en algún líquido apropiado, como por ejemplo agua, HCl, buffer, entre otros, seleccionando una velocidad de agitación apropiada que permita evidenciar diferencias entre FFS químicamente equivalentes, por lo tanto, los elementos claves en los estudios de correlación son: reproducibilidad del método, elección apropiada del medio y grado de agitación (Cid Cárcamo, 1992).

1.6.3 Componentes de los equipos de disolución.

Se destacan 4 componentes principales:

- Medio de disolución: si se considera que la desintegración de una FFS se realiza preferentemente en el estómago, el medio de disolución ideal para estos ensayos debería ser el jugo gástrico. Sin embargo, por las dificultades de su obtención y los volúmenes necesarios, solo ha sido empleado en investigaciones muy específicas.

El medio de disolución que más amplia aceptación tuvo en los inicios de los estudios de disolución fue el HCl 0,1 N, por poseer un pH semejante al del jugo gástrico en ayunas. Sin embargo, por las características químicas de algunos fármacos, por su solubilidad limitada a veces en este medio o por la necesidad de establecer una correlación entre los ensayos de disolución con los resultados obtenidos “in vivo”, con el mismo producto, ha sido necesario emplear otros medios de disolución. La USP específica, dentro de la monografía respectiva del producto a controlar, el medio de disolución apropiado para el ensayo de aquel producto.

Así, asistimos a una enorme variedad de medios de disolución como el agua destilada, HCl a diferentes concentraciones, soluciones tamponadas a diferentes pH, soluciones que llevan componentes como enzimas, tensioactivos, alcoholes diversos, entre otros, algunos muy distintos de las características de los fluidos biológicos encontrados normalmente en el tracto gastrointestinal, pero con los cuales se ha podido encontrar la correlación con los parámetros de absorción.

El volumen de líquido de disolución a emplear depende, en gran parte, de la solubilidad del PA en el líquido seleccionado para el ensayo. Si la solubilidad es baja y la cantidad de fármaco en la FF es alto, se requiere una gran cantidad de líquido para no llegar a la saturación de éste.

Para solucionar este inconveniente, se propuso la regla del 25%, que significa que se requiere el empleo de un volumen de líquido cuatro veces más grande que el necesario para disolver todo el PA presente en la FFS analizada. Esta regla no es siempre aplicable, ya que los productos muy insolubles en medio acuoso, requieren volúmenes muy grandes de líquidos de disolución, como en el caso de la griseofulvina, que necesita 24 L de agua (Cid Cárcamo, 1992).

❖ Temperatura: éste es el único factor en el cual coinciden las técnicas analíticas ya que es el parámetro más fácil de reproducir en el laboratorio. La temperatura empleada en estos ensayos es 37 °C.

❖ Recipiente de disolución: La elección del recipiente donde se efectúa el proceso de disolución es de vital importancia. El tamaño de dicho recipiente puede variar desde algunos mL hasta varios L, según el método utilizado. También es de gran importancia la

forma del recipiente, ya que se han detectado variaciones en los resultados. Por ejemplo, al emplear vasos de fondo plano se observan diferencias según la posición en la que se sitúe el comprimido, ya sea en el centro, donde la turbulencia es mayor, o en la periferia cerca de las paredes del vaso. Por este motivo, se utilizan frascos o recipientes de fondo redondo, en los cuales el comprimido siempre queda en la posición central.

❖ Sistema de agitación: Puede adoptar diferentes modalidades. La más empleada debido a su sencillez consiste en introducir una varilla agitadora provista de paletas y conectada con un motor que le imprime una velocidad de agitación regular y adecuada a lo largo del estudio. En otros casos suele reemplazarse esta paleta por una canastilla, dependiendo a lo que indique la monografía de farmacopea.

1.6.4 Métodos oficiales de disolución de la USP

La USP describe 5 tipos de disolutores:

Aparato 1

También conocido como método del canastillo consiste esencialmente en un vaso cilíndrico de vidrio o de plástico con una capacidad de 1000 mL. El fondo de este vaso es esférico y el mismo se encuentra inmerso en un baño termostatzado a 37 °C. Incluye una tapa, generalmente de plástico, con el fin de retardar la evaporación del solvente con algunas adaptaciones para facilitar el trabajo de extracción de muestra.

El canastillo es de acero inoxidable con paredes y fondo con malla del mismo material, con una abertura de 0,42 mm. Este canastillo va unido en su parte superior a un vástago de acero inoxidable conectado a un motor que puede imprimirle velocidades que fluctúan entre 25 y 200 rpm. Dentro del canastillo se introduce la FFS a ensayar y luego se sumerge en el medio de disolución hasta una profundidad tal que quede situado a 2,5 cm del fondo del vaso. Para esto los fabricantes proveen de una herramienta calibradora.

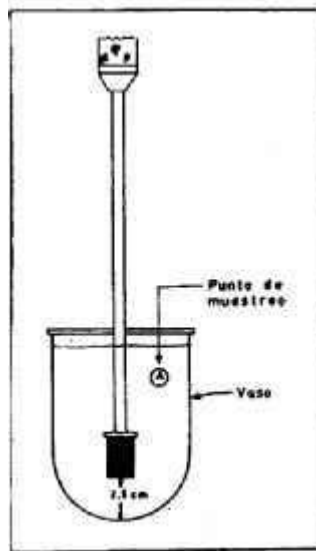


Figura 3. Esquema del aparato de disolución 1 de la USP. Método del canastillo (Cid Cárcamo, 1992).

Aparato 2

También denominado *método de la paleta*, es similar al Aparato 1, pero cambia la canastilla por una paleta como medio de agitación. La FFS asienta sobre el fondo del vaso.

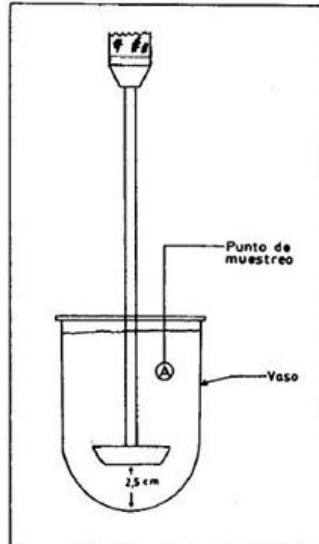


Figura 4. Esquema del aparato de disolución 2 de la USP. Método de la paleta (Cid Cárcamo, 1992).

Aparato 3

Consiste en un conjunto de vasos calibrados conjuntamente y un conjunto de cilindros reciprocantes de vidrio colocados en forma vertical a los vasos. Para la realización del ensayo, el líquido de disolución se coloca en tubos y se introducen en cada uno de ellos la FFS.

Aparato 4

Es un método basado en una columna de flujo continuo. El aparato consiste en un reservorio para el líquido de disolución, una bomba para impulsar dicho medio a través de la columna, la columna está provista de un filtro para retención de partículas, y un baño de agua termorregulado a 37 °C.

Aparato 5

Modificación del Aparato 2 adaptado para la determinación de principios activos desde sistemas transdérmicos.

1.7 Interpretación de los resultados

La USP indica que los resultados del ensayo de disolución deben presentarse como porcentaje de la cantidad teórica declarada de PA en la FFS, que se disuelve en el tiempo especificado en la monografía respectiva.

Para evaluar los resultados de disolución en los casos en que se toma solo una muestra de líquido a un tiempo determinado (test de disolución), se recurre a una tabla que reúne los criterios de aceptación. En la tabla 1 se muestran los criterios de aceptación de la USP.

Tabla 1. Criterios de aceptación para test de disolución según USP 27/NF 22. Q: Representa la cantidad de PA disuelto especificado en la monografía respectiva, expresado como el porcentaje del contenido teórico declarado.

Etapa	Número de unidades	Criterio de aceptación
S ₁	6	Ninguna unidad inferior a Q+5%
S ₂	6	El promedio de 12 unidades (S ₁ +S ₂) es igual o mayor a Q y ninguna unidad es menor a Q-15%
S ₃	12	El promedio de 24 unidades (S ₁ +S ₂ +S ₃) es igual o mayor a Q y no más de 2 unidades inferiores a Q-15% y ninguna inferior a Q-25%

1.7.1 Calibración de los equipos de disolución.

Con el objeto de avalar la reproducibilidad de los resultados, la USP ha introducido comprimidos calibradores que poseen una velocidad de disolución estándar garantizada.

Existen dos tipos de calibradores:

- Desintegrables, que son comprimidos de prednisona.
- No desintegrables, que son comprimidos de ácido salicílico.

Para la calibración de los equipos deben realizarse estudios de disolución usando el Aparato 1 y el Aparato 2 a 50 y 100 rpm cada uno y medir el porcentaje disuelto a los 30 minutos.

Los requerimientos para declarar que un equipo está calibrado se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Especificaciones de calibración de disolutores con comprimidos no desintegrables

	Método 1	Método 2
50 rpm	13-22 %	17-30 %
100 rpm	49-81 %	51-77 %

Tabla 3. Especificaciones de calibración de disolutores con comprimidos desintegrables.

