

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

**EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA ENTRE ACICLOVIR  
GENÉRICO Y EL INNOVADOR POR MEDIO DE  
COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

**SILVIA YANETH SAJQUIM MÉNDEZ**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 2007**

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

**EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA ENTRE ACICLOVIR  
GENÉRICO Y EL INNOVADOR POR MEDIO DE  
COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN**

**INFORME DE TESIS**

**Presentado por**

**SILVIA YANETH SAJQUIM MÉNDEZ**

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**Guatemala, Noviembre de 2007.**

## **JUNTA DIRECTIVA**

Óscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urízar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Mariesmeralda Arriaga Monterroso	Vocal IV
Br. José Juan Vega Pérez	Vocal V

## **DEDICATORIA**

**A Dios y la Virgen María:** Por brindarme salud y vida para lograr este éxito.

**A mis Padres:** Augusto Sajquim (+) y Romelia Méndez, con cariño y agradecimiento especial por demostrarme su amor brindándome su apoyo incondicional.

**A mis hermanos:** Gilda, Brenda, Otto y Walter, por el cariño que felizmente nos ha unido.

**A mi esposo:** José Francisco, por su amor y comprensión.

**A mis amados hijitos:** María Gabrielita y Dieguito Javier, con amor.

**A mi suegra:** Olga Estela, agradecimiento especial por el apoyo que me ha brindado.

**A mi cuñada y sobrinitos:** Gaby, Angel André y Pablo Augusto, con mucho cariño.

**A mis Tíos y Primos:** Cariñosamente.

**A mis amigos y compañeros:** Recordándolos con cariño, por los momentos compartidos, especialmente a Ana, Angela, Celeste, Ethel, Frida, Gaby, Karen, Silvia y Rafael.

**A mi patria:** Como contribución en el logro de un mejor país.

## **AGRADECIMIENTO**

**A mis maestros y claustro de la Facultad de Farmacia:** Por haber contribuido con mi formación profesional.

**A mi asesor y revisora:** por el apoyo recibido en la elaboración de esta investigación.

**A Industrias Bioquímicas:** Por el apoyo que me brindaron en el desarrollo de la parte experimental de esta investigación.

# ÍNDICE

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
3.1. Generalidades y Conceptos	4
3.1.1. Medicamento original, innovador o de patente	4
3.1.2. Denominación comercial o de marca	4
3.1.3. Medicamento de referencia	4
3.1.4. Denominación genérica	5
3.1.5. Medicamento genérico intercambiable	5
3.1.6. Denominación similar, no innovadora o copia	5
3.1.7. Biodisponibilidad	6
3.1.8. Equivalencia	6
3.1.9. Prueba de intercambiabilidad	6
3.1.10. Disolución	7
3.1.11. Pruebas de disolución	7
3.1.12. Perfiles de disolución	7
3.2. Criterios para determinar si un medicamento deberá ser sometido a Bioequivalencia	7
3.3. Sistema de clasificación biofarmacéutica	9
3.4. Como establecer las especificaciones de disolución	10
3.5. Enfoques para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos	11
3.6. Metodología de mapeo o superficie de respuesta	14
3.7. Correlaciones in vivo-in vitro	15
3.8. Comparación de perfiles de disolución	15
3.8.1. Enfoque independiente de modelo utilizando	

un factor de similitud	16
	Página
3.8.2. Procedimiento de región de certeza multivariada independiente del modelo	18
3.8.3. Enfoques dependientes de modelos	19
3.9. Validación del método analítico	20
3.9.1. Parámetros de validación del sistema	20
3.9.2. Parámetros de validación del método	20
3.10. Procedimiento de acuerdo a la Farmacopea Americana No. XXIX (USP/NF)	21
3.11. Aciclovir	21
3.11.1. Indicaciones	21
3.11.2. Farmacocinética	21
3.11.3. Farmacodinamia	23
3.11.4. Efectos Adversos	23
3.11.5. Interacciones	23
3.11.6. Clasificación Biofarmacéutica del Aciclovir	23
3.12. Estudios Previos	24
4. Justificación	25
5. Objetivos	26
6. Hipótesis	27
7. Materiales y Métodos	28
7.1. Universo de trabajo y muestra	28
7.2. Materiales	28
7.2.1. Recursos humanos	28
7.2.2. Recursos materiales	28
7.2.2.1. Reactivos	29
7.2.2.2. Cristalería	29
7.3. Métodos	29
7.3.1. Procedimiento de análisis	29

7.3.2. Diseño de la investigación	30
	<b>Página</b>
7.3.2.1. Tipo de investigación	30
7.3.2.2. Diseño metodológico	30
7.4. Método de análisis e interpretación de resultados	31
8. Resultados	33
9. Discusión de Resultados	36
10. Conclusiones	38
11. Recomendaciones	39
12. Referencias	40
13. Anexos	43

## 1. RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue evaluar el perfil de disolución de Aciclovir tabletas 200 mg, elaborado por tres diferentes casas farmacéuticas nacionales en comparación con el medicamento innovador y determinar si estas cumplen con la disolución de acuerdo a especificaciones de Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, (USP XXIX), y las normas establecidas por FDA (Food & Drug Administration).

Para el desarrollo de la parte experimental se emplearon tres medicamentos con el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica comercializados a nivel nacional y un medicamento original o innovador de laboratorio multinacional como referencia. De los medicamentos nacionales se analizaron tres diferentes marcas, en una de ellas se analizaron tres lotes diferentes no consecutivos (36 tabletas para cada lote), y en las otras dos marcas se evaluó un lote (36 tabletas de cada marca).

Los ensayos de disolución para las marcas estudiadas se realizaron estrictamente bajo las mismas condiciones y con los mismos tiempos de muestreo que el medicamento innovador, tal como se requiere para la evaluación de perfiles de disolución.

De los tres medicamentos estudiados se concluye que dos de los tres son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo a la comparación del factor de similitud  $f_2$ ; y que los tres cumplen con el porcentaje de disolución obtenido para los 45 minutos en base a especificaciones de Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica XXIX, (USP).

## 2. INTRODUCCION

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral, depende de la liberación del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas y su permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza de los factores mencionados, se creó la necesidad de realizar pruebas de Bioequivalencia, las cuales han tenido como objetivo medir la efectividad del principio activo del medicamento comparado con una muestra del producto original.

Las pruebas de equivalencia terapéutica entre dos medicamentos son las pruebas que deben aprobar los medicamentos genéricos intercambiables para demostrar que se comportarán dentro del organismo de la misma manera que el innovador, para lo cual se basa en los estudios de perfiles de disolución.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados en la literatura, han demostrado que una prueba comparativa de perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también un biodisponibilidad comparable.

Para comparar los perfiles de disolución se utilizó el factor de similitud ( $f_2$ ), que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una

transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba.

El medicamento al cual se le evaluó la equivalencia terapéutica fue Aciclovir genérico en tabletas 200 mg, el cual fue manufacturado por tres diferentes industrias Guatemaltecas, con el propósito de analizar si estos son equivalentes terapéuticos del medicamento innovador.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1. GENERALIDADES Y CONCEPTOS**

##### **3.1.1. MEDICAMENTO ORIGINAL, INNOVADOR O DE PATENTE.**

Medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrollo. Se denomina por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial. (1)

Es aquel medicamento que contiene un principio activo nuevo, al cual se le ha realizado una investigación completa de su desarrollo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. (2)

##### **3.1.2. DENOMINACIÓN COMERCIAL O DE MARCA:**

Nombre o marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo. El propósito principal de la marca comercial es darle al producto una designación única con la cual puede promocionarse. El uso de los nombres comerciales pretende asegurar la fidelidad a un producto, a su fabricante por parte de los médicos que lo prescriben y de los pacientes que lo reciben. Sin embargo, esta designación enmascara o dificulta la identificación del principio activo. El resultado es la existencia de múltiples medicamentos que contienen el mismo principio activo y que tienen nombres o marcas comerciales diferentes. (1)

##### **3.1.3. MEDICAMENTO DE REFERENCIA**

- Producto farmacéutico que se emplea como patrón en estudios de bioequivalencia, por lo general es el innovador. (1)

- Producto farmacéutico que tiene la patente a nivel mundial y fue registrado con base en la documentación de su eficacia, seguridad y calidad. (3)

#### **3.1.4. DENOMINACION GENÉRICA:**

- Nombre empleado para distinguir un principio activo que no está amparado por una marca de fábrica. Es usado comúnmente por diversos fabricantes y reconocido por la autoridad competente para denominar productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo. (2)
- Nombre que corresponde al adoptado por la legislación de un país y que usualmente coincide con la Denominación Común Internacional (DCI), propuesta por la OMS. Este nombre es el que se emplea en las diversas farmacopeas para identificar las respectivas monografías. (4)

#### **3.1.5. MEDICAMENTO GENÉRICO INTERCAMBIABLE O GI:**

Medicamento con el mismo fármaco o sustancia activa, vía de administración, concentración o potencia que el medicamento innovador que después de haber pasado pruebas de intercambiabilidad ha demostrado ser igual o equivalente al producto innovador. Se denomina por el nombre de la sustancia activa.

