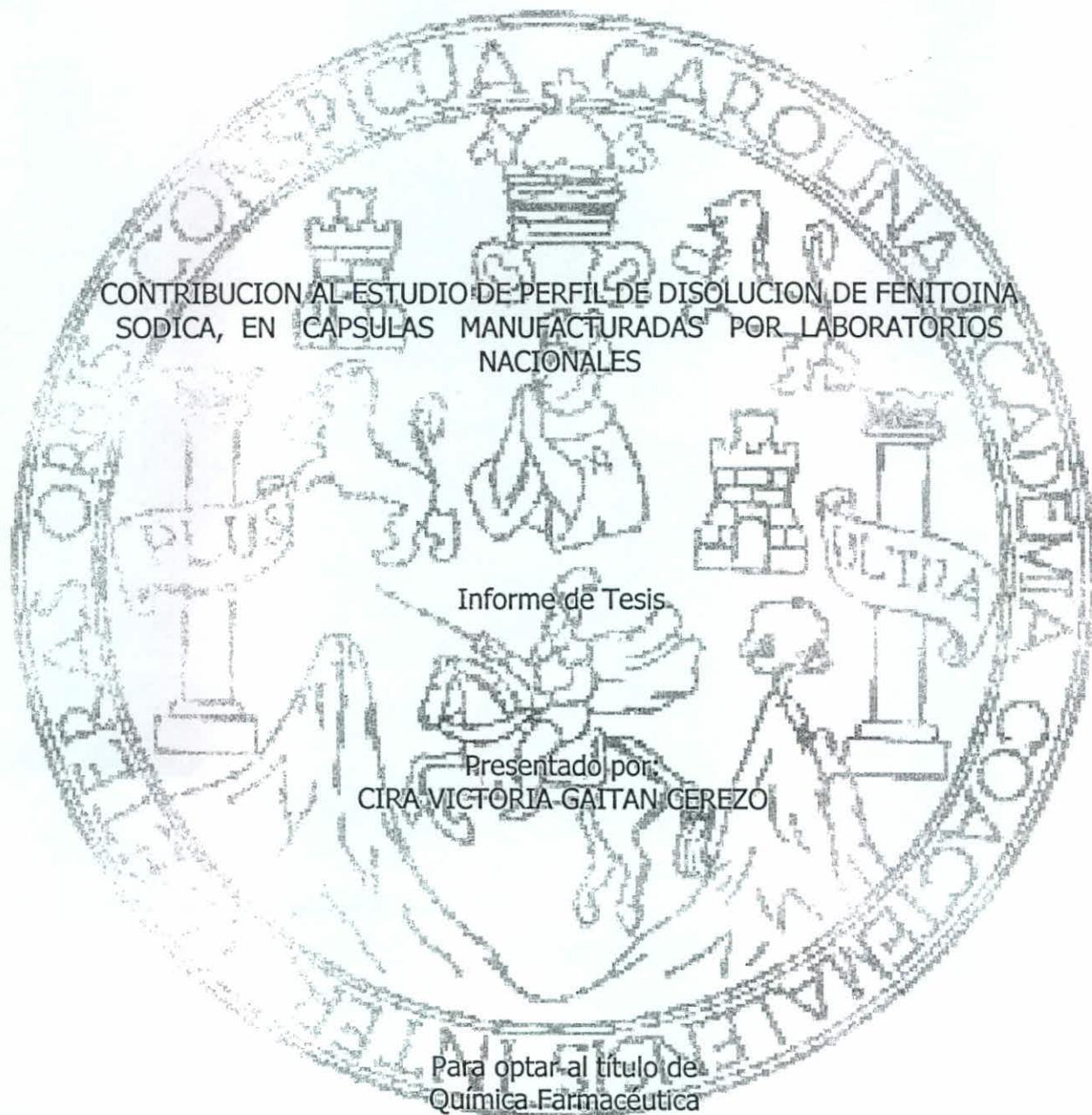


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Guatemala, Agosto de 2006

DL
06
T(2363)

MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

| | |
|--|------------|
| Oscar Cobar Pinto, Ph.D | Decano |
| Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona, M.A. | Secretaria |
| Licda. Lillian Raquel Irving Antillón | Vocal I |
| Licda. Liliana Vides de Urizar | Vocal II |
| Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez | Vocal III |
| Br. Angel Damián Reyes Valenzuela | Vocal IV |
| Br. Angel Jacobo Conde Pereira | Vocal V |

ACTO QUE DEDICO

A Dios y a la Virgen María, por sus múltiples bendiciones, cuidados, compañía y guía durante toda mi vida, y por permitirme culminar esta meta y llegar hasta este momento rodeado de seres queridos a quien dedico este logro.

A mis Padres (QEPD) , Raúl y Marcia Cira por darme la vida.

A mi Madre, con el más profundo amor y gratitud por sus sacrificios y deseos de superación, por apoyarme y aconsejarme, por guiarme por el buen camino y fortalecerme en los momentos difíciles.

A mis tíos, en especial a René Cerezo (QEPD) , por sus consejos y apoyo durante mi carrera.

A mis Hermanos, Alvaro, Heidy, Javier, Sylvia, Edda, Marcia y Gladys, por su apoyo incondicional y voto de confianza en mi persona de poder salir adelante, por su motivación, comparto con ustedes este triunfo con mucho cariño.

A mi esposo , Gerardo por su amor, comprensión y apoyo constante e incondicional, muchas gracias.

A mis sobrinos , esperando ser un buen ejemplo para ustedes , los quiero mucho.

A mi familia , cuñados y cuñadas , por su motivación y apoyo, gracias.

A mis amigos, por los buenos y malos momentos compartidos, por sus consejos, motivación y apoyo , que Dios los bendiga. Y a todos aquellos con los que me he cruzado en el camino y han dejado su huella en mi , muchas gracias.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por ser mi casa de estudios.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y catedráticos por la formación brindada a lo largo de toda mi carrera, muchas gracias.

A mi asesor, Lic. Estuardo Serrano por el tiempo y apoyo brindado para la realización del presente trabajo.

Al Laboratorio Industrias Bioquímicas S.A. por el apoyo brindado en la elaboración de este trabajo de Tesis.

A mi amigo Lic. Hugo Sandoval, por su apoyo, consejos y animarme en todo momento, muchas gracias.

A José Manuel Valenzuela por su colaboración y apoyo técnico en la realización de este trabajo, muchas gracias.