	Método 1	Método 2
50 rpm	21-49 %	51-77 %
100 rpm	49-81 %	68-85

1.8 Variables que afectan los resultados de disolución.

La reproducibilidad de los resultados del ensayo de disolución es una circunstancia que debe esperarse siempre, sin estar relacionado con el equipo empleado. Ésta solo se puede llevar a cabo cuando se tienen muy claro todas las variables que afectan al ensayo para poder controlarlas. Estas variables son:

- ***Gases disueltos en el medio de disolución.*** La USP especifica que el agua empleada debe ser desairada. Al usar este medio a 37 °C el exceso de aire produce pequeñas burbujas que se pueden depositar sobre las paredes del vaso, el comprimido y /o la canastilla, provocando que varíen las condiciones hidrodinámicas del sistema. Por otra parte, el aire disuelto puede modificar el pH del medio y el tipo de flujo. El aire puede ser removido por ebullición del agua antes de su uso y luego dejándola enfriar o utilizando equipos de ultrasonido.
- ***Excentricidad de los agitadores.*** La USP establece que los vástagos de los agitadores deben rotar suavemente sin excentricidad. Esta rotación no debe desviarse más de 2 mm del centro del vaso.
- ***Verticalidad del vástago.*** Los vástagos deben formar un ángulo recto con la superficie del líquido de disolución. La desviación máxima del eje central no debe ser superior a 1,5° ya que se puede aumentar la velocidad de disolución entre un 2-25 % de su valor real.
- ***Centrado.*** Los vástagos de los agitadores no deben variar más de 2 mm con respecto al eje del vaso de disolución.
- ***Vibración de los vasos.*** La vibración puede cambiar el tipo de flujo del líquido e incorporar energía no deseada al sistema dinámico. Ambos efectos pueden alterar significativamente la velocidad de disolución. Por esto, el objetivo principal es el de reducir este parámetro a un nivel tal que la variación no sea significativa. Las fuentes de vibración las constituyen la cercanía de equipos eléctricos, maquinarias, entre otros, por lo tanto, la ubicación del equipo en relación al resto del instrumental del laboratorio es muy

importante. El mejor método para evitar vibraciones es montar el equipo en una mesa aislada y empotrada al piso.

- **Velocidad de agitación.** Está establecida en cada monografía particular. Generalmente varía entre 50-100 rpm; en este caso la velocidad de agitación será 50 rpm.
- **Temperatura.** Todas las farmacopeas y métodos de disolución son coincidentes en que el ensayo debe ser realizado a 37 °C.
- **Punto de extracción de la muestra.** La USP estipula el punto donde debe ser extraída la muestra para su análisis, siendo éste el punto intermedio entre la superficie del líquido contenido en cada vaso y el borde superior de la paleta o canastillo y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.
- **Vasos de disolución.** Existen dos tipos de vasos, de vidrio y de plástico. Se recomienda el empleo de los vasos de plástico ya que son moldeados en máquinas que le proporcionan una forma absolutamente pareja. En cambio, los vasos de vidrio se obtienen por moldeado manual, lo que puede originar fallas en el moldeado.
- **Filtración de la muestra.** La USP señala que las alícuotas extraídas deben ser filtradas previamente a sus análisis. Los filtros que se utilizan pueden ser de papel de acetato de celulosa, de polipropileno, entre otros. Estos filtros cumplen la función de absorber sustancias que pueden interferir en la absorbancia al aplicar métodos espectrofotométricos UV-visible.
- **Factores misceláneos.** Principalmente se debe tener cuidado de la luz sobre los PA, efectos de degradación hidrolítica sobre el PA durante el ensayo de disolución, entre otros.

1.9 Guía para la realización de los ensayos de disolución.

Para realizar de manera óptima los ensayos de disolución, se deben tener ciertos recaudos previos, a saber:

- Desairar el agua.
- Calibrar la probeta para medir el medio.
- Preparar el medio de disolución.
- Seleccionar el sistema filtrante más adecuado.

Inspección del aparato

- 1- Inspeccionar la limpieza del canastillo, vástago y vaso.
- 2- Seleccionar la velocidad a emplear. La tolerancia máxima es de +/- 2 rpm.
- 3- Medir la temperatura del baño. La tolerancia es de +/- 0,5 °C.
- 4- Observar si los canastillos tienen defectos, tales como deformación, desgaste, entre otros.
- 5- Observar que los vástagos estén alineados.
- 6- Nivelar el equipo con nivel de burbuja.
- 7- Colocar los vasos en la posición correspondiente, luego centrarlos con respecto a la verticalidad de los vástagos.
- 8- Colocar cada canastillo a 2,5 cm del vaso, utilizando el instrumento adecuado.
- 9- Asegurar que la vibración del sistema de circulación no afecte al vaso.

Comienzo del ensayo

- 1- Medir la temperatura del medio de disolución en cada vaso.
- 2- Introducir las cápsulas o comprimidos en las canastillas secas.
- 3- Introducir las canastillas hasta el punto exacto (a 2,5 cm del fondo del vaso).
- 4- Hacer girar el motor dentro de los 5-10 segundos de la inmersión de los canastillos.

Toma de la alícuota

- 1- Siempre con el motor funcionando, tomar la alícuota en el punto intermedio entre la superficie del medio de disolución y el borde inferior del canastillo y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.
- 2- Tomar una alícuota de cada vaso.
- 3- Filtrar las alícuotas.
- 4- De ser necesario, en caso de continuar con tomas de alícuotas adicionales a tiempos posteriores, agregar igual volumen de medio de disolución que el retirado en la alícuota precalentado a 37 °C.

Determinación de la concentración con el método adecuado, por ejemplo, espectrofotometría.

1.10 Perfiles de disolución.

Se mencionó cómo interpretar los datos de disolución de las farmacopeas, tendiente a establecer límites mínimos de porcentaje disuelto desde una FFS que pueda asegurar una disponibilidad fisiológica en el ser humano. Sin embargo, con los ensayos de farmacopea sólo se obtiene, la mayoría de las veces, un sólo valor de cantidad o porcentaje disuelto a un determinado tiempo sin que sea posible obtener otros datos que, en los estudios de formulación, pueden ser muy interesantes. Las condiciones empleadas en los ensayos de disolución, según sea la técnica empleada, generan cinéticas diferentes. Es por ello que muchas veces es importante establecer el perfil de disolución de una FFS especialmente durante las etapas de desarrollo de las formulaciones, lo que permite realizar comparaciones más convenientes o formular preparados que vayan cumpliendo etapas de liberación del PA de acuerdo a un plan bien definido, como sucede con los productos de liberación programada o prolongada (Cid Cárcamo, 1992).

Un perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco que se disuelve a diferentes tiempos en condiciones controladas a partir de la forma farmacéutica (FDA, 1995).

Usos de los perfiles de disolución (Siewert, 1995):

La justificación de los estudios de disolución *in vitro* se establece en que para lograr una apropiada absorción del medicamento, se requiere que éste esté disuelto en el fluido biológico del sitio de absorción, independientemente del mecanismo de absorción a través del cual esto ocurra.

En algunos casos de formas farmacéuticas orales cuyos principios activos poseen ciertas propiedades de solubilidad y permeabilidad, el criterio de similitud entre perfiles comparativos de disolución *in vitro*, puede ser orientativo de la Equivalencia Terapéutica del producto de prueba comparado con un producto de referencia, el cual ha sido definido de acuerdo a la normativa vigente.

Los perfiles de disolución comparativos se realizan en los siguientes casos (FDA, 1995):

- Comparación de un producto en proceso de registro en relación con el producto referencia, para omitir estudios *in vivo* en el caso de drogas clase 3 (ANMAT, 2002). Se considera producto referencia al innovador.
- Comparación de un producto con cambio postregistro contra el producto registrado (para omitir estudios *in vivo*). En este caso se considera referencia al producto registrado.
- Comparación de productos de potencia menor contra el producto de mayor potencia (para obviar estudios *in vivo*). En este caso se considera referencia al producto de potencia mayor.
- Comparación de un producto en desarrollo contra el producto de referencia. En este caso, se considera referencia generalmente al producto innovador.

Según la cinética de disolución, la comparación de los perfiles de disolución se puede realizar a partir de la comparación de las gráficas % disuelto (o no disuelto) vs. tiempo, o log % disuelto (o no disuelto) vs. tiempo (Cid Cárcamo, 1992). Otra forma de compararlos es a través del cálculo del factor de diferencia, f_1 , y del factor de similitud, f_2 (Moore y Flanner, 1996). El factor de diferencia mide el porcentual de la diferencia, mientras que el factor de similitud debe estar comprendido entre 50-100 para que los perfiles de disolución se consideren similares. El f_2 es la medida de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curva.

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^n R_t - T_t}{\sum_{t=1}^n R_t} \right] \times 100$$

Figura 5. Fórmula matemática del Factor de Diferencia, f_1 (FDA, 2007).

Donde R_t es el porcentaje disuelto de la formulación de referencia y T_t es el porcentaje disuelto de la formulación multifuente.

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{n}}} \right]$$

Figura 6. Fórmula matemática del Factor de Similitud, f_2 (FDA 2007). n : número de observaciones, R_t : porcentaje disuelto de la formulación de referencia y T_t : porcentaje disuelto a partir de la formulación multifuente.

En ambas ecuaciones, R y T corresponden al porcentaje acumulado de droga disuelta del Producto Comparador de Referencia (R) y del producto en estudio (T) respectivamente a cada intervalo de tiempo n.

1.11 Condiciones operativas para la obtención de Perfiles de Disolución comparativos.

Las pruebas de disolución se realizarán en Aparato II a 50 rpm (Farmacopea Argentina, 7° Ed. Vol.1), usando 1000 mL o menos del medio de disolución: Buffer acetato pH 4,5, buffer fosfato pH 6,8, HCl pH 1,2, a 37 °C.

Los intervalos de toma de muestra deberán ser suficientes como para poder caracterizar completamente el perfil de disolución, por ejemplo: 2, 5, 10,15, 20, 25 y 30 minutos. La comparación de los perfiles de disolución entre productos se determina mediante el Factor de Similitud (f_2). Un valor f_2 de 50 o mayor (50-100) asegura similitud o equivalencia entre las dos curvas.

1.11.1 Número de tomas de muestra durante el ensayo de disolución.

Para su cálculo deben cumplirse las siguientes condiciones: Se dispone como mínimo de tres tiempos de muestreo, el coeficiente de variación debe ser inferior al 20% en los primeros tiempos e inferior al 10% en los últimos tiempos, los tiempos de toma de muestra deben ser los mismos para ambas formulaciones. Un solo tiempo de muestreo es suficiente luego de que el producto comparador alcanzó el 75% de disolución.

Cuando el 75% de la concentración declarada del producto se disuelve en 20 min. usando el medio recomendado, no es necesario realizar la comparación f_2 .

1.12 Influencia de los factores tecnológicos y de formulación en la velocidad de disolución.

Las FFS son productos complejos, compuestos por uno o más PA, y un cierto número de coadyuvantes o excipientes que pueden ejercer efectos diversos en las características de disolución de los diferentes PA.