#### **3.1.6. DENOMINACIÓN SIMILAR, NO INNOVADOR O COPIA:**

Son medicamentos que no han pasado por ninguna prueba de intercambiabilidad, por lo que aun cuando tengan el mismo principio activo, forma farmacéutica, cantidad de fármaco, etc. la forma de preparación, o los aditivos que se usen en su elaboración pueden hacer variar su biodisponibilidad, o sea su comportamiento dentro del organismo, por lo que definitivamente los medicamentos “similares” no pueden considerarse intercambiables con el medicamento innovador. (1)

### 3.1.7. BIODISPONIBILIDAD:

Término que indica tanto la medida de la velocidad de absorción de droga como de la cantidad total de medicamento que llega a la circulación general a partir de un forma farmacéutica administrada. (4)

### 3.1.8. EQUIVALENCIA.

Relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad por lo cual, después de administrados en la misma dosis, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. La equivalencia puede ser definida de varias formas:

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

**Equivalencia Clínica:** se presenta cuando dos o más 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 y la misma potencia. (4)

### 3.1.9. PRUEBA DE INTERCAMBIABILIDAD:

Son pruebas que deben aprobar los medicamentos genéricos intercambiables para demostrar que se comportarán dentro del organismo de la misma manera que el innovador. Para demostrar este comportamiento los medicamentos deberán cumplir con diferentes tipos de pruebas, dependiendo de la naturaleza del medicamento, y podrán ser:

- Perfil de Disolución
- Bioequivalencia o Biodisponibilidad. (1)

### **3.1.10. DISOLUCIÓN:**

Fragmentación de una forma farmacéutica o una sustancia en moléculas o iones dispersos homogéneamente en un líquido, generalmente agua, una solución acuosa. (2)

### **3.1.11. PRUEBA DE DISOLUCIÓN**

Determinación de carácter farmacopéico de la velocidad de disolución de un medicamento empleando ciertos aparatos (de cesta o canasta, de paleta, etc.) y determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación, naturaleza del disolvente, etc. La prueba requiere generalmente una sola medición y sus resultados se expresan en unidades de tiempo requerido para una fracción específica del medicamento presente se disuelva. (2)

### **3.1.12. PERFIL DE DISOLUCIÓN**

Curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente al tiempo contra la cantidad o concentración del medicamento disuelto. Existen diversas maneras de caracterizar este proceso, incluyendo la determinación de la cinética de los procesos involucrados en la disolución del medicamento presente. (2, 4, 14, 24.)

## **3.2. CRITERIOS PARA DETERMINAR SI UN MEDICAMENTO DEBERÁ SER SOMETIDO A BIOEQUIVALENCIA.**

### **Criterio 1: Forma Farmacéutica**

- i.** Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.
- ii.** Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada.
- iii.** Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistemática (rectales, vaginales, transdérmicas).
- iv.** Formas farmacéuticas con combinación de activos.

**Criterio 2: Margen Terapéutico Estrecho**

- i. Deben ser considerados todos aquellos medicamentos en los que la relación entre concentración terapéutica y su concentración tóxica sea muy cercana, así como todos aquellos medicamentos que presenten efectos tóxicos a sus concentraciones terapéuticas.

**Criterio 3: Grupo Terapéutico**

- i. Todos aquellos medicamentos en los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizadas para el tratamiento de padecimientos graves:
  1. Antibióticos
  2. Hormonales
  3. Antineoplásicos
  4. Cardiotónicos
  5. Antiepilépticos
  6. Inmunosupresores
  7. Virostáticos
  8. Hipoglucemiantes

**Criterio 4: Farmacocinético**

- i. Medicamentos con Farmacocinética no lineal
- ii. Medicamentos con baja absorción conocida
- iii. Medicamentos que presenten un alto metabolismo de primer paso (mayor de 70%)
- iv. Medicamentos con vías metabólicas combinadas
- v. Medicamentos sin información sobre su Farmacocinética

**Criterio 5: Físicoquímico**

- i. Fármacos con baja solubilidad
- ii. Fármacos con polimorfismo
- iii. Fármacos altamente inestables (15)

### 3.3. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE BIOFARMACÉUTICA

En base a la solubilidad y permeabilidad gastrointestinal de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS), desarrollado por la FDA.

**Caso 1:** Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

**Caso 2:** Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

**Caso 3:** Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

**Caso 4:** Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0.1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico. (6, 25)

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples. (6, 25)

En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una correlación in vivo-in vitro (IVIVC). Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta

categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4 (es decir, baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco. (6, 25)

### 3.4. CÓMO ESTABLECER LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN

Se establecen las especificaciones de disolución *in vitro* para asegurar la constancia de tanda en tanda y para indicar posibles problemas con la biodisponibilidad *in vivo*. Para las solicitudes de fármacos nuevos (NDA), las especificaciones de disolución deberán basarse en tandas clínicas, de biodisponibilidad fundamental y/o bioequivalencia aceptables. Las especificaciones de disolución de las NDA deberán basarse en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollar el fármaco y el rendimiento *in vitro* de tandas de prueba apropiadas. En el caso de un producto medicinal genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia que figura en la lista (RLD). Se confirman las especificaciones probando el rendimiento de disolución del producto medicinal genérico de un estudio de bioequivalencia aceptable. Si la disolución del producto genérico es sustancialmente distinta en comparación con la del fármaco de referencia que figura en la lista y los datos *in vivo* siguen siendo aceptables, se puede establecer una especificación de disolución distinta para el producto genérico. Una vez que se establece una especificación de disolución, el producto medicinal deberá cumplir con esa especificación a lo largo de su vida de estante. (6)

La guía Q1A de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (*Pruebas de estabilidad de sustancias medicinales y productos medicinales nuevos*) ha recomendado que para una NDA se coloquen tres tandas (dos pilotos y una de menor escala) en pruebas de estabilidad. Estas tandas también pueden utilizarse para

establecer especificaciones de disolución cuando existe una relación oportuna de bioequivalencia entre estas tandas y tanto la tanda de ensayo clínico fundamental como el producto medicinal propuesto para el mercado. (6)

La guía describe tres categorías de especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata.

- **Especificaciones de punto único:** Como prueba de control de calidad rutinaria. (Para productos medicinales altamente solubles y de rápida disolución.)
- **Especificaciones de dos puntos:**
  - A. Para caracterizar la calidad del producto medicinal.
  - B. Como prueba de control de calidad rutinaria para ciertos tipos de productos medicinales (por ejemplo, un producto medicinal de disolución lenta o poco soluble en agua.)
  - C. **Comparación de perfiles de disolución**
    1. Para aceptar la igualdad de productos bajo cambios relacionados con SUPAC.
    2. Para eximir de los requisitos de bioequivalencia para las concentraciones menores de una forma de dosificación.
    3. Para apoyar exenciones para otros requisitos de bioequivalencia.

