

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

COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
ALBENDAZOL GENÉRICO DE PRODUCCIÓN GUATEMALTECA
Y EL PRODUCTO INNOVADOR



INFORME DE TESIS

Presentado por:

Noelia Susana Solares Muralles

Para optar al título de:

Química Farmacéutica

Guatemala, Julio de 2010.

INDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	2
III.	ANTECEDENTES.....	3
	A. Estudios de Disolución en Guatemala.....	3
	1. Universidad de San Carlos de Guatemala.....	3
	2. Universidad del Valle de Guatemala.....	4
	B. Estudios de Disolución en otros países.....	5
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	9
V.	OBJETIVOS.....	10
VI.	HIPÓTESIS	11
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
	A. Universo de trabajo.....	12
	B. Recursos Humanos.....	12
	C. Recursos Materiales.....	12
	D. Procedimiento.....	13
	1. Preparación de Reactivos.....	14
	2. Curva de calibración.....	14
	3. Barrido electrónico del estándar de Albendazol.....	15
	4. Procedimiento de acuerdo a la USP XXX.....	15
	5. Cálculo de Resultados.....	16
	6. Interpretación de Resultados.....	16
	7. Diseño de la Investigación.....	17
VIII.	RESULTADOS.....	19
	Comparación de porcentajes de disolución.....	19
	Comparación de perfiles de disolución.....	19
	Factor de Similitud y Factor de Diferencia.....	19
IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	20

X.	CONCLUSIONES.....	23
XI.	RECOMENDACIONES.....	24
XII.	REFERENCIAS.....	25
XIII.	ANEXOS I.....	29
	A. Generalidades.....	29
	1. Especialidades Farmacéuticas.....	30
	2. La Biofarmacia.....	30
	3. La Absorción en la administración oral.....	34
	4. Equivalencia terapéutica.....	35
	5. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica SCB.....	35
	B. Disolución In Vitro.....	37
	1. Especificaciones de disolución.....	37
	C. Albendazol.....	38
	1. Mecanismo de Acción.....	38
	2. Propiedades Farmacocinéticas.....	39
	3. Indicaciones.....	39
	4. Reacciones Adversas.....	40
	5. Estructura química.....	40
XIV.	ANEXOS II.....	41
	A. Curva de calibración.....	41
	B. Barrido electrónico del estándar secundario de Albendazol.....	42
	C. Barrido electrónico de solventes.....	42
	D. Promedios de disolución.....	43
	E. Promedios de pesos de las tabletas.....	44
	F. Cálculos del factor de Diferencia.....	44
	G. Cálculos del factor de Similitud.....	45

I. RESUMEN

La absorción del principio activo administrado por vía oral depende de su liberación desde la forma farmacéutica, disolución bajo condiciones fisiológicas y permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Por la naturaleza crítica de estos primeros pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del comportamiento del medicamento *in vivo* (1). La disolución del principio activo es indispensable para la biodisponibilidad del medicamento, es decir la velocidad y medida en que se absorbe el principio activo y se hace disponible en el sitio de acción para realizar su efecto terapéutico (2).

En el presente estudio se realizó una comparación de perfiles de disolución de Albendazol genérico de tres marcas comerciales producidas por industrias guatemaltecas con el producto innovador, de la misma concentración, forma farmacéutica y presentación. El procedimiento realizado corresponde al ensayo físico de disolución descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica XXX.

El porcentaje de disolución se determinó por el promedio entre lotes y repeticiones, también se aplicó el cálculo de desviación estándar y el coeficiente de variación, para determinar la dispersión de los resultados. El modelo estadístico para la interpretación de los resultados utilizó el factor de diferencia y el factor de similitud. Se demostró que el factor de diferencia obtenido para los productos genéricos A y B se encuentra por encima de 15 (0-15), por lo tanto no cumplen la condición. Con respecto al factor de similitud se determinó que dichos productos genéricos no cumplen la condición de cercanía de los perfiles ya que los valores obtenidos se encuentran por debajo de 50, considerando que el rango aceptable es de 50-100. El producto genérico C cumplió con los factores de diferencia y similitud. De acuerdo a este modelo independiente (f_1 y f_2) se determinó la comparación de los perfiles de disolución de los productos analizados, que indica posibles variaciones en la biodisponibilidad de los mismos.

Los factores de formulación influyen directamente en la disolución del principio activo considerando principalmente las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, los procedimientos, composición y selección de excipientes.

II. INTRODUCCIÓN

La absorción tiene como etapa limitante a la disolución, además depende de la naturaleza del principio activo, su disolución en condiciones fisiológicas, permeabilidad a través del tracto gastrointestinal y velocidad de liberación de la forma farmacéutica. Por la naturaleza crítica de estos primeros pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del comportamiento del medicamento (2).

Los perfiles de disolución son pruebas que mediante condiciones experimentales científicamente definidas, establecen la cantidad de fármaco disuelto acumulado en el medio a diferentes tiempos, desde su forma farmacéutica. La cantidad disuelta se determina por la medición de la absorbancia a la longitud de onda establecida por la monografía, luego se procede a la interpretación de resultados para relacionar la diferencia y semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos en estudio.

En el presente estudio se realizó una comparación de los perfiles de disolución *in vitro* de Albendazol tabletas de 200mg de tres diferentes marcas comerciales, elaboradas por industrias guatemaltecas con Albendazol innovador, de la misma concentración y forma farmacéutica. De acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Albendazol se clasifica en la clase 4 y para determinar bioequivalencia es necesario realizar estudios comparativos de biodisponibilidad *in vivo*, además de las pruebas de disolución *in vitro*, debido a que presenta grandes problemas en la liberación del fármaco por vía oral (3).