A continuación analizaremos algunos de estos efectos (Cid Cárcamo, 1992):

- Efecto de los coadyuvantes: La manufactura de comprimidos requiere, además de los PA, sustancias que facilitan su elaboración y muchas veces su empleo. Éstas pueden ser: diluyentes, que confieren el volumen adecuado al comprimido; absorbentes, que se agregan cuando los PA son de consistencia líquida o blanda; desintegrantes, que contribuyen a la disgregación del comprimido en el jugo gástrico; aglutinantes, que permiten lograr una consistencia adecuada; y lubricantes, que evitan la adherencia a la matriz y los punzones de la comprimidora. En consecuencia, esta gran variedad de sustancias que es preciso agregar pueden alterar las características del proceso de cesión de PA desde la FF sólida.
- Efecto de los diluyentes: Estos se seleccionan dentro de un número escaso de productos inertes que pueden proporcionar el volumen adecuado a los comprimidos. En la actualidad, el uso de diluyentes ha cobrado especial importancia en la elaboración de comprimidos por compresión directa. Los diluyentes más utilizados son el almidón y la lactosa, los cuales no ejercen acción alguna en el proceso de disolución, siempre y cuando se los utilice en la proporción adecuada.
- Efecto de los desintegrantes: Es evidente que una rápida disgregación del comprimido en sus gránulos constitutivos y posteriormente la disgregación de éstos para la liberación total del PA, es una etapa fundamental en el proceso de disolución (Cid Cárcamo, 1992). Un producto desintegrado presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución, favoreciendo este proceso. La desintegración previa del comprimido no es necesaria ya que la disolución puede efectuarse por simple erosión de la FF a partir de su superficie, pero éste no es el camino más efectivo. Este mismo mecanismo o el retardo en el proceso de desintegración permiten la modulación de la liberación de principios activos en FFS, de modo de obtener la programación de la velocidad de liberación en casos en que se necesite este tipo de acción. Es el caso de los productos de cesión prolongada o programada con el fin de reducir el ritmo de administración en aquellos fármacos de corta vida media de

eliminación. Por otro lado, una modulación de la liberación también permitiría evitar efectos dañinos a la mucosa gástrica por parte de algunos fármacos irritantes, impidiendo una liberación brusca, con una gran concentración de PA en el estómago que pudiera ejercer un efecto irritante a la mucosa (Remington, 2003).

La morfología de la disgregación ha sido clasificada en 3 categorías:

-Macrogranular.

-Microgranular.

-Micronizada.

La primera corresponde a la disgregación en agua del comprimido en gránulos que sedimentan rápidamente en el fondo del recipiente durante el ensayo de desintegración tradicional. Estos gránulos o agregados no se desintegran posteriormente. Este tipo de desintegración no sería el más adecuado para obtener una disolución rápida y puede asegurarse que la biodisponibilidad, en este caso, no será la óptima.

En la desintegración microgranular pueden observarse dos características: aquella disgregación que origina gránulos que, al caer al fondo del vaso del ensayo, van disgregándose en su recorrido. El otro tipo es el de la disgregación microgranular propiamente dicha, en la cual la FFS se desintegra totalmente antes de caer al fondo del vaso. Estos dos tipos de disgregación permiten una buena velocidad de disolución de los principios activos.

La desintegración denominada micronizada, corresponde a una disgregación en partículas muy pequeñas que le comunica al líquido de disgregación un aspecto lechoso, de tipo coloidal. Se puede suponer que, al quedar liberado el PA en esta forma ultrafina, su velocidad de disolución será muy rápida.

- Efecto de los agentes aglutinantes: Los agentes aglutinantes se emplean especialmente en la elaboración de granulados para comprimir o encapsular. La utilización de estos coadyuvantes en los comprimidos obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a ésta FF de modo que pueda resistir las manipulaciones posteriores a la compresión (Remington, 2003). Puede suponerse que la adición de aglutinantes ejercería una notoria influencia en las características de desintegración y disolución de los comprimidos, ya que la mayoría de las sustancias empleadas con este fin tienen características antidesintegrantes.

La polivinilpirrolidona (PVP), es un agente granulante de gran utilización en la elaboración de comprimidos, al ser empleada como aglutinante por vía húmeda, lo cual puede presentar una gran ventaja sobre los otros agentes de granulación. Comprimidos de prednisona preparados por vía húmeda en los cuales se emplearon varias soluciones granulantes han demostrado la ventaja de la PVP sobre las soluciones de gelatina tanto aniónicas como catiónicas.

Otros agentes de granulación de empleo en la industria lo constituyen la goma arábiga y el engrudo de almidón. Se demostró que estos dos coadyuvantes originan buena cinética de disolución, sobre todo cuando se comparan con otros derivados celulósicos como la etilcelulosa.

- Efecto de los lubricantes: Los agentes lubricantes empleados en la preparación de los comprimidos y cápsulas con la finalidad de mejorar la fluidez de los granulados y polvos e impedir la adhesión a los punzones de las máquinas de comprimir son, a menudo, productos hidrofóbicos que en porcentajes elevados impiden la humectación de las partículas y retardan la velocidad de disolución (Rémington, 2003).

Uno de los agentes de lubricación más utilizado es el estearato de magnesio, el cual puede producir verdaderas catástrofes biofarmacéuticas al impedir la disolución de muchos principios activos. La experiencia indica que el estearato de magnesio ejerce un efecto negativo en la disolución de comprimidos como es el caso del ácido salicílico y también en comprimidos de sulfadiazina.

Los lubricantes tales como el ácido esteárico, el estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio, no afectan la velocidad de disolución del fenobarbital siempre que en la formulación total no sean empleados en proporción superior al 1 % (Remington, 2003).

- Efecto de los agentes tensioactivos: Los agentes tensioactivos no son coadyuvantes propiamente dichos pero se suelen emplear en las formulaciones farmacéuticas, especialmente sólidas, con el fin de aumentar su desintegración y la disolución de los PA.

Se estudió el efecto de dichos agentes tensioactivos en la velocidad de disolución del triamtereno y se ha observado que el polisorbato 80 y, particularmente el lauril sulfato de sodio, ejercen un efecto nefasto sobre el tiempo de desintegración de estos comprimidos así como en la disolución del PA (Cid Cárcamo, 1992).

Sin embargo, la mayoría de los investigadores en este campo han encontrado más efectos beneficiosos que negativos en el empleo de los agentes tensioactivos. Se ha reportado el

efecto benéfico del polisorbato 80 en comprimidos de fenacetina y de sulfaguanidina, respectivamente (Rémington, 2003).

Como lo han hecho notar muchos investigadores, las condiciones de fabricación así como la tecnología empleada en la obtención de las FF, especialmente sólidas, pueden influir en alto grado en la velocidad de liberación de los principios activos y, en consecuencia, afectar sustancialmente su actividad farmacológica (Cid Cárcamo, 1992).

Entre los factores a los cuales el formulador farmacéutico debe prestar atención, se encuentran todos aquellos relacionados con las características físicas y químicas: polimorfismo, tamaño granulométrico, efecto de estereo isomería, solubilidad, entre otros.

- Influencia de la granulometría: Existen numerosos trabajos que dan cuenta que en las FF sólidas es posible respetar el tamaño granulométrico inicial después de procesos como la granulación y la compresión. Sin embargo, no son pocos los trabajos que señalan que es muy difícil conservar las características de disolución de un PA durante estos procesos (Remington, 2003). En efecto, se debe considerar que durante el proceso de compresión especialmente, el PA puede experimentar transformaciones, particularmente de tipo físico, como variaciones del tamaño granulométrico por ruptura o por aglomeración de las partículas. En estudios, realizados en formulaciones de ácido acetilsalicílico, se ha comprobado que la velocidad de disolución de las mezclas empleando diferentes tipos granulométricos del fármaco, disminuye a medida que el tamaño de partículas aumenta (Cid Cárcamo, 1992). Sin embargo, después de la compresión, se produce el efecto inverso y son los comprimidos de granulometría fina aquellos que tardan más en disolverse.

En cuanto al efecto del tamaño del granulado a comprimir, se señala que, en formulaciones de fenacetina la velocidad de disolución de este fármaco es inversamente proporcional al tamaño del granulado. Idénticos resultados han obtenido otros investigadores en comprimidos de oxitetraciclina.

- Efecto del método de granulación: Según el método de granulación pueden obtenerse comprimidos de diversa resistencia mecánica, lo que influye, indudablemente, en la velocidad de cesión del PA.

Se han comparado formulaciones de comprimidos de fenobarbital, preparados por vía húmeda y por granulación seca, y han encontrado que la velocidad de disolución es semejante en ambos tipos de granulados (Cid Cárcamo, 1992). En cambio, al emplear fenobarbital sódico, se obtiene una velocidad de disolución mayor en los comprimidos preparados por compresión

directa. Resultados similares se obtienen con granulados de oxitetraciclina preparados por compresión por vía seca y por granulación con solución de PVP al 2,5%.

También el tipo de granulador empleado en la granulación de la mezcla para comprimidos, puede ejercer una influencia determinante sobre la velocidad de disolución del PA a causa, probablemente, de las diferencias de porosidad que se logra con las diferentes técnicas utilizadas (Cid Cárcamo, 1992).

El estudio del efecto del tiempo de amasado en la velocidad de disolución muestra que un tiempo de amasado insuficiente puede resultar en una mala distribución de la sol

- Influencia del modo de incorporación de los coadyuvantes: La adición de almidón

de papas en la fase externa de un granulado de fenindiona, lactosa y almidón, ejerce un efecto mucho más marcado en la velocidad de disolución del PA que cuando se agrega el almidón en fase interna (Remington, 2003). Sin embargo, también se ha encontrado en la mayoría de los comprimidos a los que se les incorpora el desintegrante en la fase interna, la cinética de disolución aumenta. Se muestra que cuando un fármaco poco soluble representa el 92,5% de la formulación, el super desintegrante promueve la disolución del fármaco en forma más eficiente cuando se incorpora en forma intragranular. La adición de los agentes lubricantes y el tiempo de mezclado y tienen también importancia por su consecuencia en la velocidad de disolución de los principios activos. Así, se ha informado acerca de este efecto en comprimidos de ácido salicílico con lactosa y 1% de estearato de magnesio. Al mezclar 10 minutos, la velocidad de disolución resultó ser significativamente mayor que cuando el mezclado era de 100 minutos. Se podría explicar este efecto, en los lubricantes hidrófobos, como que a mayor tiempo de mezclado existe un mejor y completo recubrimiento de las partículas de PA o del granulado, creándose una monocapa hidrofóbica que retarda el tiempo de disolución. A idénticos resultados han llegado otros autores con otros fármacos como ácido acetilsalicílico, prednisona y nitrofurantoína.