En el futuro, un enfoque de dos puntos en el tiempo puede ser útil, tanto para caracterizar un producto medicinal como para servir de especificación de control de calidad. (6)

### **3.5. ENFOQUES PARA ESTABLECER LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN PARA PRODUCTOS GENÉRICOS**

Los enfoques para establecer las especificaciones de disolución para los productos genéricos corresponden a tres categorías, según si existe o no una prueba de compendio oficial para el producto medicinal y la naturaleza de la prueba de disolución empleada para el fármaco de referencia que figura en la lista. Todos los productos medicinales nuevos aprobados deberán cumplir con los requisitos actuales de las pruebas de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP), de existir, las tres categorías son:

**3.5.1.** Prueba de disolución del producto medicinal de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamericana (USP). En este caso, la prueba de disolución de control de calidad es la prueba descrita en la USP. La División de Bioequivalencia, Oficina de Fármacos Genéricos, 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). La División de Bioequivalencia también podrá recomendar la presentación de datos de disolución adicionales cuando se justifique científicamente. Los ejemplos de esto incluyen (1) casos en los cuales la USP no especifica una prueba de disolución para todas las sustancias medicinales activas de un producto combinado y (2) casos en los cuales la USP especifica el uso de un aparato de desintegración.

**3.5.2.** Prueba de disolución del producto medicinal de USP no disponible; prueba de disolución para el producto medicinal de NDA de referencia que figura en la lista disponible al público. En este caso, se recomienda un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos de los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno) utilizando el método aprobado para el producto de referencia que figura en la lista. La División de Bioequivalencia también podrá solicitar la presentación de datos de pruebas de disolución

adicionales como condición de aprobación cuando se justifique científicamente.

**3.5.3.** Prueba de disolución del producto medicinal de USP no disponible; prueba de disolución para el producto medicinal de NDA de referencia que figura en la lista no disponible al público. En este caso, se recomiendan pruebas de disolución comparativas utilizando productos de prueba y referencia bajo una variedad de condiciones de prueba. Las condiciones de prueba pueden incluir diversos medios de disolución (pH 1 a 6,8), la adición de un surfactante y el uso de los aparatos 1 y 2 con agitación variada. En todos los casos, se deberá generar los perfiles según lo recomendado anteriormente. Las especificaciones de disolución se establecen en base a los datos de bioequivalencia y otros datos disponibles.

#### **3.5.4. Casos especiales**

**A.** Prueba de disolución de dos puntos: Para productos medicinales poco solubles en agua se recomiendan pruebas de disolución en más de un punto temporal para el control de calidad rutinario para asegurar el rendimiento del producto *in vivo*. Como alternativa, se podrá utilizar un perfil de disolución para fines de control de calidad.

**B.** Pruebas de disolución de dos etapas: Para reflejar con mayor precisión las condiciones fisiológicas del sistema gastrointestinal, se puede emplear pruebas de disolución de dos etapas en fluido gástrico simulado (SGF) con y sin pepsina o fluido intestinal simulado (SIF) con y sin pancreatina para evaluar la calidad del producto de tanda en tanda siempre que se mantenga la bioequivalencia.

Ejemplos recientes que involucran cápsulas de gelatina blanda y dura muestran una disminución en el perfil de disolución a lo largo del tiempo

tanto en SGF como SIF sin enzimas. Esto ha sido atribuido a la formación de telilla. Cuando se llevó a cabo la disolución de cápsulas envejecidas o de liberación más lenta en presencia de una enzima (pepsina en SGF o pancreatina en SIF), se observó un aumento significativo en la disolución. En este entorno, pueden hacer falta medios múltiples de disolución para evaluar la calidad del producto adecuadamente. (6)

### 3.6. METODOLOGIA DE MAPEO O SUPERFICIE DE RESPUESTA

El mapeo se define como un proceso para determinar la relación entre variables de fabricación críticas (CMV) y una superficie de respuesta derivada de un perfil de disolución *in vitro* y un conjunto de datos de biodisponibilidad *in vivo*. Las CMV incluyen cambios en la formulación, el proceso, los equipos, los materiales y los métodos para el producto medicinal que pueden afectar la disolución *in vitro* significativamente. La meta es elaborar especificaciones de productos que asegurarán la bioequivalencia de tandas futuras preparadas dentro de los límites de las especificaciones de disolución aceptables. Hay varios diseños experimentales disponibles para estudiar la influencia de las CMV en el rendimiento del producto. Un enfoque para estudiar y evaluar el proceso de mapeo incluye:

- Preparar dos formulaciones de dosificación o más utilizando CMV para estudiar sus características de disolución *in vitro*;
- Probar los productos con las características de disolución más rápidas y más lentas junto con el patrón o la *forma de dosificación a comercializarse* en grupos pequeños (p.ej.,  $n \geq 12$ ) de sujetos humanos; y
- Determinar la biodisponibilidad de los productos y la relación *in vitro-in vivo*. Los productos con características extremas de disolución también se conocen como *tandas laterales*. (6)

### 3.7. CORRELACIONES IN VIVO- IN VITRO

Para productos de liberación inmediata altamente solubles en agua (clases 1 y 3 del BCS), tal vez no sea posible una IVIVC. Para productos poco solubles en agua, clase 2 del BCS, tal vez sea posible una IVIVC. El valor de la disolución como herramienta de control de calidad para predecir el rendimiento *in vivo* de un producto medicinal mejora significativamente si se establece una relación (correlación o asociación) *in vitro-in vivo*. La prueba *in vitro* sirve como herramienta para distinguir entre productos medicinales aceptables e inaceptables. Los productos aceptables son bioequivalentes, en términos del rendimiento *in vivo*, mientras que los productos inaceptables no lo son. Para lograr una correlación *in vitro-in vivo*, deberá haber por lo menos tres tandas disponibles que difieran en el rendimiento *in vivo* así como *in vitro*. Si las tandas muestran diferencias en el rendimiento *in vivo*, entonces se puede modificar las condiciones de prueba *in vitro* para corresponder a los datos *in vivo* para lograr una correlación *in vitro-in vivo*. Si no se encuentra ninguna diferencia entre el rendimiento *in vivo* de las tandas y si el rendimiento *in vitro* es distinto, tal vez sea posible modificar las condiciones de prueba para lograr el mismo rendimiento de disolución que las tandas estudiadas *in vivo*. Con mucha frecuencia, se encuentra que la prueba de disolución *in vitro* es más sensible y discriminatoria que la prueba *in vivo*. Desde el punto de vista de la seguridad cualitativa, se prefiere un método de disolución más discriminatorio, porque la prueba indicará posibles cambios en la calidad del producto antes de que sea afectado el rendimiento *in vivo*. (6, 10, 15)

### 3.8. COMPARACIONES DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Hasta hace poco, se han utilizado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación, como:

- a. Aumento en escala,
- b. Cambios en el sitio de fabricación,
- c. Cambios en componentes y composición, y
- d. Cambios en equipos y procesos.

Un *producto cambiado* también puede ser una concentración menor de un producto medicinal previamente aprobado. Ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después de los cambios.

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de:

- Similitud global de los perfiles y
- Similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra.

Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método independiente de modelo o dependiente de modelo. (6,25)

**3.8.1. Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud:** Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia ( $f_1$ ) y un factor de similitud ( $f_2$ ) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia ( $f_1$ ) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \{ [_{t=1}^n | R_t - T_t | ] / [_{t=1}^n R_t ] \} \cdot 100$$

donde  $n$  es el número de puntos temporales,  $R_t$  es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo  $t$ , y  $T_t$  es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo  $t$ .

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.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

A continuación hay un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

1. Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).
2. Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) usando las ecuaciones que figuran arriba.
3. Para que las curvas se consideren similares, los valores de  $f_1$  deberán estar cerca de 0, y los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de  $f_1$  de hasta 15 (0-15) y los valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).

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). La tanda de referencia utilizada deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio.

- 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%.

- Los valores de disolución medios de  $R_t$  pueden derivarse o de (1) la última tanda anterior al cambio (de referencia) o (2) las últimas dos tandas o más fabricadas consecutivamente antes del cambio. (6, 25)

### **3.8.2. Procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo**

En casos donde la variación dentro de la tanda es más del 15% de CV, conviene más un procedimiento independiente de modelo multivariado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

1. Determinar los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariada (MSD) en base a diferencias en disolución entre las tandas en relación a las tandas de referencia (aprobadas por patrón).