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. RESUMEN..... | 01 |
| 2. INTRODUCCION..... | 02 |
| 3. ANTECEDENTES..... | 04 |
| 4. JUSTIFICACION..... | 07 |
| 5. OBJETIVOS..... | 08 |
| 6. HIPOTESIS..... | 09 |
| 7. MATERIALES Y METODOS..... | 10 |
| 8. RESULTADOS..... | 14 |
| 9. DISCUSION DE RESULTADOS..... | 18 |
| 10. CONCLUSIONES..... | 19 |
| 11. RECOMENDACIONES..... | 20 |
| 12. REFERENCIAS..... | 21 |
| 13. ANEXOS..... | 23 |

1. RESUMEN

El objetivo del presente trabajo de investigación de tesis es evaluar el perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas de 100 mg entre el medicamento original y productos genéricos manufacturados por laboratorios nacionales y determinar si cumplen con las especificaciones de disolución según la Farmacopea Americana USP 27 y la FDA (Food and Drug Administration) para perfiles de disolución.

Se utilizaron tres medicamentos que se comercializan a nivel nacional y un medicamento original e innovador de laboratorio multinacional como referencia. De los cuales se muestrearon tres lotes diferentes, y se analizaron tres veces cada lote, utilizando 12 cápsulas por lote.

Se aplicó el procedimiento descrito por la USP XXVII, para analizar el principio activo, con su respectivo medio de disolución, condiciones y tiempos de toma de muestra.(23)

Los ensayos de disolución se realizaron bajo condiciones idénticas, usando los mismos tiempos de muestreo para ambos productos que el de referencia y el de la muestra, tal como es requerido para la evaluación de perfiles de disolución.

De los medicamentos analizados de los tres laboratorios nacionales, se concluye que en base al factor de similitud obtenido, solo un medicamento cumple con la curva del perfil de disolución al resultar similar con el de referencia.

De los lotes analizados de cada medicamento genérico nacional se concluye que cumplen con el porcentaje de disolución obtenido a los 30 minutos como a la hora del perfil de disolución, según especificaciones indicadas en la USP XXVII.

2. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se interesa permanentemente por elaborar medicamentos seguros y eficaces. Los medicamentos son sustancias simples o compuestas, naturales o sintéticas o asociación de ellas, destinadas a prevenir, tratar, aliviar o curar enfermedades o síntomas asociados a las mismas. Entre las formas farmacéuticas se encuentran los sólidos orales de los cuales cabe destacar que el 40 % de las especialidades farmacéuticas corresponden a sólidos en sus distintas formas de presentación (tabletas, píldoras, grageas, cápsulas).(4,6) En el mercado nacional se encuentran disponibles al consumidor estas formas sólidas orales en diversidad de principios activos entre los cuales se encuentra la fenitoína sódica, de acción anticonvulsivante respectivamente.

Es importante mencionar que un medicamento de marca hoy en día tiene un elevado costo para poder adquirirlo un buen porcentaje de la población guatemalteca, es por eso que laboratorios nacionales se preocupan por fabricar productos genéricos de calidad, seguros y eficaces. Para garantizar al paciente esta seguridad, eficacia y calidad es necesario aplicar en los métodos de análisis la prueba de disolución que determina el porcentaje (%) de sustancia activa disuelta en un determinado período de tiempo, la cual se indica en la monografía individual de cada producto. Para comprobar que los productos en estudio son medicamentos que garantizan ser eficaces, confiables y de calidad se aplica el análisis del perfil de disolución.

En la presente investigación se efectúa un estudio comparativo del perfil de disolución de productos genéricos nacionales en forma farmacéutica sólida, (cápsula de liberación rápida) de fenitoína sódica de 100 mg la cual es utilizada para el tratamiento de epilepsia, status epilepticus, crisis convulsivas en

neurocirugía ,coreoatetosis paroxístico (epilepsia refleja), descontrol episódico, arritmias inducidas por la digital, coadyuvante en el tratamiento de toxicidad producida por los antidepresivos tricíclicos, epidermólisis bullosa distrófica recesiva, neuralgia del trigémino ,miotónia congénita, distrofia muscular miotónica y neuromiotónia respectivamente, (24) .

Con el perfil de disolución de estos productos se quiere establecer una comparación del producto de referencia contra productos genéricos fabricados por laboratorios nacionales en busca de verificar la calidad y el rendimiento de los productos analizados y poder determinar si ambos productos de comparación mantienen en los tiempos preestablecidos los parámetros requeridos por la Farmacopea Americana USP XXVII, ya que esto permite comprobar que los genéricos en estudio de fenitoína só lica analizadas son seguras y confiables.

3. ANTECEDENTES

A las cápsulas de fenitoína sódica fabricados por laboratorios nacionales, al igual que a otras formas farmacéuticas sólidas se les determina el porcentaje de disolución como está indicado en el método de la Farmacopea Americana USP para cada producto.(23)

Entre la información disponible en cuanto a perfiles de disolución se tiene lo siguiente:

1. La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*. En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para: primero) evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; segundo) guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y tercero) asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.(4)

En el caso de cambios importantes o aprobación de productos nuevos es recomendable una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto de referencia y el producto a comparar.

Las solicitudes de fármacos nuevos (NDA) presentadas a la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) contienen datos de biodisponibilidad y datos de disolución *in vitro* que, junto con los datos de química, fabricación y controles (CMC), caracterizan la calidad y el rendimiento del producto medicinal. Por lo general se obtienen los datos de disolución *in vitro* de tandas que han sido utilizadas en estudios clínicos y/o de biodisponibilidad fundamentales y de otros

estudios humanos realizados durante el desarrollo del producto. Se requieren datos de bioequivalencia aceptables y datos comparables de disolución *in vitro* y CMC para la aprobación de las solicitudes abreviadas de fármacos

Las especificaciones *in vitro* para los productos genéricos deberán establecerse en base a un perfil de disolución. Para las solicitudes de fármacos nuevos, así como las solicitudes de fármacos genéricos, las especificaciones de disolución deberán basarse en tandas aceptables clínicas, de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.(4)

2. La prueba de disolución de control de calidad es la prueba descrita en la USP. La División de Bioequivalencia, Oficina de Fármacos Genéricos del Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER) de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), también recomienda tomar un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos o menos usando el método de la USP para los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno). (4) Para el perfil de disolución deberá realizarse un muestreo apropiado a los 15,30,45,60 y 120 minutos hasta que se disuelva el 90% del fármaco del producto

3. Para que dos productos farmacéuticos administrados oralmente sean bioequivalentes, el ingrediente activo del fármaco en estudio deberá mostrar la misma velocidad y la misma medida de absorción que el fármaco de referencia. Como guía para la bioequivalencia de formulaciones diferentes del mismo fármaco a la misma dosis la Food and Drug Administration (FDA) plantea para los estudios de liberación *in vitro* que al menos el 60% del fármaco este solubilizado en 30 minutos y por lo menos el 85% en una hora. (18)

4. La Revista Cubana Farmacéutica presentó un estudio, "Evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de Metildopa de producción nacional contra Aldomet®" teniendo como objetivo la comparación de los perfiles de disolución de 3 lotes de Metildopa de producción nacional utilizado en el tratamiento de hipertensión

arterial y su resultado fue que el producto de referencia y el producto nacional cumplen con los criterios establecidos para los estudios de equivalencia *in vitro* (comparación de las curvas de los perfiles de disolución) y con el criterio de ensayo de disolución(Método USP de cuantificación de la cantidad de principio activo).(18)

En cuanto a perfiles de disolución en fenitoína sódica específicamente, no se encontraron otras referencias bibliográficas.

4. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo se propone investigar el perfil de disolución de un producto genérico en forma farmacéutica sólida, cápsulas de fenitoína sódica manufacturados en laboratorios nacionales. La evaluación se realizará mediante una comparación de la liberación *in vitro* de un producto original en el mercado guatemalteco con los fabricados por laboratorios nacionales. Esto con el propósito de obtener similares resultados y buscar asegurar el rendimiento continuado de los productos analizados y poder determinar si ambos productos de comparación mantienen en los tiempos preestablecidos los parámetros requeridos por la USP, ya que esto permitirá comprobar que las muestras en estudio de fenitoína sódica analizadas son seguras y confiables.

Entre los beneficios que presenta el estudio del perfil de disolución de los productos investigados está la utilidad que representa como elemento para obtener la aprobación de los organismos encargados de la regulación y registro de especialidades farmacéuticas, beneficiar al paciente garantizándole la seguridad, calidad y eficacia de las formas farmacéuticas sólidas orales de la fenitoína sódica mediante el perfil de disolución de los mismos, y contribuir con la población de escasos recursos económicos al verificar que los productos genéricos en estudio, fabricados por la industria farmacéutica nacional sean de calidad, seguros y eficaces.

Se busca analizar determinada cantidad de muestras, mediante el método de disolución especificado por la USP (método oficial) y por espectrofotometría ultravioleta.

5. OBJETIVOS

4.1 General:

Realizar una evaluación comparativa del perfil de disolución en cápsulas de fenitoína sódica entre el medicamento de referencia y productos manufacturados por laboratorios nacionales, y determinar que cumplan con las especificaciones de disolución según la Farmacopea Americana USP 27.

4.2 Específicos:

- 4.2.1. Comparar la concordancia de los resultados obtenidos por el método para el perfil de disolución en cápsulas de fenitoína sódica de un producto nacional contra uno de referencia en el intervalo de tiempo especificado.

6. HIPÓTESIS

Al realizar el perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas manufacturadas en laboratorios nacionales, se obtienen resultados similares a los obtenidos con el producto líder de referencia.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Universo y Muestra

Muestras de tres lotes de cápsulas de fenitoína sódica respectivamente del medicamento líder y tres lotes de tres muestras de productos de cápsulas de fenitoína sódica respectivamente de fabricación nacional.

Método de análisis: Para el ensayo de disolución el método descrito en la USP 27 con cuantificación por Espectrofotometría Ultravioleta y disolución por Disolutor Erweka DT-12.

7.2. RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

- Autor: Br. Cira Victoria Gaitán Cerezo.
- Asesor: Lic. Estuardo Serrano Vives.

RECURSOS INSTITUCIONALES:

- Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Universidad del Valle de Guatemala.
- Biblioteca INCAP
- Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED).
- Laboratorio Físicoquímico de laboratorio privado nacional.

- Unidad de Informática y Biometría

7.3 Recursos Materiales

7.3.1. Equipo:

Balanza analítica Metler Ohaus Adventurer.
Balanza semi – analítica Sartorius BP 410S
Aparato de Disolución Erweka DT-12
Espectrofotómetro UV-Vis Spectronic Génesis 2.
Agitador por Ultrasonido Modelo D-250 Scientific.
Mechero

7.3.2. Materiales:

Preparados comerciales en presentación de cápsulas de fenitoína sódica 100 mg, respectivamente.

Papel Filtro Whatman No.1

Espátula.

Jeringa.

Papel Absorbente

7.3.3. Cristalería:

Balones aforados de 50, 100 y 1000 mL

Beaker de 100, 1000 mL

Pipetas volumétricas de 1,2 y 5 mL

Probeta de 1000 mL

Reactivos:

Agua destilada

Estándar secundario de fenitoína sódica

7.4. Procedimiento

Para la recolección de datos:

Se obtendrán las muestras de tres lotes de fenitoína sódica en cápsulas de 100 mg que hayan sido fabricadas en laboratorios nacionales.

7.4.2. Para el análisis de Muestras:

7.4.2.1. Método de disolución para fenitoína sódica.

Preparación del Medio de disolución:

Calentar agua destilada a 37 °C

Preparación de la muestra de fenitoína sódica:

Colocar una tableta en cada uno de los 12 vasos del aparato de disolución conteniendo el medio de disolución a 37 °C \pm 0.5°C .

Fenitoína Sódica: Tiempo de disolución 60 minutos. Velocidad 50 rpm en el Aparato 1 (canastas). Muestreo cada 15 minutos. 900 mL del medio. Filtrar con papel filtro Whatman No.1

Preparación del estándar:

Pesar 55 mg de fenitoína sódica base anhidra. Aforar a 50 mL con la solución de disolución, agitar 5 minutos con ultrasonido si es necesario. Transferir 5 mL en un balón de 50 mL y aforar con agua destilada. Antes de hacer la lectura en el espectrofotómetro , filtrar con papel filtro Whatman No.1

La cuantificación se realiza a una longitud de onda de 258 nm en el detector UV, obteniendo un promedio del porcentaje de disolución de 12 unidades posológicas cada 15 minutos. (23)

7.5. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Muestreo:

Se analizarán las muestras de fenitoína sódica de 100 mg de tres marcas que se comercializan a nivel nacional y tres lotes diferentes adquiriendo dichas muestras en farmacias comerciales elegidas por conveniencia. Se analizarán un total de 18 muestras por el método de disolución enunciado .

Diseño:

Comparar la diferencia en el % de fármaco disuelto por unidad de tiempo entre un producto de referencia y los productos bajo estudio, mediante el factor de similitud f_s definido por la siguiente ecuación :

$$f_s = 50 \times \text{LOG} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0.5} \times 100 \right\}$$

Donde n es el número de puntos de muestreo, R_t es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 15 minutos) para el producto de referencia y T_t es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio. (6)

Las variables son el porcentaje de disolución y los tiempos de muestreo establecidos cada 15 minutos.