- Influencia de la fuerza de compresión: Se ha observado en mediciones con un contador de Coulter que durante la compresión es muy difícil mantener las características granulométricas de los PA (Cid Cárcamo, 1992). Se ha observado que partículas finas muestran una fuerte tendencia a la aglomeración, en tanto que las partículas más grandes se rompen, dando origen a partículas más finas. Por otra parte, se comprobó que la velocidad de disolución aumenta inicialmente en forma paralela con el aumento de la fuerza de compresión, llega a un máximo y después; decrece hasta un nivel constante.

Se ha señalado que, con una débil fuerza de compresión, disminuye la velocidad de disolución del PA (Cid Cárcamo, 1992). Con una fuerza de compresión más elevada la velocidad de disolución aumenta hasta un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Se atribuye este comportamiento a una diferente velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos para lograr su disgregación primaria, seguida de una fragmentación de los gránulos en la que se libera el PA al medio de disolución. Se ha indicado que cuando se emplea resina catiónica como desintegrante se logra, con fuerzas crecientes de compresión sobre el fosfato dicálcico hidratado, una mejor velocidad de disolución. En cambio, si el desintegrante es celulosa microcristalina, el efecto observado es una disminución de dicha velocidad (Cid Cárcamo, 1992). En un estudio acerca del efecto de las fuerzas crecientes de compresión sobre formulaciones a base de ácido acetilsalicílico, se encontró que, con muy débiles fuerzas de compresión, existe una aglomeración de partículas, originando una disminución de la velocidad de disolución comparativa con aquella obtenida en la mezcla sin comprimir. Enseguida, a fuerzas de compresión mayor, existe una ruptura de cristales originando nuevas superficies, con el consiguiente aumento de la velocidad de disolución. Este aumento de disolución continúa hasta que se llega a un máximo donde las partículas comienzan a fusionarse, en forma irreversible, provocando un descenso de la velocidad de disolución del fármaco. En determinaciones de porosidad de estos comprimidos utilizando un porosímetro de mercurio se ha observado, además, que la superficie total de los poros aumenta inicialmente en función de las fuerzas crecientes de compresión, alcanza un máximo y luego disminuye. Los comprimidos caracterizados por una superficie total de poros elevada son, igualmente, los que poseen la velocidad de disolución más alta en los cuales los cristales presentan el mayor grado de ruptura. Este efecto se puede ver en la tabla 4.

Tabla 4: Correlación entre fuerza de compresión, porosidad y velocidad de disolución en comprimidos de ácido acetilsalicílico.

Fuerza de compresión, kg/cm ²	Porosidad, m ² /g	Velocidad de disolución, % disuelto en 10 min
395	4,34	47,80
790	4,70	54,75
1.080	4,94	58,86
1.580	4,62	27,73
1.975	4,72	27,47
2.160	4,70	19,61
2.560	4,25	19,63

Igualmente, se ha señalado que la superficie específica de un comprimido aumenta con la compresión a causa de la fragmentación de las partículas, logra un máximo y luego disminuye debido a la aglomeración de partículas bajo las fuerzas de compresión (Cid Cárcamo, 1992). Los que han trabajado en este tema, han encontrado que no siempre existe una ruptura de partículas. Si bien este fenómeno lo han evidenciado en la compresión del cloranfenicol, observan en este último caso que la velocidad de disolución permanece constante para diferentes fuerzas de compresión. Por otra parte, se señala que, al emplear diluyentes insolubles como fosfato dibásico de calcio, la disolución es independiente de la fuerza de compresión, lo cual no sucede si el fármaco es soluble.

- Efecto del reproceso: Es práctica común reprocesar partidas de comprimidos o cápsulas cuando éstas no cumplen con algún determinado control de laboratorio (Cid Cárcamo, 1992). El efecto de este reproceso, la mayoría de las veces, si no se adoptan las precauciones del caso, se traducen en una disminución de la velocidad de disolución por reducción de la velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos. Este efecto puede estar subordinado al tipo de desintegrante utilizando y el modo de incorporación.
- Influencia del envejecimiento: Los principales aspectos del problema de la cesión de PA después del almacenamiento prolongado de comprimidos, han sido estudiados por

numerosos investigadores (Cid Cárcamo, 1992). No cabe duda que el problema de la inestabilidad biofarmacéutica es un aspecto que debe abordarse desde la formulación del producto farmacéutico, en conjunto con la estabilidad química y física de éste. Un producto farmacéutico sólido debe cumplir con los requerimientos de las farmacopeas, en cuanto a disolución, no sólo al comienzo sino durante todo el tiempo que va a estar almacenado hasta llegar al usuario. En general, estos estudios han sido llevados a cabo en FF sometidas a ensayos de envejecimiento acelerado en estufas a diversas temperaturas. Se estudiaron comprimidos de hidroclorotiazida y los resultados revelan que en los comprimidos granulados con goma arábiga aumenta la dureza y la velocidad de disolución del medicamento, después de un año de almacenamiento a temperaturas de 37 °C, 50 °C y 80 °C disminuye considerablemente (Cid Cárcamo, 1992). En cambio, en comprimidos en los cuales se emplea PVP como aglutinante, la velocidad de disolución no experimenta cambios significativos. Sin embargo, otros trabajos sobre el envejecimiento de cinco formulaciones de tolbutamida y cinco de clorpropamida del mercado canadiense, afirman que si la humedad relativa es de 75%, al cabo de un año sólo dos formulaciones de tolbutamida presentaban una disminución significativa de la cinética de disolución, acción que ellos atribuyen a la granulación con PVP. El efecto del envejecimiento de comprimidos en la eficiencia de la disolución de tres superdesintegrantes: glicolato sódico de almidón, PVP y carboximetilcelulosa sódica reticulada, fue investigado en comprimidos obtenidos por compresión directa con 1 % de ácido p-aminobenzoico (PABA) como trazador. Los resultados indicaron que luego de 14 meses de almacenamiento a 30 °C, no hubo cambios significativos en la disolución (Cid Cárcamo, 1992). Se ha demostrado también que en algunas formulaciones que al comienzo cumplen con los requerimientos de disolución de la USP, luego de un tiempo de almacenamiento caen por debajo de las especificaciones oficiales, como se observa en la figura 7.

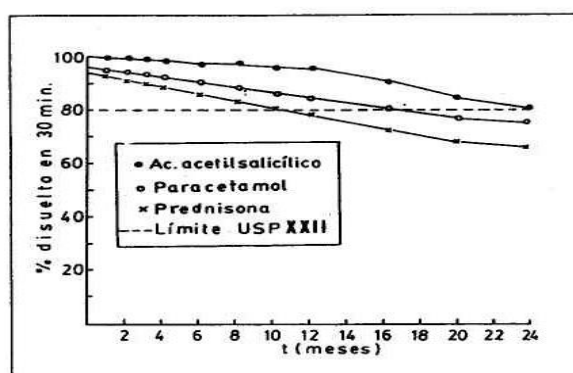


Figura 7. Efecto del tiempo de almacenamiento sobre la disolución.

También se ha estudiado el efecto del almacenamiento en la dureza, desintegración y disolución de comprimidos, y se concluye que (Cid Cárcamo, 1992):

a) un alto contenido de humedad inicial puede inducir un aumento de la dureza luego de un almacenamiento prolongado y la magnitud de tal aumento es dependiente de las propiedades físicas de la base y del contenido de humedad.

b) el aumento de dureza puede incrementar el tiempo desintegración y disminuir la velocidad de liberación del fármaco.

c) comprimidos con un bajo contenido inicial de humedad son poco afectados por el almacenamiento.

Como conclusión general, puede afirmarse que los comprimidos tienden a endurecerse debido a la humedad residual del granulado y que mientras mayor es la humedad remanente, mayor es el endurecimiento (Cid Cárcamo, 1992). Se sugiere que el mecanismo causante sería la recristalización del fármaco soluble y/o los excipientes solubles en los espacios vacíos dejados por la pérdida de humedad. Obviamente, las propiedades físicas de la combinación droga-excipiente desempeñan un papel importante.