2. Calcular la MSD entre las disoluciones de prueba y referencia medias.

3. Calcular el intervalo de certeza del 90% de la verdadera MSD entre las tandas de prueba y referencia.
4. Comparar el límite superior del intervalo de certeza con el límite de similitud. Se considera que la tanda de prueba es similar a la tanda de referencia si el límite superior del intervalo de certeza es igual a o menor al límite de similitud.

**3.8.3.Enfoques dependientes de modelos:** Se han descrito varios modelos matemáticos en la literatura para corresponder a los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes procedimientos para permitir la aplicación de estos modelos a la comparación de los perfiles de disolución:

1. Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de las tandas patrones anteriores al cambio y aprobadas. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros.
2. Usando los datos para el perfil generado para cada unidad, aparear los datos con el modelo más apropiado.
3. Se fija una región de similitud basada en la variación de parámetros del modelo apareado con las unidades de prueba (p.ej., cápsulas o comprimidos) de las tandas aprobadas patrones.
4. Calcular la MSD en los parámetros del modelo entre las tandas de prueba y referencia.
5. Calcular la región de certeza del 90% de la verdadera diferencia entre las dos tandas.
6. Comparar los límites de la región de certeza con la región de similitud. Si la región de certeza está dentro de los límites de la región de similitud, se

considera que la tanda de prueba tiene un perfil de disolución similar a la tanda de referencia. (5 y 6)

### 3.9. VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO

La validación del método analítico se justifica en virtud de que al realizar las pruebas de perfil de disolución se cuantifican concentraciones menores que el valor de  $Q$ , además de que hay que evaluar que no haya interferencias debidas a los aditivos

- La validación del método para perfil de disolución comienza a partir de la filtración.
- La validación del método analítico se realiza con el medicamento, ya sea la técnica de porcentaje de recuperación o la técnica de estándar adicionado.
- La validación del método analítico se realiza con una muestra pulverizada homogénea y representativa del producto. Esta misma muestra se utiliza durante toda la validación del método. (18)

#### 3.9.1. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA

**Linealidad.** El error relativo debido a la regresión ( $S_{y/xy}$ ) se relaciona con la curva de calibración del estándar.

**Precisión.** Calcular para cada punto de la linealidad del sistema el factor de respuesta. F. (18)

#### 3.9.2. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO

**Reproducibilidad.** En caso de asignar un mismo analista y un mismo equipo, será suficiente evaluar únicamente la variabilidad de día a día.

**Estabilidad de la muestra.** Se refiere a la estabilidad de la solución preparada para su análisis.

Leer la solución de referencia al menos por triplicado al inicio y al final de cada corrida analítica, el coeficiente de variación de todos los datos no es mayor que el 2 por ciento. La muestra conserva sus características durante el tiempo del análisis. (17)

### **3.10 PROCEDIMIENTO DE ACUERDO A LA FARMACOPEA AMERICANA No. XXIX (USP 29/NF 24)**

Los requerimientos de disolución especificados en la monografía individual del Aciclovir tabletas, indican que la prueba de disolución debe realizarse con 900 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N como medio de disolución, en un Aparato II a 50 rpm durante 45 min. Filtrar una porción de la solución bajo prueba y diluir con solución de ácido clorhídrico 0.1 N a una concentración de 15 mcg/mL y comparar con una preparación de referencia a la misma concentración en el mismo medio, a una longitud de onda de máxima absorbancia de 254 nm. Dentro del procedimiento calcular el porcentaje de  $C_8H_{11}N_5O_3$  (fórmula Aciclovir).

La tolerancia de la prueba indica que no menos de 80% (Q) de la cantidad de  $C_8H_{11}N_5O_3$  se disuelve en 45 minutos. (15)

### **3.11. ACICLOVIR: (Antiviral)**

**3.11.1. INDICACIONES:** El Aciclovir es un análogo nucleosídico sintético de la purina relacionado estructuralmente con la guanina. Se emplea principalmente en el tratamiento de las infecciones causadas por el virus del herpes simple (tipos 1 y 2) y el virus de la varicela zoster, también mejora la cicatrización de las lesiones del herpes zoster y reduce el dolor agudo cuando se administra por vía intravenosa o por vía oral. (7, 8)

### 3.11.2. FARMACOCINETICA:

- **Absorción:** Tiene una biodisponibilidad del 10 al 20 por ciento, la cual disminuye con el incremento de la dosis. Se absorbe poco en el tracto gastrointestinal. Su absorción no es modificada por los alimentos.
- **Distribución:** Regularmente se distribuye en tejidos y fluidos corporales, incluyendo cerebro, riñones, pulmones, hígado, humor acuoso, lagrimas, intestinos, músculo, bilis, leche materna, útero, mucosa vaginal, secreciones vaginales, semen, fluido amniótico, fluido cerebroespinal. Se encuentran altas concentraciones en riñones, hígado, é intestinos. En el fluido cerebroespinal las concentraciones son aproximadamente el 50% de la concentración en plasma. Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en leche materna a concentraciones aproximadamente 3 veces más altas que las alcanzadas en el suero materno.
- **Unión a las proteínas:** Baja (9 a 33%).
- **Biotransformación:** en hígado, el metabolito identificado en orina es 9-carboximetoximetilguanina, en un 14.1 % de la dosis de Aciclovir en pacientes cuya función renal es normal. A este metabolito no se le conoce actividad antiviral.
- **Vida Media:** La vida media de Aciclovir oral es 2.5 a 3.3 horas.
- **Tiempo para alcanzar máxima concentración:** Oral – 1.7 horas.
- **Eliminación:** A través del riñón por filtración glomerular y secreción tubular. Si es ingerida por vía oral se excreta aproximadamente 14% de la dosis total, sin cambio en orina, en heces una cantidad insignificante aproximadamente menor al 2%, en pulmones se excreta trazas en cantidades insignificantes. (7,8)

### **3.11.3. FARMACODINAMIA**

La acción antivírica se debe a la conversión intracelular que sufre el Aciclovir por la timidincinasa vírica a monofosfato. Después, el monofosfato es convertido por enzimas celulares a difosfato y a trifosfato activo. Esta forma activa inhibe la síntesis del ADN vírico y la replicación del virus al inhibir la enzima ADN polimeriza de herpes virus, así como por incorporación al ADN vírico. Este proceso es altamente selectivo para las células infectadas. (8)

### **3.11.4. EFECTOS ADVERSOS**

En algunas ocasiones, se producen efectos adversos después de la administración sistémica, especialmente aumento de la bilirrubina sérica y de las enzimas hepáticas, cambios hematológicos, erupciones, fiebre, cefalea vértigo y trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, y diarrea. Pocas veces se ha descrito hepatitis e ictericia. Dentro de los efectos neurológicos que se pueden presentar, se encuentran letargia, somnolencia, confusión, alucinaciones, agitación, temblores, psicosis, convulsiones y coma. Estos efectos adversos pueden ser más importantes en los pacientes de edad avanzada. Se han descrito casos de púrpura trombo tica trombopénica y síndrome hemolítico urémico a veces con resultado de muerte. (7, 8,9)

### **3.11.5. INTERACCIONES**

Se ha descrito que el probenecid dificulta el aclaramiento renal de Aciclovir. El riesgo de insuficiencia renal se incrementa con el empleo simultáneo concomitante de otros fármacos nefrotóxicos. (7, 8,9)

### **3.11.6. CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DEL ACICLOVIR**

El Aciclovir es un fármaco con alta solubilidad y baja permeabilidad, por lo que la Clasificación Biofarmacéutica utilizada por la OMS para éste es de Clase III (hidrofílica). (26)

### 3.12. ESTUDIOS PREVIOS

En el año 2006, Kreitz G. José Pablo y Serrano V. Estuardo, realizaron la investigación de intercambiabilidad terapéutica de una muestra de ranitidina genérica elaborada por un Laboratorio Guatemalteco en comparación con ranitidina original, por medio de comparación de perfiles de disolución. La ranitidina es una de los productos farmacéuticos de mayor consumo dentro de las diversas instituciones del Ministerio de Salud, farmacias y hospitales públicos y privados.