Los resultados obtenidos indicarán la similitud de los perfiles de disolución de las muestras seleccionadas correspondientes a los tres lotes estudiados de cada laboratorio.

Adicionalmente a la determinación de la similitud de los perfiles de disolución se establecerá si se cumple el criterio establecido por la USP para la disolución: que no menos del 90% de fenitoína sódica debe disolverse en 30 minutos.(23)

8. RESULTADOS

Cuadros de resultados para el Perfil de Disolución de la Fenitoína Sódica de 100 mg

Factor de similitud de las curvas de Perfil de Disolución fs

| | | | |
|-----------------|---|---------|------------------|
| Marca Comercial | A | 20.90 % | No Cumple |
| Marca Comercial | B | 69.86 % | Cumple |
| Marca Comercial | C | 22.15 % | No Cumple |

Especificación para fs: Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de fs esté cercano a 100, aunque puede encontrarse en un intervalo entre 50 y 100. (7)

Porcentajes de Disolución obtenidos en el Perfil de Disolución

MARCA COMERCIAL A

| RESUMEN MUESTRA A: | | | | | |
|---------------------------------------|----|----------|----------|--------|--------------|
| Tiempo cada 15 minutos / % Disolución | | | | | |
| Ptos muestreo | T' | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Promedio X % |
| 1 | | 88.13106 | 93.11912 | 83.501 | 88.25025 |
| 2 | | 93.80195 | 95.31804 | 87.032 | 92.05051 |
| 3 | | 96.11983 | 96.4293 | 88.658 | 93.73573 |
| 4 | | 93.56645 | 96.97314 | 89.326 | 93.28862 |
| 5 | | 94.7289 | 95.26287 | 89.180 | 93.05714 |
| 6 | | 94.87840 | 95.30227 | 91.713 | 93.96447 |
| 7 | | 95.14385 | 96.39779 | 90.089 | 93.87671 |
| 8 | | 94.6799 | 95.99584 | 90.196 | 93.62401 |

MARCA COMERCIAL B

| RESUMEN MUESTRA B: | | | | |
|---------------------------------------|----------|---------|---------|--------------|
| Tiempo cada 15 minutos / % Disolución | | | | |
| Ptos muestreo T' | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Promedio X % |
| 1 | 29.8836 | 38.1345 | 62.4772 | 43.4984 |
| 2 | 58.2030 | 68.5406 | 82.5751 | 69.7729 |
| 3 | 75.6677 | 82.7957 | 96.9133 | 85.1255 |
| 4 | 87.5318 | 90.4809 | 97.7212 | 91.9113 |
| 5 | 94.0217 | 94.5865 | 97.6492 | 95.4191 |
| 6 | 97.3952 | 95.7626 | 98.0126 | 97.0568 |
| 7 | 99.9875 | 97.3772 | 97.9881 | 98.4509 |
| 8 | 101.0876 | 97.1183 | 98.5696 | 98.9252 |

MARCA COMERCIAL C

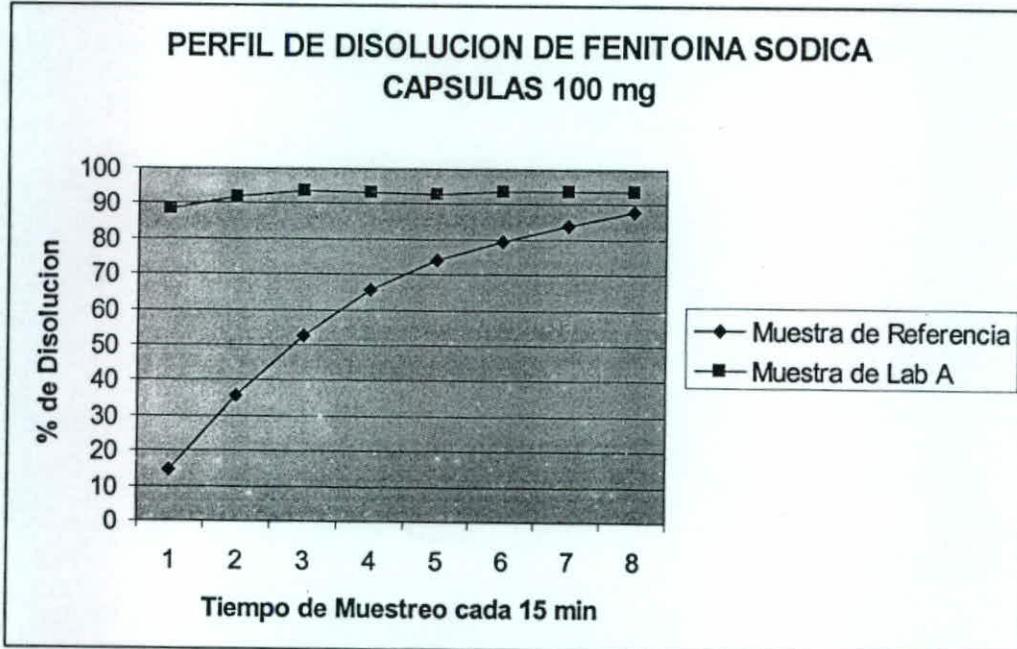
| RESUMEN TOTAL MUESTRA C: | | | | |
|---------------------------------------|---------|---------|---------|--------------|
| Tiempo cada 15 minutos / % Disolución | | | | |
| Ptos muestreo T' | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Promedio X % |
| 1 | 85.6491 | 75.2695 | 65.0317 | 75.3167 |
| 2 | 94.0834 | 96.9942 | 91.6031 | 94.2269 |
| 3 | 94.7562 | 97.7420 | 91.6230 | 94.7071 |
| 4 | 95.4973 | 94.9300 | 92.1458 | 94.1911 |
| 5 | 95.6972 | 94.0732 | 92.2496 | 94.0066 |
| 6 | 98.2531 | 94.0342 | 92.1146 | 94.8007 |
| 7 | 95.4582 | 94.5016 | 91.1808 | 93.7135 |
| 8 | 95.7687 | 94.3069 | 89.8472 | 93.3076 |

Los tres lotes de las tres marcas analizadas cumplen en su mayoría el porcentaje de disolución ya que mantienen los porcentajes planteados por la FDA para los estudios de liberación *in vitro* en donde al menos el 60 % del fármaco es solubilizado en 30 min y por lo menos el 85% en una hora. (18)