- Influencia de la formación de complejos: En las formulaciones farmacéuticas son numerosas las posibilidades de interacción entre los propios medicamentos y entre éstos y los coadyuvantes, lo que puede dar origen a una deficiente liberación de los PA (Cid Cárcamo, 1992). La mayoría de las interacciones que tienen lugar en los preparados farmacéuticos pertenecen al tipo llamado *complejos moleculares*, formados por la unión de dos o más moléculas orgánicas mediante débiles fuerzas dador-receptor, del tipo ácido-base de Lewis, o por puentes de hidrógeno. Numerosas posibilidades de formación de estos complejos han sido estudiadas desde hace algunos años en sistemas farmacéuticos. Por ejemplo, el cloranfenicol, el fenol y el ácido hidroxibenzoico forman complejos moleculares con las amidas por ser el grupo carbonilo de las amidas un dador de electrones (Cid Cárcamo, 1992). Las interacciones más frecuentes han sido mostradas con macromoléculas tales como la polivinilpirrolidona, los polietilenglicoles y el propilenglicol. Se han demostrado estas interacciones en comprimidos de fenobarbital con polietilenglicol y la formación de un complejo de solubilidad reducida (Cid Cárcamo, 1992). También se ha señalado que los almidones son capaces de formar complejos con el ácido benzoico y sus derivados. Así mismo, se ha demostrado que las tetraciclinas forman complejos con el óxido de magnesio, el hidróxido de aluminio y el carbonato de calcio. El tipo de sal o éster es un factor que es determinante en la biodisponibilidad de los fármacos. Se han observado diferencias en la velocidad de disolución

y de absorción gastrointestinal de diferentes ésteres de tetraciclina y de tolbutamida como consecuencia de su menor solubilidad en los fluidos gastrointestinales. Todos estos tipos de complejos, por su acción retardadora de la disolución se emplean en productos de liberación prolongada. Es así como es frecuente encontrar complejos de fármacos con PVP o derivados celulósicos que cumplen con este propósito. Por el contrario, otros complejos pueden dar lugar a una mejor solubilidad de ciertos PA. Muy conocido es el caso del complejo cafeína benzoato de sodio. También se han descrito complejos de fármacos insolubles o poco solubles con ciclodextrinas. Estas últimas son oligosacáridos cíclicos que consisten en un número variable de unidades de D-glucosa, generalmente 6 a 8, que dejan una cavidad central que puede alojar fármacos en forma de complejos de *inclusión*, de mayor solubilidad en agua. Mediante este tipo de complejos se ha demostrado el aumento de la velocidad de disolución de numerosos fármacos como el paracetamol, la warfarina, el diazepam, acetato de hidrocortisona y tolbutamida.

- Influencia de la forma farmacéutica: Se ha indicado el efecto de la FF en la velocidad de disolución y en la biodisponibilidad de medicamentos (Cid Cárcamo, 1992). Se ha señalado mayor eficiencia de medicamentos administrados en forma de cápsulas que de comprimidos. Esto se ha comprobado en relación con varios fármacos como la fenoximetilpenicilina, la tolbutamida, el diazepam, entre otros. Sin embargo, se ha encontrado que los comprimidos de ácido acetilsalicílico liberan el PA con más rapidez que las cápsulas. Teóricamente, un comprimido bien formulado debería ceder su PA de inmediato dando lugar a cinéticas de disolución más elevadas ya que, para que una cápsula libere su contenido, deberá primero permitir la disolución de la cubierta gelatinosa lo que ocurre, a veces, después de períodos prolongados. Tal como sucede en los comprimidos, la disolución de fármacos a partir de cápsulas está influenciada por los coadyuvantes empleados, en especial los diluyentes, los lubricantes y, a veces, los tensioactivos. Evidentemente, el efecto es variable y depende de las características del PA. Así, por ejemplo, se ha comprobado que en el caso del cloranfenicol, la adición de hasta aproximadamente un 50% de la lactosa como diluyente, no afecta la velocidad de disolución; en cambio, proporciones mayores influyen de manera notable en este proceso. Un factor de gran importancia que hay que tener en consideración al evaluar la disolución de cápsulas, es la porosidad de la masa de polvo que ocupa el volumen de la cápsula. Esta porosidad depende de la compresión a que se somete el polvo durante el llenado y la velocidad de disolución aumenta con la mayor porosidad del polvo y la permeabilidad al líquido circundante.

2. OBJETIVOS.

2.1 Objetivo General.

Evaluar intercambiabilidad de comprimidos de Paracetamol multifuente 500 mg con respecto al medicamento de referencia.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar los medicamentos genéricos de Paracetamol 500 mg comercializados en la ciudad de Córdoba.
- Optimizar la metodología analítica de disolución y cuantificación por UV-visible para la determinación de Paracetamol 500 mg.
- Determinar los perfiles de disolución de los comprimidos de Paracetamol multifuente y referencia a pH ácido, 4,5 y 6,8.
- Determinar los factores de similaridad y diferencia de los medicamentos multifuente de Paracetamol con respecto al de referencia.

Para el cumplimiento de los objetivos se realizan los siguientes estudios:

1. *Test de disolución:* Se lleva a cabo sobre 3 comprimidos de cada uno de los productos estudiados. Cumplido el tiempo establecido por USP (30 min.), la concentración de Paracetamol se determina por espectrofotometría UV-visible.
2. *Perfil de disolución:* se realiza sobre 3 comprimidos de cada uno de los productos estudiados. Utilizando el mismo aparato del test de disolución, se toman muestras a los 2, 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos respectivamente. La concentración de Paracetamol en las mismas se determina por espectrofotometría UV- visible.

3. MATERIALES Y METODOS.

3.1 Sustancia de Referencia.

Paracetamol *USP/BP* para análisis físico-químicos.

Lote: 1987

Contenido neto: 100g

Vencimiento: 08/2017

3.2 Medio de disolución (Reactivo)

Solución buffer fosfato de pH 6,8

Preparación

- 250 mL de solución de fosfato diácido de potasio 0,2 M + 500 mL de H₂O + NaOH 6 M hasta pH 6,8 + H₂O hasta completar 1 L.
- Fosfato diácido de potasio 0,2 M: 27,22 gramos de KH₂PO₄ + H₂O hasta completar 1 L.

Solución buffer acetato de pH 4.5

Preparación:

- 2,990 g de acetato de sodio trihidrato + 14 mL de ácido acético 2 N + H₂O hasta completar 1 L.
- Acido acético 2 N: 117 mL de ácido acético concentrado + H₂O hasta completar 1 L.

Solución de HCl:

Preparación:

HCl pH = 1,2: HCl 0,063 N

5,5 mL de HCl (conc) + H₂O hasta completar 1 L

3.3 Preparación de la solución madre de Paracetamol y de las soluciones estándares de calibración

Para la preparación de la solución madre (SM) se pesaron 100 mg de Paracetamol calidad USP y se llevó a volumen final de 500 mL con agua bidestilada en un matraz de 500 mL. Desde ésta SM se llevaron a cabo 5 diluciones por duplicado tomando 2, 3, 4, 5 y 10 mL respectivamente, llevándolas a un volumen final de 100 mL en sendos matraces.

3.4 Muestras

Se analizaron cinco marcas diferentes de comprimidos, siendo una de estas la de referencia y las cuatro restantes correspondieron a medicamentos multifuente.

Las muestras analizadas se adquirieron aleatoriamente en distintas oficinas de farmacia de la ciudad de Córdoba, Provincia de Córdoba. Dichas muestras son representativas de los productos disponibles para la dispensa al público. Todas las muestras se encontraban dentro de su periodo de validez, las cuales fueron identificadas de la siguiente manera: “M1, M2, M3 y M4” para los multifuentes.

3.5 Método analítico

La determinación espectrofotométrica de la absorbancia del PA en el medio correspondiente, se realizó en un espectrofotómetro Hewlett Packard 8452A UV-Visible de arreglo de diodos, tomando como parámetro la máxima absorbancia: 242 nm (Figura 8).

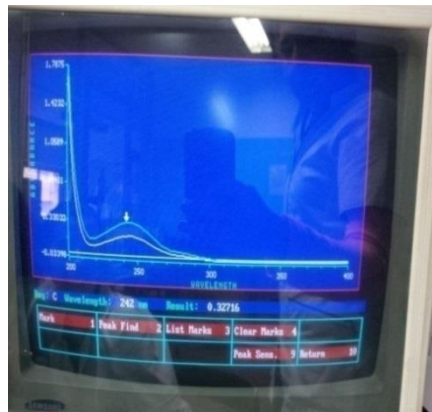


Figura 8: Espectrofotómetro Hewlett Packard 8452A UV-Visible de arreglo de diodos.

3.6 Calibración analítica

El método analítico utilizado presentó una respuesta lineal la cual se evaluó a través de la curva de calibración obtenida con seis soluciones patrones de concentración creciente (análisis de residuo).

Además se analizó la sensibilidad del método a través del valor de la pendiente obtenida en la curva de calibración (análisis del factor de respuesta).

3.7 Ensayos de disolución

Perfil de Disolución: para este ensayo se utilizaron los parámetros establecidos por la USP 32; utilizando el Aparato 2 (paletas) con 1000 mL de Buffer fosfato y Buffer acetato como medios de disolución, 50 rpm de velocidad y una temperatura de 37°C. Se tomaron muestras en diferentes intervalos, para su posterior análisis, retirándose alícuotas de 4 mL a los siguientes tiempos: 2; 5; 10; 15; 20; 25; 30 minutos respectivamente (figura 5).

Test de disolución: para este ensayo se utilizaron los mismos parámetros USP del ensayo anterior, con la diferencia que se tomó una sola muestra a los 30 minutos para su posterior análisis, debiéndose disolver no menos del 80 % del valor declarado de Paracetamol.

Para ambos ensayos se utilizó un equipo de disolución: Guoming RC- 8DS Dissolution Tester Tianjin Guoming medicinal equipment CO, LTD (Figura 9).



Figura 9: Guoming RC- 8DS Dissolution Tester Tianjin Guoming medicinal equipment CO, LTD.

4. RESULTADOS

4.1 Curva de calibración.

De la SM, antes mencionada, se realizaron 5 diluciones con concentraciones crecientes conocidas tomando 2, 3, 4, 5 y 10 mL llevándolos a un volumen final en un matraz de 100 mL. Se midió la absorbancia de cada dilución en el espectrofotómetro a 242 nm, obteniéndose los siguientes resultados (tabla 5):

Tabla 5. Datos obtenidos de las diluciones de la solución patrón en medio buffer fosfato pH:6,8

Solución	Dilución	Factor Dilución	Conc. ug/L	Absorbancia
1	2/100	50	4,012	0,16764
2	3/100	33,33	6,017	0,26007
3	4/100	25	8,024	0,370055
4	5/100	20	10,63	0,473435
5	10/100	10	20,06	1,0559

A partir de los resultados obtenidos, se puede determinar que el método utilizado es lineal en el rango de concentraciones utilizado, desde 4,012 hasta 20,06 mg/L de Paracetamol.

Con los resultados anteriores se obtiene, la curva de calibración (figura 10), cuyos datos se muestran en la tabla 5.