En el estudio mencionado se intentó definir la equivalencia de la Ranitidina en base a su comportamiento *in vitro*, y se basó en la fórmula del modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, concluyendo que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico del medicamento innovador, por lo que no se pudo determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original.(21)

Investigaciones similares fueron realizadas por Vásquez, Gracia y Hernández Benítez, Maria Aurora, en el año 2000, los medicamentos de prueba fueron Tolbutamida y Metformina, medicamentos ampliamente utilizados para el control de la Diabetes en México. Se analizaron medicamentos genéricos en comparación con medicamentos de patente.

En el estudio se concluyó que los productos analizados, la Metformina genérica no demostró ser equivalente terapéutico del innovador, ya que presentaron diferencias en el perfil de disolución. La Tolbutamina si mostró ser equivalente en cuanto al perfil de disolución cuando fue comparada con el producto innovador. (22)

Las investigaciones mencionadas tomaron como base la NOM-177-SSA11998 en donde se establecen las normas y procedimientos para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable. (20, 21)

#### 4. JUSTIFICACIÓN

La determinación de la Bioequivalencia es en general, el parámetro más importante de control de calidad y de aproximación a la eficacia terapéutica, por lo cual se debe realizar la comparación de Perfiles de Disolución entre Aciclovir tabletas de 200mg, genérico, elaborado por industrias guatemaltecas y el Aciclovir innovador o de referencia con la misma concentración, y así demostrar que los datos de bioequivalencia son aceptables y comparables entre ambos productos.

Con esta investigación se pretende determinar la equivalencia terapéutica del Aciclovir, de acuerdo con criterio establecidos para especificar si un medicamento es genérico intercambiable, o no, el Aciclovir, es un antiviral, pertenece a un grupo terapéutico cuya necesidad es mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizado para un tratamiento eficaz.

Realizar este tipo de estudios es de vital importancia para la industria guatemalteca ya que por medio de éstos, se determina si un producto está cumpliendo con el fin para el cual ha sido formulado y garantizar a la población que éste producto es de calidad y sobre todo de confiabilidad terapéutica y con la ventaja de tener un costo de adquisición menor al del innovador.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

Establecer la equivalencia terapéutica entre Aciclovir genérico elaborado por industrias guatemaltecas y Aciclovir innovador, por medio de un procedimiento *in vitro*, como lo es la comparación de perfiles de disolución.

### **5.4. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

**5.2.1.** Determinar si el Aciclovir genérico tabletas 200 mg elaborado por industrias guatemaltecas cumplen con el porcentaje de disolución de acuerdo a especificaciones de la Farmacopea Americana (USP).

**5.2.2.** Realizar la cinética química de Aciclovir genérico y Aciclovir de Referencia.

**5.2.3.** Crear un perfil de disolución para cada una de las marcas de Aciclovir genérico en tabletas de 200 mg elaborado por industrias guatemaltecas y otro para Aciclovir 200 mg del medicamento innovador para su posterior comparación.

## **6. HIPOTESIS**

El Aciclovir genérico elaborado por industrias guatemaltecas es equivalente terapéutico del Aciclovir elaborado por una industria internacional, de acuerdo a comparación de perfiles de disolución *in vitro*.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1. UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA**

Se analizaron tres marcas comerciales de Aciclovir tabletas de 200 mg, de las cuales una de ellas fueron evaluadas muestras de tres lotes diferentes, por triplicado. (36 tabletas de cada uno de los lotes analizados), las otras dos marcas se seleccionaron de acuerdo a las marcas comerciales con mayor venta en dos farmacias diferentes por lo cual las muestras eran de un lote único. Posteriormente se compararon mediante pruebas de disolución con un lote del medicamento de referencia.

### **7.2 MATERIALES**

#### **7.2.1. RECURSOS HUMANOS**

Autor:	Br. Silvia Yaneth Sajquím Méndez	Estudiante de Química Farmacéutica.
Asesor:	Lic. Estuardo Serrano Vives	Jefe del Departamento de Farmacia Industrial.

#### **7.2.2. RECURSOS MATERIALES:**

- Preparados comerciales en tabletas de 200 mg
- Papel filtro Whatman No. 1
- Espátula
- Jeringas
- Papel absorbente
- Papel parafinado
- Balanza Analítica
- Disolutor de 12 cubetas: Aparato USP II (método de paleta) para comprimidos.
- Espectrómetro UV/VIS.

**7.2.2.1. REACTIVOS:**

- Estándar secundario de Aciclovir Sódico USP RS.
- Agua Destilada.
- Ácido Clorhídrico 0.1 N

**7.2.2.2. CRISTALERIA:**

- Pipetas volumétricas de 2 mL
- Probetas de 1000, 100 y 50 mL
- Beakers de 100 y 50 mL
- Agitadores de vidrio
- Cubeta de cuarzo para espectrómetro

**7.3. METODOS****7.3.1. PROCEDIMIENTO DE ANALISIS:**

De acuerdo al ensayo físico 711 de la USP XXIX, los requisitos de disolución especificados en la monografía individual del Aciclovir tabletas, indicaban que la prueba de disolución se realizara con 900 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N como medio de disolución, en un Aparato II a 50 rpm durante 45 min.

Se filtró una porción de la solución bajo prueba y se diluyó con solución de ácido clorhídrico 0.1 N a una concentración de 15 mcg/mL y comparó con una preparación de referencia a la misma concentración en el mismo medio, a una longitud de onda de máxima absorbancia de 254 nm. Dentro del procedimiento se calculó el porcentaje de  $C_8H_{11}N_5O_3$  (fórmula Aciclovir).

La tolerancia de la prueba indica que no menos de 80% (Q) de la cantidad de  $C_8H_{11}N_5O_3$  se disuelve en 45 minutos.

Para realizar un perfil de disolución es necesario realizar la prueba descrita anteriormente durante varios puntos dentro del tiempo estipulado, con el fin de formar una curva que describa el aumento de concentración del medicamento en el medio y la forma en como éste se disuelve; Se tomaron cuatro distintas para lo cual se tomaron cuatro muestras a lo largo de la prueba, las cuales se realizaron cada 15 minutos (15, 30, 45 y 60 min.).

### **7.3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:**

#### **7.3.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

La investigación científica es del tipo aplicada, y se clasifica como descriptiva correlacional, ya que tiene relación con el comportamiento de un medicamento al exponerlo a diversos cambios, como temperatura y movimiento, así como la disolución en sí; además, los resultados a obtener pueden interpretarse como una medida de equivalencia para determinar la bioequivalencia del medicamento.

#### **7.3.2.2 DISEÑO METODOLOGICO**

El muestreo estadístico se realizó con una selección al azar del medicamento al cual se pretende determinar la equivalencia terapéutica, “Aciclovir” genérico en tabletas, fabricado por tres diferentes industrias farmacéuticas guatemaltecas, mediante evaluación de muestras de tres lotes de una marca y un lote para cada una de las otras dos marcas de tabletas de Aciclovir genérica y un lote de Aciclovir original.

Cada prueba de disolución requirió 12 tabletas de cada uno de los diferentes lotes que se seleccionaron del producto genérico estudiado, con el propósito de obtener reproductibilidad y repetibilidad en los datos que se obtuvieron y dar así mayor validez al estudio.

Mediante la determinación de las distintas concentraciones del Aciclovir disuelto durante la prueba de disolución que se tomó de acuerdo al tiempo establecido, se obtuvieron las curvas representativas para Aciclovir genérico y de referencia.

#### **7.4. METODO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

La comparación de los perfiles de disolución de los productos de prueba y referencia se hizo por medio del factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud de la disolución porcentual entre dos curvas.

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

En donde:

$R_t$  = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia.