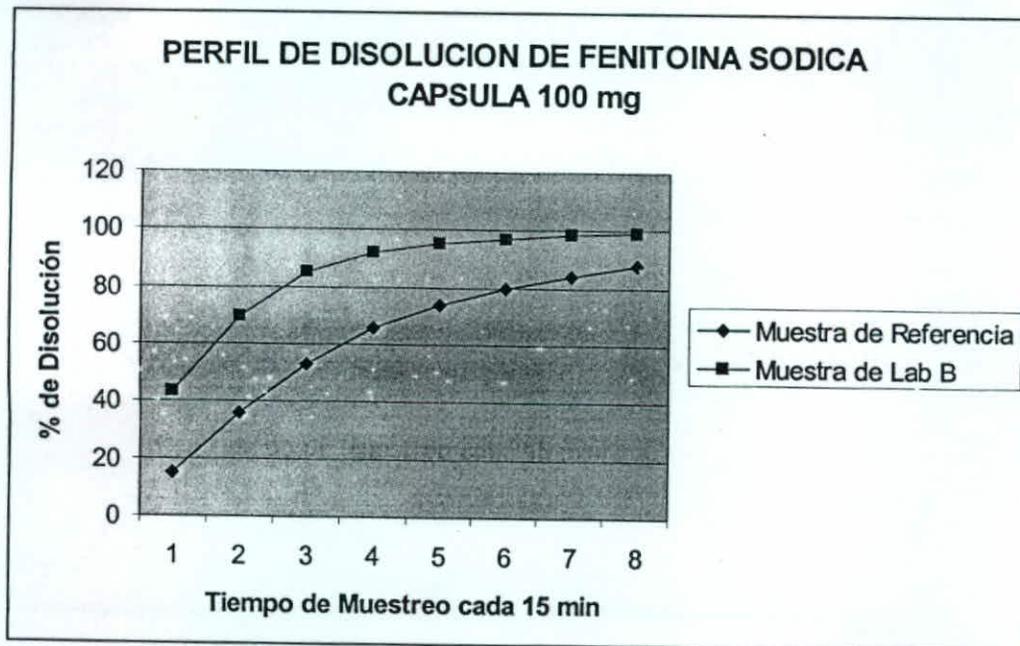
**DETERMINACION DE LOS PERFILES DE DISOLUCION (12 UNIDADES)
PARA EL PRODUCTO DE PRUEBA Y EL PRODUCTO DE REFERENCIA**

Curvas de comparación de los Perfiles de Disolución

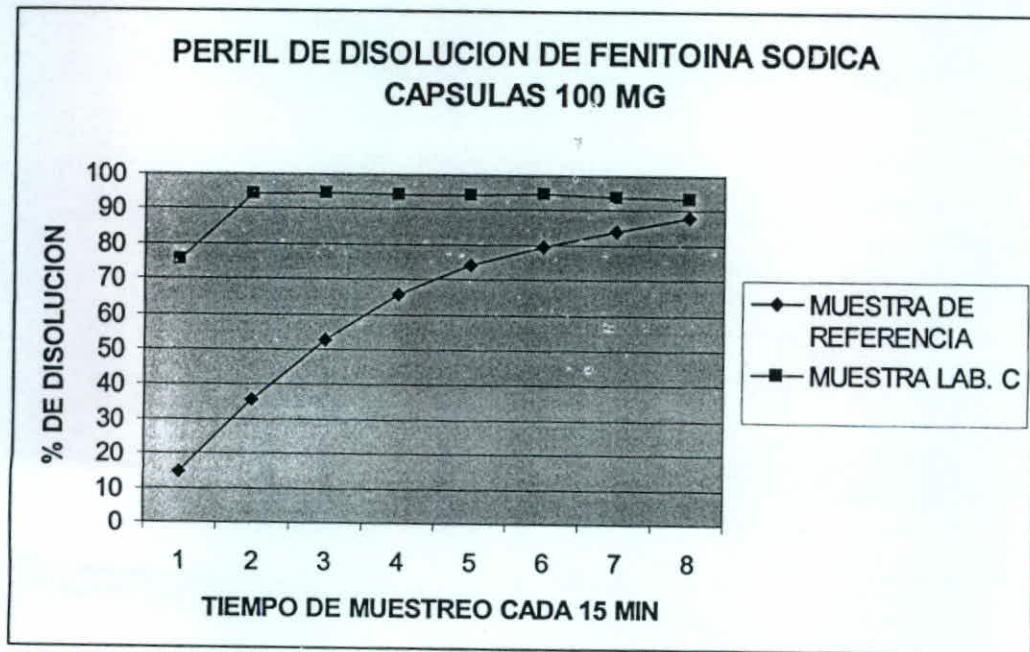
MARCA COMERCIAL A



MARCA COMERCIAL B



MARCA COMERCIAL C



9. DISCUSION DE RESULTADOS

En el perfil de Disolución de las tres marcas de producto analizadas se tomaron muestras a intervalos de 15 minutos (15 min – 120 min) , utilizando 12 unidades de cápsulas de cada uno de los tres Lotes como lo indica el método de la USP para los productos de prueba y de referencia observando que se disolvieron hasta el 90 % del fármaco del producto.

El factor de similitud (factor de ajuste) obtenido, mostró para la Marca B un valor de 69.86% , lo que significa que la curva con respecto a la de referencia pueden ser consideradas similares ya que el valor de fs se encuentra en un intervalo entre 50 y 100 . En cambio, las marcas A y C , mostraron un resultado de 20.9 % y 22.15% respectivamente lo que significa que sus curvas no son similares a la de referencia.

Tomando como guía para la bioequivalencia de formulaciones diferentes del mismo fármaco a la misma dosis, el criterio de la FDA, que para los estudios de liberación in vitro al menos el 60% del fármaco esté solubilizado en 30 minutos y por lo menos el 85 % en una hora , las tres marcas analizadas cumplen el porcentaje de disolución requerido.

Al comparar las curvas de perfil de Disolución se observa que la muestra de referencia presenta una disolución del fármaco prolongada como también la curva de la Marca B y de las muestras analizadas en las Marcas A y C muestran una liberación rápida o inmediata ya que a los 15 minutos estas ya muestran un porcentaje de disolución por arriba del 75 % , no así la Marca B y la de la referencia que presentan un porcentaje de disolución de 43% y 15% respectivamente a los primeros 15 minutos de disolución.