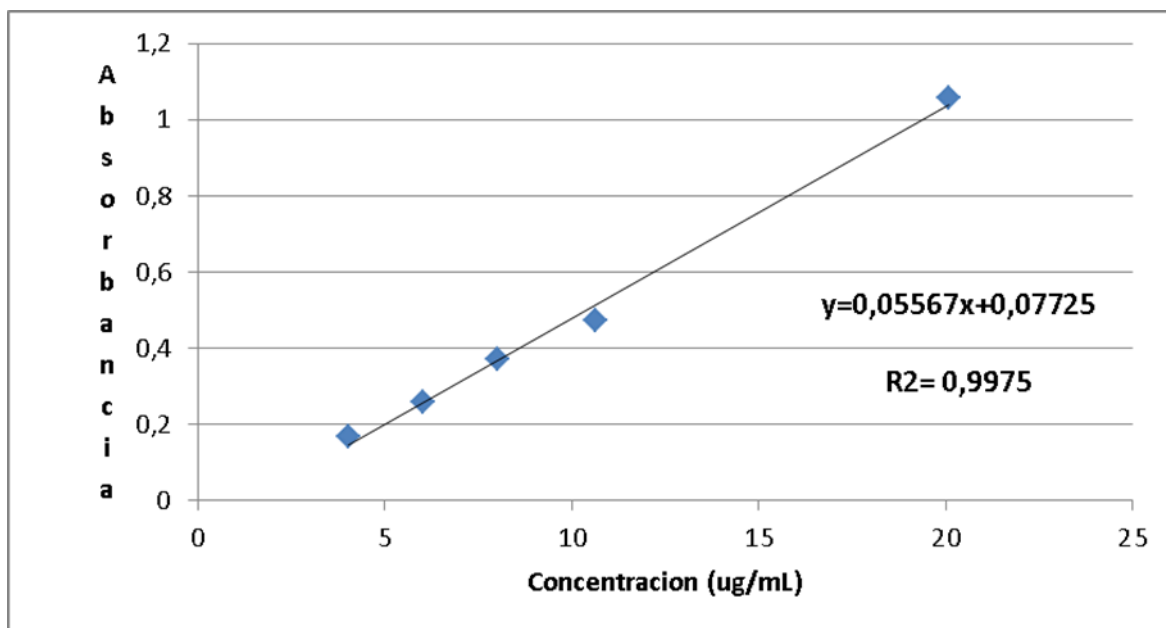


Figura 10. Curva de calibración buffer fosfato pH:6,8.

Tabla 6. Datos obtenidos de las diluciones de la solución patrón en medio buffer acetato pH:4,5

Solución	Dilución	Factor Dilución	Conc. ug/L	Absorbancia
1	2/100	50	4,012	0,190035
2	3/100	33,33	6,017	0,281735
3	4/100	25	8,024	0,39507
4	5/100	20	10,63	0,49421
5	10/100	10	20,06	0,979795

A partir de los resultados obtenidos, se puede determinar que el método utilizado es lineal en el rango de concentraciones utilizado, desde 0,190035 hasta 0,979795 mg/L de Paracetamol. Con los resultados anteriores se obtiene, la curva de calibración (figura11), cuyos datos se muestran en la tabla 6.

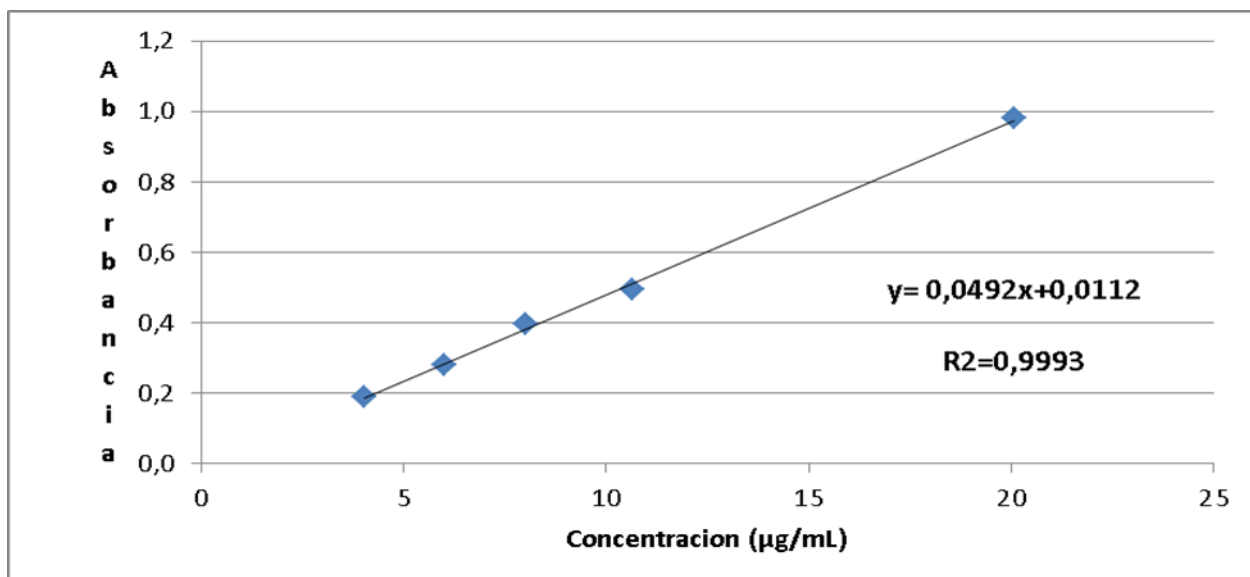


Figura 11. Curva de calibración buffer acetato pH:4,5.

Tabla 7. Datos obtenidos de las diluciones de la solución patrón en medio HCl pH:1,2

Solución	Dilución	Factor Dilución	Conc. ug/L	Absorbancia
1	2/100	50	4,012	0,192245
2	3/100	33,33	6,017	0,326525
3	4/100	25	8,024	0,345639
4	5/100	20	10,63	0,484315
5	10/100	10	20,06	0,990665

A partir de los resultados obtenidos, se puede determinar que el método utilizado es lineal en el rango de concentraciones utilizado, desde 0,192245 hasta 0,990665 mg/L de Paracetamol.

Con los resultados anteriores se obtiene, la curva de calibración (figura12), cuyos datos se muestran en la tabla 7.

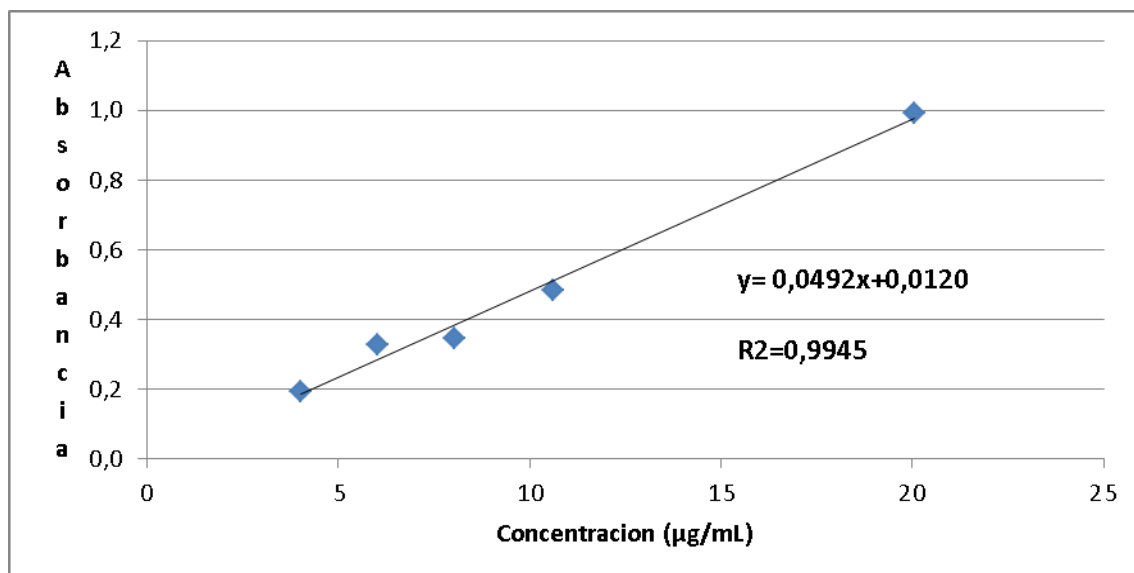


Figura 12. Curva de calibración medio HCl pH:1,2

Tabla 8. Datos de la curva de calibración en medio buffer fosfato pH: 6.8

Índices de regresión lineal	Pendiente "a"	0,05567(p<0,05)
	Ordenada al origen "b"	0,07726 (p<0,05)
Coefficiente de correlación lineal "r"	0,99751322(p<0,05)	

Así, la función de los mínimos cuadrados es: $y = 0,05567 x - 0,07726$ la cual permite calcular directamente la concentración de las muestras analizadas.

Tabla 9. Datos de la curva de calibración en medio buffer acetato pH: 4.5

Índice de regresión lineal	Pendiente "a"	0,04917(p<0,05)
	Ordenada al origen "b"	0,01121(p<0,05)
Coefficiente de correlación lineal "r"	0,9994(p<0,05)	

Así, la función de los mínimos cuadrados es: $y = 0,04917x - 0,01121$ la cual permite calcular directamente la concentración de las muestras analizadas.

Tabla 10. Datos de la curva de calibración en medio HCl pH: 1,2

Índice de regresión lineal	Pendiente "a"	0,04923(p<0,05)
	Ordenada al origen "b"	0,01204 (p<0,05)
Coefficiente de correlación lineal "r"	0,9945(p<0,05)	

Así, la función de los mínimos cuadrados es: $y = 0,04923 x - 0,01204$ la cual permite calcular directamente la concentración de las muestras analizadas.

4.2 Test de disolución

La prueba de disolución de comprimidos de Paracetamol 500 mg, utiliza 1000 mL de buffer fosfato pH 6,8. La temperatura a la cual se ensaya es de 37°C con una agitación constante de 50 rpm durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se toma la muestra y se la diluye 10 veces (se toma 1 mL y se lo lleva a volumen final en matraz de 10 mL). Se mide la absorbancia de la solución a 242 nm en espectrofotómetro UV-Visible.