$T_t$  = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100, un valor mayor de 50 asegurara la igualdad o equivalencia de los dos perfiles de disolución, y por lo tanto, del rendimiento de los productos a prueba y referencia.

Cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en menos de 15 minutos usando los tres medios de

solución recomendados, la comparación de perfiles con la prueba f<sub>2</sub> se puede obviar. En esta investigación la prueba se realizó únicamente con el medio de disolución referido en la USP XXIX, el cual es Ácido Clorhídrico 0.1 N. (15)

Los análisis correspondientes a la parte experimental para establecer la equivalencia terapéutica del Aciclovir tabletas de 200 mg, se realizaron en las instalaciones de un laboratorio farmacéutico privado guatemalteco.

## 8. RESULTADOS

### CUADRO No. 1

VALORES OBTENIDOS EN LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA EL FACTOR DE SIMILITUD ( $f_2$ ), DE ACICLOVIR ORIGINAL COMPARADO CON TRES MARCAS GENERICAS ELABORADAS POR INDUSTRIAS GUATEMALTECAS.

Marca Comercial	Valor de Similitud ( $f_2$ ) obtenido	Observaciones
A	80.00	Cumple con el Valor de similitud. Equivalente Terapéutico
B	54.00	Cumple con el Valor de similitud. Equivalente Terapéutico
C	45.00	No cumple con el valor de similitud.

Los valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto del rendimiento de los productos de prueba y referencia.

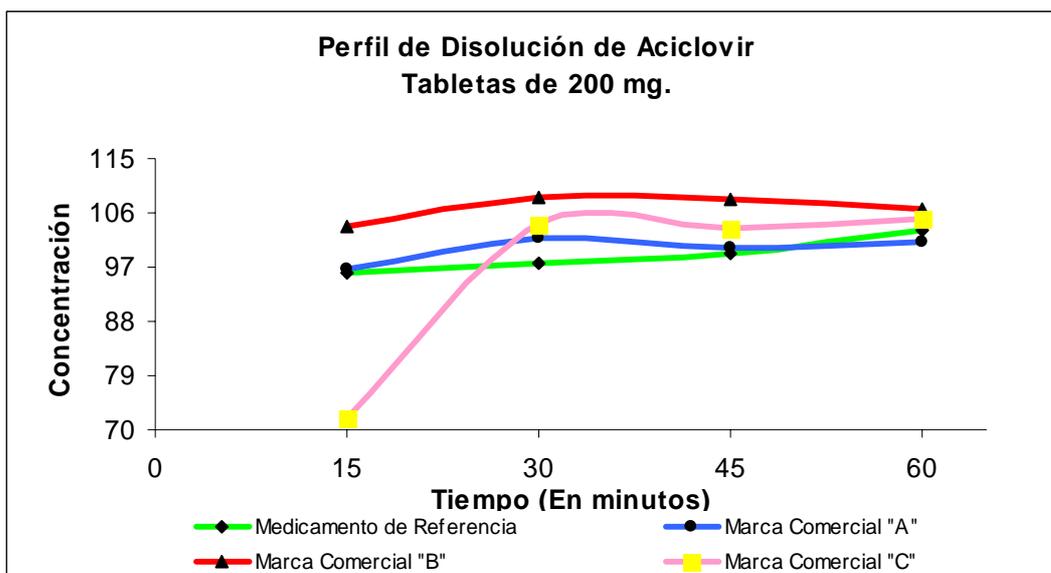
**CUADRO No. 2**

**PORCENTAJES DE DISOLUCIÓN PROMEDIO OBTENIDOS PARA LA  
COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE ACICLOVIR ORIGINAL  
Y LAS MARCAS COMERCIALES EVALUADAS.**

Tiempo de Muestreo en minutos	Concentración Promedio (%) Marca Original	Concentración Promedio (%) Marca comercial "A"	Concentración Promedio (%) Marca comercial "B"	Concentración Promedio (%) Marca comercial "C"
15	96.1200	96.8277	103.8600	72.0333
30	97.6533	101.7111	108.6066	104.0033
45	99.3433	100.2533	108.1933	103.4733
60	103.0366	101.0933	106.5966	105.0066

### Gráfica General

**GRAFICA COMPARATIVA DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN OBTENIDOS PARA LAS MARCAR COMERCIALES A, B Y C, CON EL MEDICAMENTO DE REFERENCIA O INNOVADOR.**



## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

La investigación se basó en la comparación de perfiles de disolución de Aciclovir tabletas 200 mg de tres diferentes laboratorios guatemaltecos de acuerdo a especificaciones de disolución establecidos en Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica XXIX (USP). Las muestras para la evaluación de la marca comercial A, corresponden a tres lotes diferentes, lo cual permitió adicionalmente observar la variabilidad interlote, las marcas B y C, eran muestras de un lote único, y aunque el estudio se realizó por triplicado (36 tabletas de cada una), no fue posible observar la variación entre lotes.

Los resultados obtenidos en los perfiles de disolución para el factor de similitud ( $f_2$ ) de Aciclovir tableta 200 mg, (Cuadro No. 1) indican que las marcas comerciales A y B son equivalentes terapéuticos del medicamento de referencia, pues los valores obtenidos fueron 80 (marca A) y 54 (marca B), como se observa estos valores se encuentran en el intervalo establecido (50 – 100) para el factor de similitud  $f_2$ , lo cual asegura la igualdad o equivalencia terapéutica, entre la marca comercial A y las muestras analizadas de la marca B. En las muestras analizadas de la marca comercial C se obtuvo un valor de similitud de 45, el cual está por abajo de los valores establecidos y por ello estas muestras no se consideraron como equivalente terapéutico del medicamento de referencia, es importante observar que tanto para las marcas B y C, estadísticamente no es posible generalizar el valor de similitud y especificar si son o no equivalentes terapéuticos por la forma en que estas fueron seleccionadas (un mismo lote), pues esto limitó el estudio en estas marcas.

En el cuadro No. 2 se muestran los promedios de los porcentajes de disolución obtenidos para cada una de las marcas analizadas en comparación con el porcentaje de disolución del medicamento innovador y se observó que cada una de las marcas evaluadas cumplen con el porcentaje de disolución especificado (80%) en Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica XXIX (USP). Así mismo se observa que en los puntos temporales más tempranos (15 minutos) de la disolución de las marcas A y B éste es menor al 20%, en comparación con el medicamento innovador; y en los tiempos subsiguientes la diferencia

en este valor no excedió del 10% por lo cual de acuerdo a especificaciones de FDA es permitido el uso de datos medios.

Los resultados obtenidos para la marca comercial B, muestran que estas muestras cumplen las especificaciones anteriormente mencionadas, por lo que se estableció la intercambiabilidad o equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia, sin embargo por existir la limitante de haber analizado un único lote no se pudo generalizar y establecer que este medicamento es intercambiable con el medicamento de referencia.

En relación con el producto analizado para la marca comercial C se observó que el porcentaje de disolución para el punto más temprano (15 min.) excedió a lo establecido por FDA (24%, lo máximo permitido es 20%), y en los tiempos subsiguientes se observa que estos no exceden al 10%, de diferencia permitida entre medicamento de referencia y muestra analizada, por lo que se establece que las muestras analizadas de Aciclovir tabletas, de esta marca no son intercambiables con el producto de referencia, y al igual que la marca comercial B, por ser muestras de un solo lote y probablemente consecutivas no se puede generalizar si el medicamento cumple o no con las especificaciones para los perfiles de disolución, pues existen múltiples factores que influyen en la similitud o diferencia de un medicamento a otro, por lo que no se puede probar que esta sea únicamente la comparación de perfiles de disolución lo que indique una semejanza entre el medicamento de prueba y de referencia analizado, la FDA clasifica como equivalentes terapéuticos a los productos que reúnen criterios como el que sean seguros y efectivos, que contengan cantidades idénticas del mismo ingrediente de sustancia activa en la misma forma farmacéutica y vía de administración, están correctamente rotulados y fabricados de acuerdo a especificaciones de Buenas Practicas de Fabricación. (4)

En la gráfica obtenida con los resultados de disolución para cada una de las marca evaluadas se muestra los puntos temporales en los cuales se recolecto la muestra (15,30, 45 y 60 minutos), y se observó el comportamiento cinético de las mismas en comparación con el medicamento de referencia.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 De acuerdo a resultados obtenidos en el estudio, el aciclovir genérico, tabletas 200mg. elaborados por tres industrias guatemaltecas dos se consideran equivalentes terapéuticos del medicamento de referencia.
  