10. CONCLUSIONES

- 10.1** De las tres marcas analizadas a nivel nacional, una de las marcas si compara su perfil de disolución mediante su factor de similitud al producto de referencia, indicándonos que es un producto confiable, eficaz y que asegura su calidad.
- 10.2** No se puede asegurar que la marca analizada que presenta similitud en la curva de perfil de disolución con la de referencia sea bioequivalente a éste ya que la disolución del ingrediente activo del fármaco en estudio no mostró la misma velocidad y la misma medida de absorción que el fármaco de referencia.
- 10.3** Las tres muestras correspondientes a productos genéricos nacionales, cumplen con el criterio de ensayo de disolución del principio activo de fenitoína sódica durante el perfil de disolución.
- 10.4** Siendo el perfil de disolución la base para establecer las especificaciones *in vitro* para los productos genéricos y la utilidad que representa para obtener la aprobación de los organismos encargados de la regulación y registro de las especialidades farmacéuticas, es necesario que al implementarlo en otros productos de forma farmacéutica sólida, se considere el equipo a utilizar, los costos de reactivos y el tiempo de trabajo.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1** A los Laboratorios que manufacturan medicamentos genéricos bajo la forma farmacéutica sólida (cápsulas o tabletas) , implementar y realizar el análisis de perfil de disolución desde la etapa de desarrollo de fórmulas de productos nuevos y llevar controles de características fisicoquímicas durante todo el proceso de fabricación, para asegurar la calidad final del producto. Además los perfiles de disolución pueden ser utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones *in vitro* de los productos genéricos.
- 11.2** A las autoridades competentes: Vigilar por que los productos expendidos como tabletas y cápsulas comercializadas en Guatemala, cumplan las especificaciones de calidad correspondientes; así mismo, realizar evaluaciones constantes de los medicamentos para asegurar la calidad de los mismos en beneficio del consumidor.
- 11.3** A pesar de que el método modelo no dependiente constituye la mejor herramienta para la comparación de curvas de disolución o perfiles de disolución es importante mencionar que de manera general conlleva a la transformación de los datos experimentales, lo que puede conducir a la introducción de errores por lo que recomendamos a la comunidad farmacéutica continuar perfeccionándolo, así como desarrollar nuevos y mejores métodos que permitan un mayor desarrollo en ésta área.
- 11.4** La comparación de los perfiles de disolución permite evaluar la estabilidad del producto, optimizar la forma de dosificación, verificar calidad y rendimiento, por lo que se recomienda ampliar estos estudios a otras formas farmacéuticas sólidas orales: tabletas, grageas y polvos.

12. REFERENCIAS

1. Boix Montanes,A Sustitución y Selección de equivalentes terapéuticos.Farmacia Hospitalaria 1996;20(6) Pp. 351-358
2. British Pharmacopoeia ,1998,Pp.A189,A193,A327,A331
3. Carrion Recio,Dayami et.al. Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro Revista Cubana Farmacéutica 1999; 33(2):137-42
4. CDER(Centro de Evaluación e Investigación de Drogas),Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.FDA(Center for Drug Evaluation and Research) 2001 (Internet) HYPERLINK "<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>"
<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
5. Cox.D et.al. Guidelines for Dissolution Testing 1978, Pharmaceutical Technology Publications. Pp.163 .
6. FDA (Food and Drug Administration) CDER,Guía para la Industria. Formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata. Cambios de escala y posteriores a la aprobación: documentación química, de fabricación y controles, de pruebas de disolución in vitro y bioequivalencia in vivo.1995 (Internet)
<http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/spanish1.htm>
7. Garcia R; et al. Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados en la comparación de Perfiles de Disolución. Sintefarma 2002(Internet) http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8_1_02/sint_4102.htm
8. García,Z. 2000. Estudio comparativo de los rangos de disolución de tabletas a base de pseudoefedrina y loratadina de liberación controlada, distribuidos en Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

9. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9a.Ed. Editorial Panamericana. Buenos Aires Argentina.1996
10. Hanson, W. Handbook of Dissolution Testing. Oregon 1982
11. European Pharmacopoeia. 2001
- 12..Helman,J; Farmacotecnia Teórica y Practica, México 1984 Pp.355;1756
- 13.Index Merck,12 th. edition ,1993 Pp. 69 ;1054
- 14.King, R Dispensing of Medication 9th edition, Mack Publishing Co. USA 1984 Pg. 221-246
- 15.Litter, Manuel. Farmacología experimental y Clínica 7ª edición, El Ateneo Argentina. 1986 Pg. 392-403;319-323
- 16.Martindale, The extra Pharmacopoeia 31th. Ed. 1996. Pp. 304 ;1315
- 17.Ochoa A. 1998. Estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Productos inyectables de Diclofenaco sódico a doble ciego cruzado. Guatemala. Universidad del Valle de Guatemala.
- 18.Pereda,D;.2000.Evaluación comparativa de la liberación in vitro de Metildopa de producción nacional contra Aldomet™.Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (Internet)
http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol35_1_01/far020101.htm
- 19.Quant+ User's Guide. Spectronic Genesis 2 Ltd. USA. 1998.
- 20.Reference Manual. Erweka Modelo DT-12 Ltd. Alemania. 2000.
- 21.Remington, The Science and Practice of Pharmacy. 19 th edition 1995.Pp.605-612; 867-883
- 22.USP 25 NF 20.2002 Pp. 120-121;1371-1373
- 23.USP 27 NF 22.2004 Pp. 2513-2525
- 24.USP DI. Approved Drug Products and Legal Requeriments 17th. Ed. 1997. Pp. 271-280; 533-542.
- 25.Voigt,R. Tratado de Tecnología Farmacéutica 3ª edición. España 1992.

13. ANEXOS

PERFILES DE DISOLUCION:

El ensayo de disolución constituye una técnica relativamente rápida y económica para la evaluación de materias primas y formas farmacéuticas. Este ensayo ha adquirido gran importancia en los últimos años debido a la gran cantidad de aplicaciones prácticas que posee. En ciertos casos la aprobación de los fármacos por la FDA de acuerdo al ensayo de disolución *in vitro* es una condición suficiente para aceptar su comercialización. Los perfiles de disolución pueden ser además utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones *in vitro* de los productos genéricos. (7)

La comparación de los perfiles de disolución *in vitro* de cápsulas, tabletas y polvos le proporciona al tecnólogo la información para discernir entre las formulaciones durante el desarrollo del producto, evaluar su estabilidad y optimizar la forma de dosificación. La comparación de las curvas permite además evaluar el efecto producido en la disolución por los cambios en las variables del proceso de manufactura y puede ser empleada como un instrumento de aseguramiento de la calidad para medir la uniformidad de lote a lote. (7)

La absorción de un fármaco en forma sólida tras su administración oral depende de la naturaleza del principio activo, la disolución o solubilización bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal.(4)

Basado en estas consideraciones el ensayo de disolución *in vitro* para formas orales de liberación inmediata como tabletas y cápsulas, se usa para chequear la calidad lote a lote, como guía en el desarrollo de nuevas formulaciones; chequear la calidad y eficacia de las formulaciones después de cambios de formulación, en el proceso de manufactura, y en el sitio de

manufactura.