Las especificaciones de la USP para el Paracetamol indican que $Q = 80\%$ a los 30 minutos comenzado el ensayo. Es así que para que se cumpla el criterio de aceptación de la E_1 , en donde se ensayan 6 comprimidos de cada marca analizada, el porcentaje de disolución debe ser $Q + 5 = 85\%$ sobre el valor declarado. De no ser así, se procede a realizar la E_2 en donde se ensayan 6 comprimidos más. Si tampoco se cumple el criterio de aceptación de la E_2 , se realiza el ensayo en 12 comprimidos más, pasando a la E_3 .

Las conclusiones obtenidas de los test de disolución se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultado de los test de disolución.

PRODUCTO	NIVEL DE DECISION	CONCLUSION
Referencia	E1	CUMPLE
Multifunte M1	E1	CUMPLE
Multifunte M2	E1	CUMPLE
Multifunte M3	E1	CUMPLE
Multifunte M4	E1	CUMPLE

4.3 Perfiles de disolución.

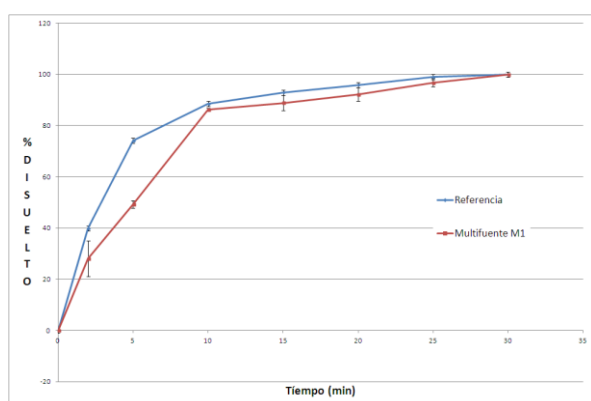
Este ensayo se realizó con la finalidad de evaluar la cinética de disolución tanto de la referencia como de los multifuentes, tomándose como muestra 3 comprimidos de cada uno de los productos analizados.

Se tomaron alícuotas de 4 mL en diferentes intervalos de tiempo, a los 2; 5; 10; 15; 20; 25 y 30 minutos de haber comenzado el ensayo, para su posterior análisis.

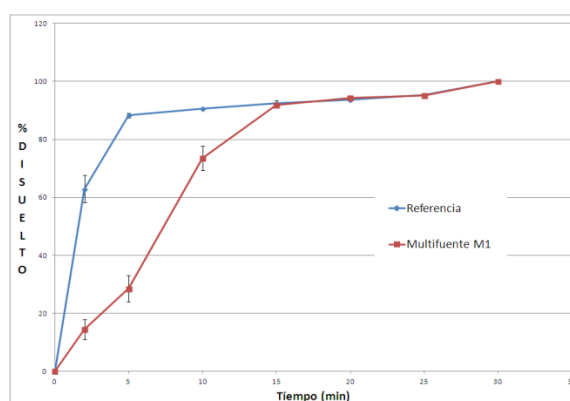
De esos 4 mL, se tomó 1 mL y se llevo a volumen final en matraz de 50 mL con el medio de disolución.

Finalmente se midieron las absorbancias a 242 nm de las diluciones en espectrofotómetro UV- Visible.

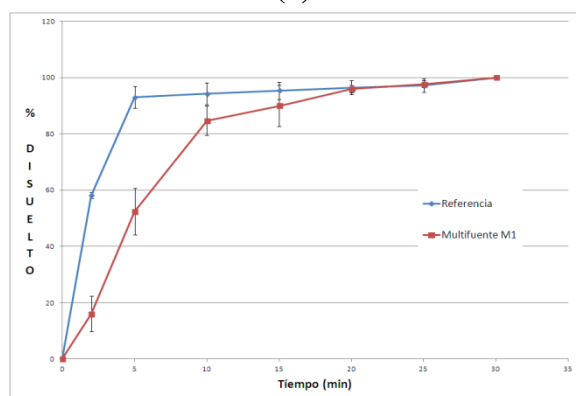
A partir de los valores obtenidos se calcula el % disuelto de Paracetamol correspondiente a cada intervalo de tiempo obteniéndose así el gráfico “% disuelto vs tiempo” (figuras 13, 14, 15 y 16) en donde se puede comparar el perfil de disolución de la referencia con respecto a los perfiles de disolución de los multifuentes.



(a)

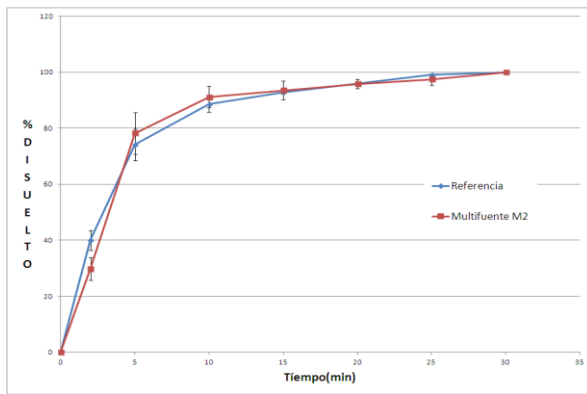


(b)

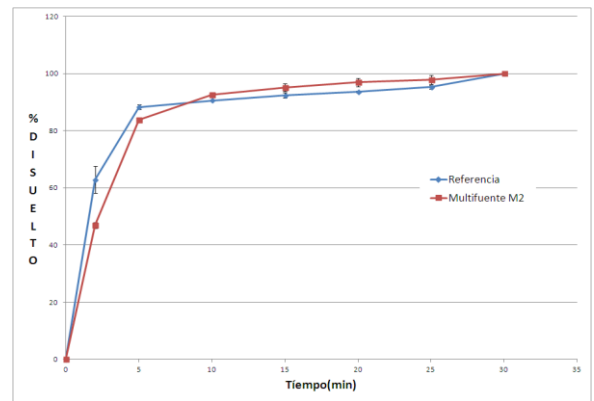


(c)

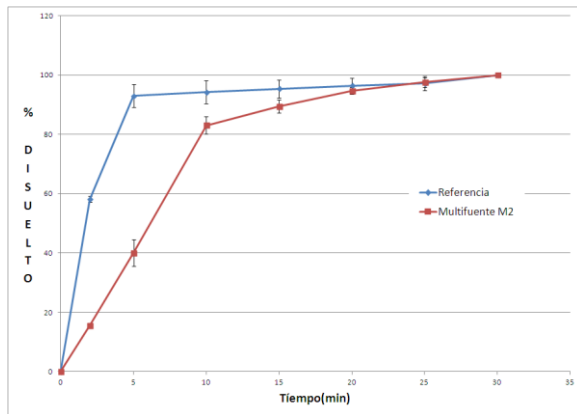
Figura 13. Perfiles de disolución (% disuelto vs tiempo) del Multifuente M1 respecto al Medicamento de Referencia. (a) Medio buffer fosfato; (b) Medio Acido Clorhidrico; (c) Medio buffer Acetato.



(a)

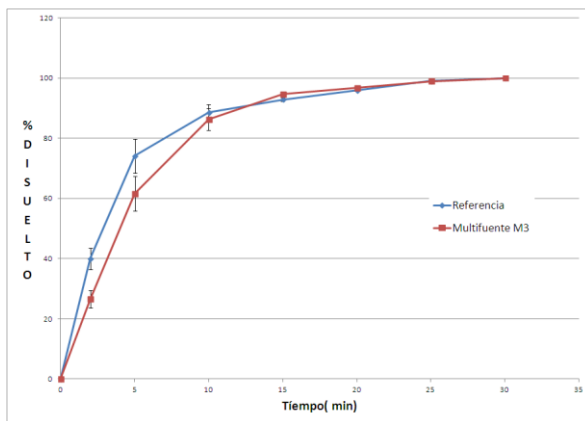


(b)

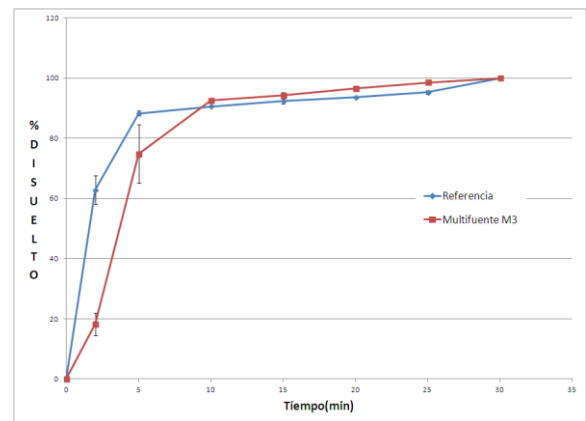


(c)

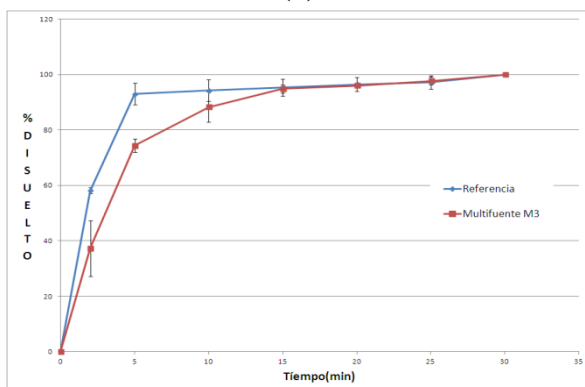
Figura 14. Perfiles de disolución (% disuelto vs tiempo) del Multifuente M2 respecto al Medicamento de Referencia. (a) Medio buffer fosfato; (b) Medio Acido Clorhidrico; (c) Medio buffer acetato.