- 10.2 Existe semejanza entre los perfiles de disolución obtenidos para los medicamentos de prueba correspondientes a las marcas A y B y el medicamento de referencia analizado.
  
- 10.3 Las tres marcas comerciales analizadas cumplen con el porcentaje de disolución especificado por la Farmacopea Americana para Aciclovir tabletas.
  
- 10.4 El factor de similitud fue útil no solamente para establecer la bioequivalencia, si no también par evaluar la eficacia de disolución como herramienta de calidad para controlar la homogeneidad, con respecto a la marca comercial A.

## **10.RECOMENDACIONES**

- 11.1** Para obtener perfiles de disolución confiables es recomendable evaluar por triplicado tres lotes diferentes del medicamento de prueba (36 tabletas de cada lote), lo cual ayudara a tener una mayor confiabilidad de la calidad del producto,
- 11.2** La filtración es una operación que puede causar interferencia en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo. Por lo que de ser necesario se recomienda que se compararen los resultados de seis datos de la solución de referencia filtrada y sin filtrar, al igual que de la muestra en estudio.
- 11.3** Realizar el ensayo de cuantificación del principio activo, que en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica difiere a veces del que se usa en la disolución para comparar concentración del principio activo en tiempo cero.

## 12. REFERENCIAS

1. Genéricos Intercambiables, 2005.  
<http://www.cofepris.gob.mx>.
2. Arias, T. D. 1999. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso, Organización Panamericana de la Salud.
3. Serie de Informes Técnicos Organización Mundial de la Salud. Productos farmacéuticos de fuentes múltiples genéricos: Directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable. Pp. 130-153.
4. Genaro, A.R. 2003. Remington Farmacia, 20ª. Edición, Tomo 1. México. Médica Panamericana. Pp. 1155-1165, 1858, 1859.
5. Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. Febrero 2005. Pp. 1-14.
6. Guía para la Industria. Pruebas de Disolución de Formas de Dosificación Oral Sólidas de Liberación Inmediata. <http://www.fda.gov/caer/guidance.htm>. Pp. 1-18.
7. Drug Information for the Health Care Professional. 2006. USP DI, 26<sup>th</sup>. Edition Vol. 1. THOMSON MICROMEDEX. Pp. 29-37
8. Sweetman, Sean C. 2005. Martindale, The Complete Drug Reference, 34<sup>th</sup> Edition. Pharmaceutical Press. Pp. 626 – 628.
9. AHFS, Drug Information 2005. Pp. 770-779.

10. Approved Drugs Products and Legal Requirements. 2006 USP DI, 26<sup>TH</sup> Edition Volumen III. THOMSON MICROMEDEZ. Pp. I/5 – I/15.
11. Katzung, B. G. FARMACOLOGIA BÁSICA Y CLÍNICA. Editorial Manual Moderno. 8ª Edición. Pp. 43, 926-929
12. Díez Rodrigálvarez, María del Val. 1999. GENERICOS, Claves para su conocimiento y comprensión, España. Editores Médicos. Pp. 103-250.
13. Rodríguez Palomares, C. 2005. Farmacología Clínica. Pp. 479-482.
14. Hardman, J. y Limbard, L. 2002. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Décima Edición, Volumen II. México. McGraw Hill. Pp. 1334 – 1337.
15. United States Pharmacopeia USP XXIX & National Formulary, NF XXIV. 2006. Toronto. Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Pp. 62, 2910-2919, 3188-3193.
16. ANMAT Boletín para Profesionales, Agosto 2,002. Vol. X (Nº 3-4 Unificados) Número Especial dedicado a Biodisponibilidad y Bioequivalencia, Pp. 33-64.
17. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004. Octava Edición Volumen I y II. México. Publicaciones e Impresiones de Calidad, S.A. de C.V. Pp. 1374, 1375, 2133-2135
18. British Pharmacopoeia 2005. Pp. 2206, A272-A275
19. The Merck Index 2001. Thirteenth Edition, Publisher by Merck Research Laboratories. Pp. 57.

20. Kreitz, J. P. y Serrano Vives, E. 2006. Intercambiabilidad Terapéutica entre Ranitidina Genérica Guatemalteca y Original por medio de la comparación de Perfiles de Disolución. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Farmacia.
21. Gracia Vásquez, S. L. y Hernández Benítez, M. A. 2000. Comparación de Perfiles de Disolución de tabletas de patente y genéricas de Tolbutamida y productos comerciales de metformina. Tesis Licenciada en Química Farmacéutica. Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Ciencias Químicas.
22. García, A. Bioequivalencia de los Genéricos, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
23. Efecto de la Variabilidad Interlote de los Copolímeros y de un Gradiente de pH sobre la Liberación. PDF. Formation Archivo: PDF/Adobe Acrobat [osdigitales.us/public\\_thesis/439/10010.pdf](http://osdigitales.us/public_thesis/439/10010.pdf).
24. Ferri, F. Consultor Clínico. 2003. Diagnostico y Tratamiento en Medicina Interna. España. Océano. Pp. 265-269.
25. Establecimiento de Especificaciones de Disolución y Dispensación Biofarmacéutica. Pp. 1-42.  
[www.paho.org/spanish/ad/th/e/ev/be/-fadmodulo2-2#42](http://www.paho.org/spanish/ad/th/e/ev/be/-fadmodulo2-2#42).
26. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.  
[www.digemid/gob/pe/cenadim/Boletin-DIGEMED-2/pdf](http://www.digemid/gob/pe/cenadim/Boletin-DIGEMED-2/pdf). Pp. 1-6.

# ANEXOS

## **CALCULOS PARA DETERMINAR EL FACTOR DE SIMILITUD.**

### **EJEMPLO:**

#### **MEDICAMENTO INNOVADOR**

Tiempo de muestreo en minutos	Análisis I	Análisis II	Análisis III	Concentración Promedio (%)
15	95.51	97.66	95.19	96.1200
30	95.85	97.22	99.89	97.6533
45	101.14	99.31	97.58	99.3433
60	102.16	103.21	103.74	103.0366

#### **ACICLOVIR MARCA COMERCIAL "A"**

#### **TRES LOTES DIFERENTES**

Tiempo de muestre en minutos	Lote No. I	Lote No. II	Lote No. III	Concentración Promedio (%)
15	102.10	90.52	97.85	96.8277
30	104.38	93.75	107.00	101.7111
45	101.70	93.20	105.86	100.2533
60	102.19	98.11	105.98	101.0933

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

Rt Referencia	Tt Muestra	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
96.1200	96.8277	0.5008
97.6533	101.7111	16.4657
99.3433	100.2533	0.8281
103.0366	101.0933	3.7764