Como guía para la bioequivalencia de formulaciones diferentes del mismo fármaco a la misma dosis, la FDA plantea para los estudios de liberación *in vitro* que al menos el 60% del fármaco este solubilizado en 30 minutos y por lo menos el 85% en una hora. (18)

A fin de conseguir una interpretación objetiva y fiable del proceso de disolución ,el procedimiento más operativo es la parametrización de las curvas disolución//tiempo representativas del proceso. Existen multiplicidad de modelos matemáticos para la búsqueda de la ecuación de velocidad que mejor defina el proceso, entre ellos se encuentran los que poseen un fondo físico-químico (orden cero, uno y raíz cúbica) y los que carecen de esta premisa (función de Weibull) que además suministran informaciones suplementarias acerca de las propiedades fisicoquímicas del sistema que facilitan la optimización de la formulación. (18)

Pruebas de disolución:

Caso A: Disolución de Q=85% en 15 minutos en 900 mililitros (mL) de ácido clorhídrico (HCl) 0.1 N usando el aparato 1 de la Farmacopea Estadounidense (USP) <711> a 100 revoluciones por minuto (rpm) o el Aparato 2 a 50 rpm

Caso B: Perfil de disolución en puntos múltiples realizados en el medio de la disolución a los 15,30,45,60 y 120 minutos o hasta que se logre una asíntota para la formulación bajo ensayo y la formulación de referencia.

Caso C: Perfiles de disolución en puntos múltiples realizados en agua, HCl 0.1 N y medio tampón USP a un pH 4.5;6.5 y 7.5 (cinco perfiles distintos) para las formulaciones ensayadas y la formulación de referencia. Se deberá

realizar un muestreo apropiado a los 15,30,45,60 y 120 minutos hasta que o se disuelva el 90% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se puede usar un surfactante con la justificación apropiada. (6)

DISOLUCIÓN *IN VITRO*

Véase la Farmacopea estadounidense/Formulario nacional, sección <711> en vigencia para las especificaciones generales de disolución. Todos los perfiles deberán realizarse con 12 unidades posológicas individuales.

Se puede comparar los perfiles de disolución usando la siguiente ecuación que define un factor de similitud (f_s):

$$f_s = 50 \times \text{LOG} \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

Donde n es el número de puntos de muestreo, R_t es el valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para el producto de referencia en el tiempo t y T_t representan el valor de disolución, (porcentaje disuelto) en cada punto de muestreo para la formulación de prueba. Un valor f_s de entre 50 y 100 sugiere que los dos perfiles de disolución son similares. (6)

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas. (4)

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán

realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos).

- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.(4)

DISOLUCION

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente razonable entra en solución.

En 1897 el artículo de Noyes y Whitney , " *Velocidad de solución de sustancias sólidas en su propia solución*" sugería que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Desarrollaron la relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido. Su ecuación es todavía la fórmula básica que fundamenta la mayoría de los tratamientos matemáticos modernos del fenómeno de la disolución. (21)

A mediados de siglo, el énfasis comenzó a desplazarse hacia el examen de los efectos de la conducta de disolución de las drogas sobre la actividad de los preparados farmacéuticos. Luego se demostró la validez de la correlación *in vitro/in vivo* por medio de la demostración de una relación directa entre la biodisponibilidad de la anfetamina en comprimidos de liberación sostenida y su velocidad de disolución *in vitro*. Otros estudios confirmaron el efecto significativo de la conducta de disolución de las drogas sobre sus actividades farmacológicas.(21)

A fines de la década de 1960 las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para diversos preparados.

A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación *in vitro/in vivo*, la disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica. Es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la disponibilidad biológica de una droga así como de la uniformidad entre un lote y otro. La disolución se considera hoy en día una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos. (21)

FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION

La solubilidad acuosa de la droga es el principal factor que determina su velocidad de disolución. Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de las partículas, el estado de hidratación y la formación de complejos.

Se ha determinado que comprimidos y cápsulas genéricamente idénticas elaboradas por laboratorios farmacéuticos diferentes exhiben diferencias significativas de las velocidades de disolución de sus ingredientes activos. Diversos estudios demostraron que las malas formulaciones de comprimidos y cápsulas causan una marcada reducción de biodisponibilidad y una alteración de la respuesta clínica. Estos hallazgos fueron los factores desencadenantes que urgieron a las entidades reguladoras de drogas y a las autoridades redactoras de compendios a instituir la prueba de disolución como un requerimiento legal para la mayoría de los preparados sólidos. (21)

Cuando se habla sobre biodisponibilidad y bioequivalencia es importante definir los conceptos básicos que puedan afectar la biodisponibilidad de una droga y considerar cómo éstos pueden afectar la bioequivalencia y el resultado clínico de un tratamiento con medicamentos.

BIODISPONIBILIDAD es el término que indica tanto la medida de la velocidad de absorción de droga como de la cantidad total de droga (magnitud) que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada.

EQUIVALENCIA es un término más general y relativo que indica una comparación de una droga con otra o con un conjunto de estándares establecidos. La equivalencia puede ser definida de muchas formas:

Equivalencia química indica que dos o más formas farmacéuticas contienen las cantidades rotuladas de la droga.

Equivalencia clínica se presenta cuando dos o mas formas farmacéuticas de la misma droga producen efectos *in vivo* idénticos medidos por una respuesta farmacológica o por el control de un síntoma o de una enfermedad.

Equivalencia terapéutica implica que se espera el mismo resultado clínico de dos marcas de un producto farmacéutico.

Bioequivalencia indica que dos o mas formas farmacéuticas de una droga llegan a la circulación general a la misma velocidad relativa y en la misma extensión relativa; es decir, los perfiles del nivel en plasma de la droga obtenidos con el empleo de dos formas farmacéuticas son similares y, en cierto sentido superponibles.

Equivalencia farmacéutica se refiere a dos productos farmacéuticos con la misma forma farmacéutica y la misma potencia.

La FDA clasifica como equivalentes desde el punto de vista terapéutico a los productos que reúnen los siguientes criterios generales:

- 1- Están aprobados como seguros y efectivos.
- 2- Son equivalentes farmacéuticos porque 1) contienen cantidades idénticas del mismo ingrediente de droga activa en la misma forma farmacéutica y ruta de administración y 2) reúnen los estándares

convencionales u otros aplicables de potencia, calidad, pureza e identidad.