(a)

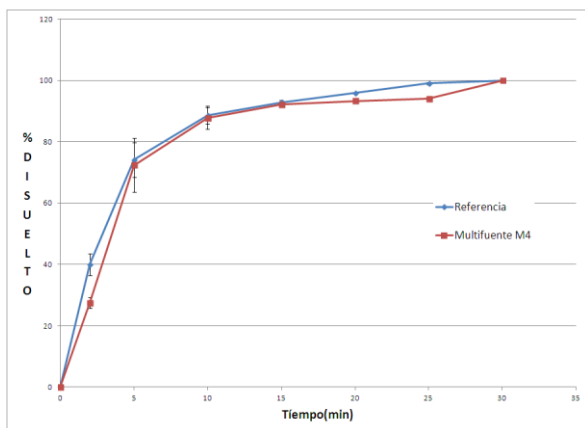


(b)

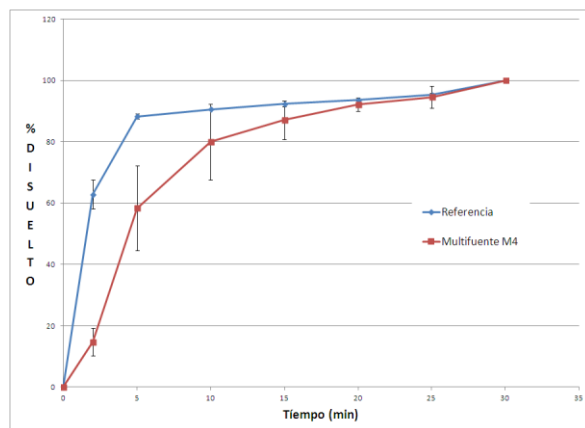


(c)

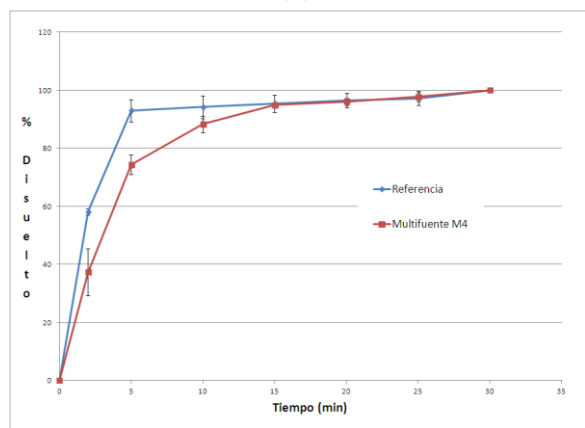
Figura 15. Perfiles de disolución (% disuelto vs tiempo) del Multifuente M3 respecto al Medicamento de Referencia. (a) Medio buffer fosfato; (b) Medio Acido Clorhidrico; (c) Medio buffer acetato.



(a)



(b)



(c)

Figura 16. Perfiles de disolución (% disuelto vs tiempo) del Multifuente M4 respecto al Medicamento de Referencia. (a) Medio buffer fosfato; (b) Medio Acido Clorhídrico; (c) Medio buffer acetato.

4.4 Factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2).

Según la Disposición 758/2009 de la ANMAT, los factores de diferencia y similitud son utilizados para poder determinar la equivalencia biofarmacéutica en medicamentos bioexentos y así, confirmar su intercambiabilidad.

El f_1 , calcula la diferencia porcentual (%) entre la curva de referencia y el multifuente en cada punto temporal, por lo tanto el valor no debe ser mayor a 15%, considerándose parámetros necesarios para f_1 entre 0 y 15%. El f_2 es la medida de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas, por lo tanto su valor no puede ser menor a 50%, tomando como parámetro el rango comprendido entre 50 y 100%.

Tabla 12. Resultados de los factores de diferencia y similitud.

Producto	Medio	F_1	Rango aceptado para F_1	F_2	Rango aceptado para F_2	Conclusión
Multifunte M1	pH=6,8	8	0 - 15	48	50 - 100	No cumple
	pH=4,5	15		32		No cumple
	pH=1,2	20		26		No cumple
Multifunte M2	pH=6,8	0,8		68		Cumple
	pH=4,5	18		29		No Cumple
	pH=1,2	2		59		Cumple
Multifunte M3	pH=6,8	4		57		Cumple
	pH=4,5	8		44		No cumple
	pH=1,2	8		37		No Cumple
Multifunte M4	pH=6,8	4		64		Cumple
	pH=4,5	7		48		No Cumple
	pH=1,2	15		33		No Cumple

Como se puede observar a partir de los datos de la tabla 12, los perfiles de disolución de ninguno de los medicamentos multifuentes estudiados tiene similitud con el de referencia, por lo que, no se demuestra equivalencia farmacéutica entre ellos y el medicamento de referencia.

5. CONCLUSIÓN

Las políticas de contención del gasto del sector salud y los sistemas de seguridad social han impulsado el uso de medicamentos genéricos, o mejor dicho, productos farmacéuticos multifuentes. Por las ventajas que representan principalmente en cuanto a costos se refieren, los medicamentos juegan un papel importante tanto en la salud de los pueblos, así como en la economía de los países (Giarcovich, 2003).

Actualmente se encuentran disponibles en nuestro país una gran variedad de medicamentos, los cuales son manufacturados y distribuidos por fabricantes nacionales, importadores y distribuidores. En todos los casos es necesario garantizar que todos los productos farmacéuticos, incluyendo los medicamentos innovadores y los multifuentes (genéricos o copias), cumplan con las mismas normas de calidad, eficacia y seguridad.

Por consiguiente, deben establecerse los marcos normativos para demostrar que los medicamentos multifuentes (genéricos) son terapéuticamente equivalentes e intercambiables con sus productos innovadores asociados, requiriendo para esto cumplir con las pruebas de bioequivalencia. Sin embargo, para esto se requieren estudios en voluntarios sanos, lo que involucra un problema de tipo ético y un alto costo financiero asociado (OMS, 2006).

En este marco de referencia se inician numerosas investigaciones con el ánimo de encontrar alternativas efectivas a los estudios *in vivo*; y en 1995 se establece la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reúna ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. Esta opción de realizar los estudios *in vitro* propone un camino más sencillo a la hora de efectuar los trámites de registros sanitarios, generando así una contribución en el campo regulatorio que garantice la seguridad, calidad y eficacia del medicamento a un costo menor (Lobenberg y Amidon, 2000).

El estudio realizado por Amidon y cols. (1995) sienta las bases de lo que hoy se conoce como el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), acogido y adaptado inicialmente por la FDA y difundido actualmente en todo el mundo (OMS, 2006). Una vez clasificado el fármaco, es posible establecer si los ensayos de disolución *in vitro* pueden ser sustitutos de las pruebas *in vivo*, y pueden conseguirse en este caso correlaciones entre parámetros relacionados con la respuesta farmacológica y aquellos inherentes al desempeño de la forma farmacéutica.

Inicialmente, sólo los fármacos clasificados Clase I del SCB fueron considerados bioexentos, pero a partir de 2009, y fundados en documentos previos publicados por la OMS (2006), ANMAT adoptó el criterio de bioexención también para los fármacos Clase III (ANMAT 2009). Para ser considerado bioequivalente un fármaco Clase III con el de referencia, los estudios *in vitro* deben realizarse en tres medios diferentes, ácido, neutro y alcalino (ANMAT, 2009).

Siendo el Paracetamol un fármaco de Clase III del SCB, si los ensayos *in vitro* determinan similitud de los perfiles de disolución en tres medios diferentes, se pueden considerar bioequivalentes con el innovador. En este trabajo se estudiaron los perfiles de disolución utilizando como medio de disolución buffer fosfato pH=6,8; buffer acetato pH=4,5; y medio ácido pH=1,2 (siguiendo la metodología de USP 32) de cuatro medicamentos multifuentes diferentes y se compararon con el medicamento de referencia. Se realizaron, además, los respectivos ensayos de disolución farmacopeicos.

En función de los resultados obtenidos en el estudio comparativo de los ensayos de disolución entre el producto de referencia de comprimidos de Paracetamol de 500 mg, los cuatro de los cuatro (M1, M2, M3 y M4) productos multifuente cumplieron las especificaciones de USP 27/NF 22, disolviéndose dentro de los 30 minutos no menos del 85% de la cantidad declarada en el rótulo.

Finalmente, podemos concluir, que ninguno de los medicamentos multifuentes estudiados son bioequivalentes con el de referencia, debido a que ninguno cumple con los parámetros de similitud y diferencia en los tres medios y por lo tanto, no son intercambiables.

6. BIBLIOGRAFIA

- ANMAT. 2009. Disposición n° 758/2009: Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/legislacion/medicamentos/Disposicion_ANMAT_758-2009.pdf.
- Cárcamo E C.1992. Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos. Secretaría General de los Estados Americanos. 1981, Washington, EE UU, p. 19-112.
- Farmacopea Argentina VIII ed. Vol. 1. 2003 Capítulo 320, p. 720-721.
- FDA. 2000. Guidance for Industry. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
- Gennaro A R. 2003. Remington Farmacia. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España. p. 1331-1332.
- Giarovich, S. ALIFAR. 2003. Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas. Estudio Diagnostico. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF).
- Lorenzo P., Moreno, A., Velázquez, Farmacología Básica y Clínica 18a edición. Editorial Panamericana, Madrid ,p.636-641.
- Moore, J. W. y H. H. Flanner 1996. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles, *Pharmaceutical Technology*, p. 64-74.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2006. Informe 40. Guía para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos.
- Roberts L J. Morrow J D. 2007. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman. McGraw-Hill Interamericana Ediciones, Editorial Panamericana, México, México 2001. pp. 697-726.

- Siewert, M. 1995. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. *Pharm. Ind.* 57, p. 362-369.
- Skoog, Holler, Nieman 2001. Principios de Análisis Instrumental. McGraw-Hill/Interamericana de España. p. 321-380.
- Storpirtis, S. 2009. Ética en la calidad de los medicamentos y su relación con parámetros de biodisponibilidad, seguridad y eficacia. ACTA BIOETHICA N° 2, CONyCIT, Chile.
- United States Pharmacopeial Convention. 2009. United States Pharmacopeia 32/National Formulary 27. Official Monographs, p. 118-120.
- World Health Organization. 2004. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Génova, España.