**RESOLUCIÓN:**

$$n = 4$$

$$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 = 21.57$$

$$1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} = 0.3955$$

$$f_2 = 50 * \log \{0.3955 * 100\}$$

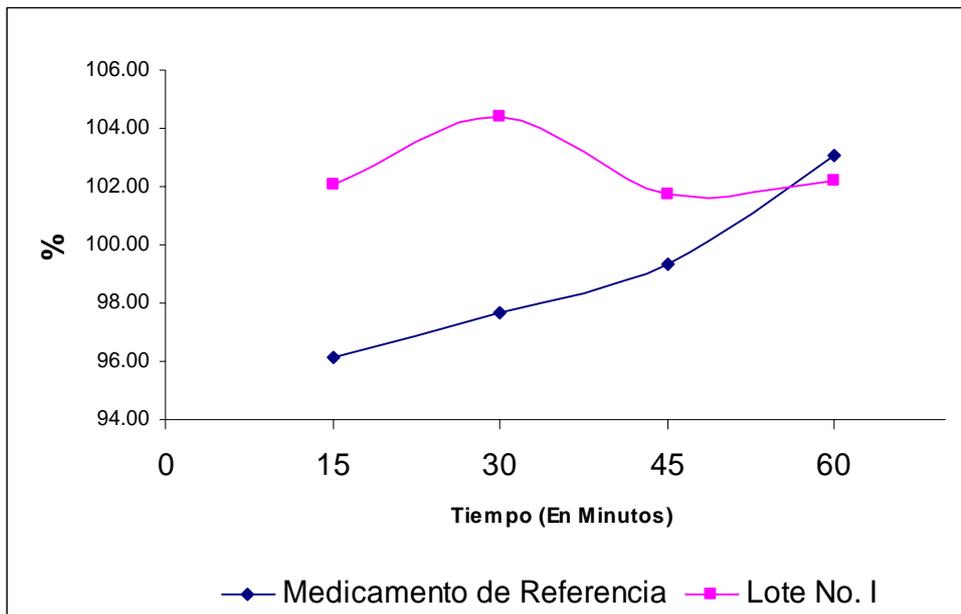
$$f_2 = 50 * 1.5971$$

$$f_2 = 80$$

GRAFICAS OBTENIDAS PARA LOS PERFILES DE DISOLUCION DE LOS LOTES ANALIZADOS PARA LA MARCA "A"

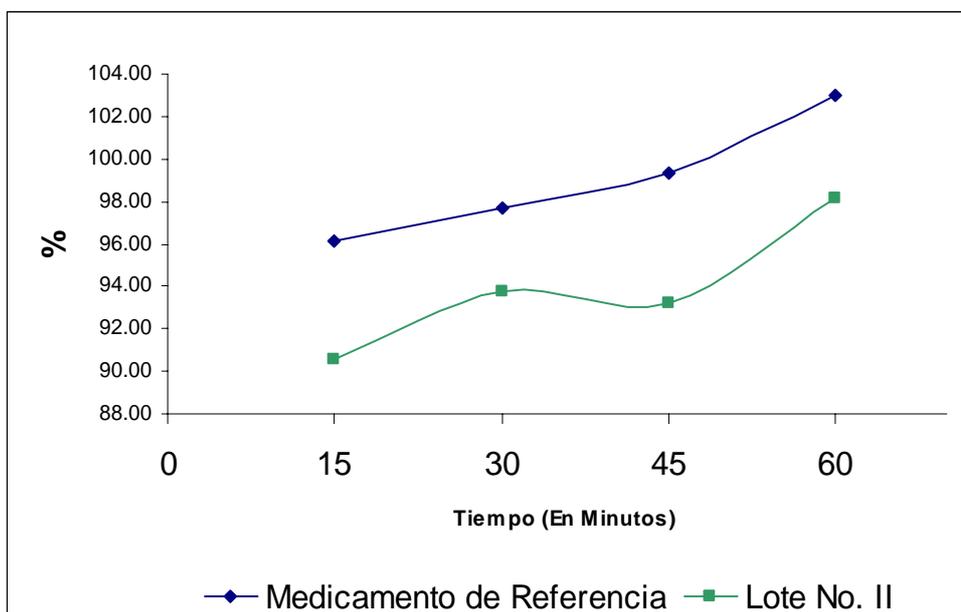
GRÀFICA No. A-1

Medicamento De Referencia Vrs. Lote I



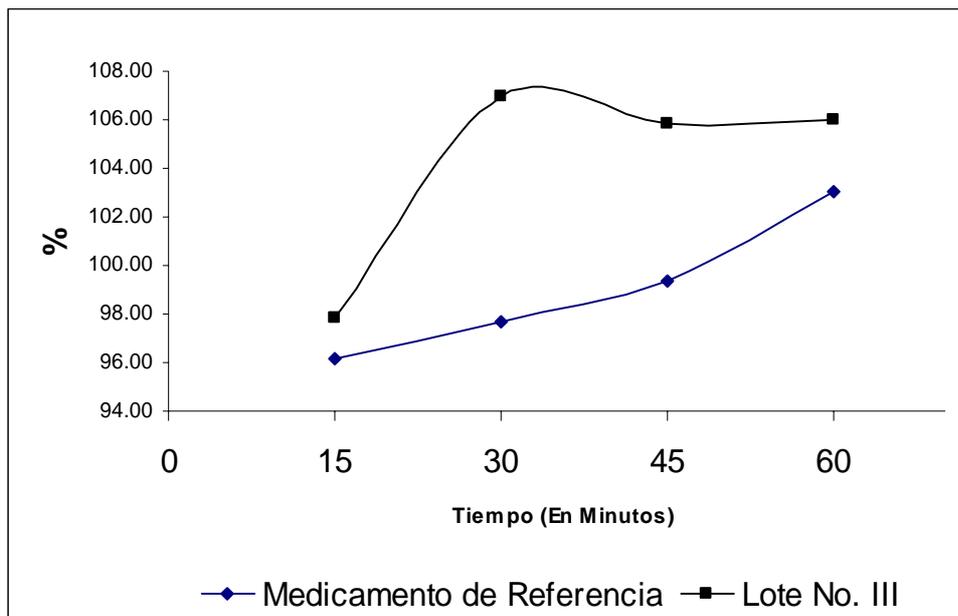
GRÀFICA No. A-2

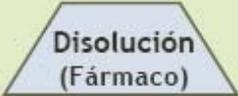
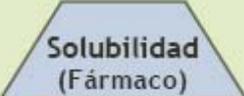
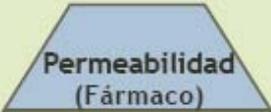
Medicamento De Referencia Vrs. Lote II



## GRÀFICA No. A-3

Medicamento De Referencia Vrs. Lote III



<b>Criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica</b>	
 <p><b>Disolución (Fármaco)</b></p>	<p><b>Disolución rápida</b> -cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 min usando el aparato I de la USP a 100rpm.</p> <p><b>Disolución rápida</b> – asegura que la disolución in vivo no sea la etapa determinante.</p>
 <p><b>Solubilidad (Fármaco)</b></p>	<p><b>Solubilidad alta</b>- cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5.</p> <p><b>Solubilidad alta</b>-asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por tanto el paso determinante de la absorción.</p>
 <p><b>Permeabilidad (Fármaco)</b></p>	<p><b>Permeabilidad alta</b> - cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal.</p> <p><b>Permeabilidad alta</b> – asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.</p>

## Ejemplos de Clasificación Biofarmaceútica de algunos medicamentos.

Ejemplos de Clase I			
Acido acetilsalicílico	Carbonato de Litio *	Lamivudina	Prometazina **
Alopurinol	Cloroquina	Levonorgestrel	Propranolol
Amoxicilina	Estavudina	Primaquina	Warfarina *
Acido ascórbico	Fluconazol	Proguanil	Zidovudina
Ejemplos de Clase II			
Carbamazepina **	Ibuprofeno	Nitrofurantoina **	Rifampicina **
Dapsona **	Nevirapina **	Fenitoina sódica *	Trimetopim **
Griseofulvina **	Nifedipino **	Praziquantrel **	Verapamilo **
Ejemplos de Clase III			
Abacavir	Cloranfenicol *	Didanosina	Metildopa
Aciclovir	Clorpromazina	Hidroclorotiazida	Metoclopramida
Atenolol	Cloxacilina	Levotiroxina *	Neostigmina
Ejemplos de Clase IV			
Albendazol **	Efavirenz **	Mebendazol	Ritonavir **
Azitromicina **	Furosemida **	Mefloquina **	Saquinavir **
Cefixime **	Glibenclamida **	Nelfinavir **	Indinavir **

\* Índice terapéutico estrecho

\*\* No Bioexcepción

---

Br. Silvia Yaneth Sajquím Méndez  
Autor

---

Lic. Estuardo Serrano Vives, Ms.A.  
Asesor

---

Licda. Lucrecia Martínez de Haase  
Revisora

---

Lic. Estuardo Serrano Vives, Ms.A.  
Director

---

Óscar Cobar Pinto, Ph.D.  
Decano