- 3- Son bioequivalentes porque 1) no presentan un problema de bioequivalencia conocido o potencial y tienen un estándar *in vitro* aceptable o 2) si presentan este problema conocido o potencial, han mostrado tener un estándar de bioequivalencia apropiado.
- 4- Están correctamente rotulados.
- 5- Están fabricados de acuerdo con las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación.

La FDA considera que los productos clasificados como terapéuticamente equivalentes pueden ser sustituidos con la expectativa total de que el producto sustituido producirá el mismo efecto clínico y tendrá el mismo perfil de seguridad que el producto prescripto.

La FDA clasifica las drogas de acuerdo con la solubilidad y la permeabilidad gastrointestinal. En este sistema la bioequivalencia puede ser demostrada por ensayos de disolución *in vitro* en lugar de ensayos *in vivo* si la solubilidad de la droga y sus características de permeabilidad reúnen los criterios establecidos. (21)

Una vez que la calidad adecuada del producto se haya establecido por ensayos de biodisponibilidad, lotes posteriores con la misma formulación, equipo y proceso probablemente serían bioequivalentes a la partida original ensayada en seres humanos. Este es un concepto importante del control regulatorio de la calidad del producto e involucra las pruebas *in vitro* como el ensayo, la uniformidad de contenido, la dureza de la tableta y la disolución. Entre estos varios ensayos *in vitro*, el ensayo de disolución probablemente sea el más importante en términos de la biodisponibilidad.

Los ensayos de disolución están incorporados a la USP y se aplican tanto a productos farmacéuticos originales como genéricos.

Los ensayos de bioequivalencia representan una solución alternativa para ensayos de eficacia clínica y son la vía por la cual las drogas genéricas son aprobadas para comercializarse como también son la forma de mantener la calidad de todos los productos farmacéuticos cuando se producen cambios importantes en su formulación o proceso de fabricación.(21)

FENITOINA SODICA

1. METODO DE DISOLUCIÓN:

Estándar:

Estándar secundario de fenitoína sódica.

Equipo:

Espectrofotómetro UV-Vis. Spectronic Génesis 2

Agitador de ultrasonido Modelo 250D WWR Scientific.

Aparato de Disolución (Canastas) DT-12 marca Erweka

Medio: Agua: 900 mL

Aparato 1: 50 rpm

Tiempo: 30 min.

Preparación estándar:

Pesar aproximadamente 55 mg de fenitoína sódica estándar secundario, anotando el peso exacto, en un balón volumétrico de 50 mL. Disolver con metanol (cantidad suficiente únicamente para disolver) y aforar con agua. Diluir 5 mL de la solución anterior en un balón volumétrico de 50 mL y aforar con agua.

Procedimiento:

Colocar una cápsula en cada uno de seis recipientes del equipo conteniendo el medio precalentado a 37°C. Determinar la cantidad de fenitoína sódica disuelta en porciones filtradas de las soluciones bajo este ensayo, a una longitud de onda de absorbancia ultravioleta de 258 nm, en comparación con una solución estándar de concentración conocida del estándar secundario de fenitoína sódica disuelta en el mismo medio. Hacer un blanco con la cápsula vacía, y leer la absorbancia a la misma longitud de onda. Restar a la absorbancia de las muestras, la obtenida con la cápsula vacía. Calcular el % de disolución por medio de la siguiente fórmula:

$$\% = A_u/A_s * \text{mgEst}/50\text{mL} * \% \text{pur}/100 * 5\text{mL}/50\text{mL} * 900\text{mL}/1\text{cap} * 100/100\text{mg}$$

DISOLUCIÓN:

Criterio 1: No menos del 85% (Q) de fenitoína sódica es disuelta en 30 min.

Criterio 2: Promedio \geq 85% (Q), y ninguna $<$ al 70%. Según USP 25 pág.1373

ANEXO 2**CALCULOS PARA DETERMINAR FACTOR DE SIMILITUD , EJEMPLO:**

| REFERENCIA Ptos muestreo | 1 | 2 | R 3 | x |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 11.5792 | 17.0263 | 15.7776 | 14.7943 |
| 2 | 36.3112 | 31.3009 | 39.7586 | 35.7903 |
| 3 | 53.0585 | 49.2658 | 55.9885 | 52.7709 |
| 4 | 67.3478 | 62.0291 | 67.9742 | 65.7837 |
| 5 | 74.7843 | 71.6172 | 75.6071 | 74.0029 |
| 6 | 79.1196 | 78.1657 | 81.7003 | 79.6619 |
| 7 | 83.3812 | 82.0029 | 86.5184 | 83.9675 |
| 8 | 87.9249 | 84.3314 | 91.5967 | 87.9510 |

| RESUMEN MUESTRA B | | | | |
|-------------------|----------|---------|---------|---------|
| Ptos muestreo | 1 | 2 | T 3 | x |
| 1 | 29.8836 | 38.1345 | 62.4772 | 43.4984 |
| 2 | 58.2030 | 68.5406 | 82.5751 | 69.7729 |
| 3 | 75.6677 | 82.7957 | 96.9133 | 85.1255 |
| 4 | 87.5318 | 90.4809 | 97.7212 | 91.9113 |
| 5 | 94.0217 | 94.5865 | 97.6492 | 95.4191 |
| 6 | 97.3952 | 95.7626 | 98.0126 | 97.0568 |
| 7 | 99.9875 | 97.3772 | 97.9881 | 98.4509 |
| 8 | 101.0876 | 97.1183 | 98.5696 | 98.9252 |

| Ref | Mx | (R - T) | (R-T) 2 |
|---------|---------|-----------|-----------|
| 14.7943 | 43.4984 | -28.7041 | 823.9256 |
| 35.7903 | 69.7729 | -33.9827 | 1154.8209 |
| 52.7709 | 85.1255 | -32.3546 | 1046.8200 |
| 65.7837 | 91.9113 | -26.1276 | 682.6515 |
| 74.0029 | 95.4191 | -21.4162 | 458.6557 |
| 79.6619 | 97.0568 | -17.3949 | 302.5828 |
| 83.9675 | 98.4509 | -14.4834 | 209.7700 |
| 87.9510 | 98.9252 | -10.9741 | 120.4317 |
| | | Sum(R-T)2 | 4799.6581 |

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

| | |
|---------|--------|
| | 24.958 |
| log *50 | 69.86 |

Br. Cira Victoria Gaitán Cerezo

Tesista

Lic. Estuardo Serrano Vives

Asesor

Licda. Lillian Irving Antillón, M.A.

Directora

ESCUELA QUIMICA FARMACEUTICA

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.

Decano