Mediante la comparación de los perfiles de disolución de los productos genéricos y el producto innovador es posible determinar que la liberación del principio activo es similar, por lo tanto su absorción y efecto terapéutico. Los estudios de disolución *in vitro* son el primer paso para determinar la bioequivalencia de un medicamento y permiten establecer las bases para la planificación de un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*, que pueda garantizar a la población la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos.

III. ANTECEDENTES

El concepto de Medicamento Genérico aparece en 1970, en los Estados Unidos de América, por lo que también surge la idea de eximir a los productores de medicamentos genéricos sobre la información de eficacia y seguridad, debido a que la misma ha sido demostrada para el respectivo producto innovador previamente. Sin embargo los medicamentos genéricos deben demostrar producir similares concentraciones que la formulación innovadora, para su aprobación (3).

Las Conferencias Panamericanas para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, en la que participan todas las autoridades reguladoras de los países miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los expertos han analizado la implementación de los estudios de bioequivalencia en América latina y concuerdan en que según las características de cada principio activo la intercambiabilidad se puede determinar por métodos *in vitro* o *in vivo*. También reconocen que los estudios *in vivo* son ensayos clínicos sumamente complejos, más costosos en tiempo y dinero, que los estudios *in vitro*. Por lo que recomiendan su implementación gradual, según la realidad y posibilidades de cada país (3).

La mayoría de países latinoamericanos cuenta con una legislación que exige estudios de bioequivalencia o están en proceso de desarrollo. En Guatemala no existe legislación que solicite obligatoriamente estos estudios para la comercialización de medicamentos genéricos. Las investigaciones se basan en la Reglamentación establecida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en la Guía para la Industria de la FDA y en la Normativa Oficial Mexicana, que establecen las normas actualizadas y procedimientos para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos (4).

A. Estudios de Disolución en Guatemala

En Guatemala los estudios de bioequivalencia e intercambiabilidad terapéutica son escasos, sin embargo se han ido incrementando debido al amplio uso de los medicamentos genéricos y a la demanda de la población para garantizar su seguridad y eficacia.

1. Universidad de San Carlos de Guatemala USAC

El estudio más reciente de Disolución *in vitro*, lo realizó Igor de Gandarias L., en la Facultad de Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, en donde determinó que la Amoxicilina en cápsulas de 500mg, producida por laboratorios nacionales es intercambiable con el producto de referencia, mediante perfiles de disolución (5).

Ana Beatriz Velázquez S. presentó en el 2008, la comparación del perfil de disolución del Captopril en productos genéricos de producción guatemalteca, con el producto innovador. Según los resultados obtenidos los productos genéricos no son intercambiables terapéuticamente con el producto innovador (6).

En el año 2007, Silvia Sajquim M. de la Facultad de Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, realizó la investigación de la intercambiabilidad terapéutica entre Aciclovir tabletas elaborado por tres industrias nacionales y el elaborado por una industria internacional. Mediante el factor de similitud se obtuvo que los productos de dos industrias guatemaltecas se consideran equivalentes terapéuticos del medicamento innovador, por lo que son intercambiables (7).

El primer estudio de bioequivalencia mediante perfiles de disolución, registrado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se realizó en el año 2006 por José Pablo Kreitz G. en el cual se llevó a cabo la comparación de Ranitidina genérica con el producto original. Se obtuvo como resultado que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico del medicamento innovador, por lo que no son intercambiables (8).

2. Universidad del Valle de Guatemala UVG

En la Universidad del Valle de Guatemala se encuentran registrados dos estudios de disolución. En el año 2005 Avser Alarcón E. llevó a cabo la evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala.

Mediante la comparación de perfiles de disolución con el producto de referencia se obtuvo que en el factor de similitud un producto no muestra diferencia significativa, por lo que es equivalente terapéutico. El otro producto nacional no cumple con el factor de similitud, por lo que no es un producto intercambiable (9).

Hebe Barrientos M. llevó a cabo en el año 2003 la evaluación de la disponibilidad *in vitro* de Celecoxib en preparaciones sólidas de administración oral, en el que se comparó el producto elaborado por industrias nacionales y el producto innovador. Ambos productos cumplen con los criterios de disolución en el tiempo determinado, sin embargo el producto nacional muestra mejor disolución *In Vitro* que el producto innovador (10).

B. Estudios de Disolución en Otros países

1. Alemania

En 1984 se realizó un estudio para determinar el comportamiento de disolución de varias formulaciones de Albendazol genérico, obtenidos de países subdesarrollados y se compararon con el producto innovador Zentel. Los resultados obtenidos fueron que los productos genéricos presentaron deficiente disolución e incompleta disolución, con porcentajes entre 67-82%. El producto innovador mostró una rápida y completa disolución, de 100% en el tiempo establecido. El estudio concluye que existe una amplia variación del comportamiento de disolución de Albendazol genérico, sin embargo los autores de dicho estudio son miembros de la Industria Farmacéutica GlaxoSmithKline Beechman y del Instituto de Tecnología Farmacéutica de Alemania, por lo que los resultados podrían estar influenciados (11).

2. Argentina

El organismo regulador del país sostiene que solamente la clasificación de los medicamentos que presentan riesgo sanitario alto (complicaciones graves o reacciones adversas medicamentosas graves), antiretrovirales y otros,

requieren pruebas de bioequivalencia. Se han seleccionado los principios activos a los que se les exige estudios de bioequivalencia para su comercialización (5).

En el año 2005 Alicia Tauginas, Margarita Baez y Mabel Gruszycki, realizaron un estudio sobre la calidad farmacéutica de comprimidos de Ibuprofeno genérico de 400 mg, en tal estudio llevaron a cabo perfiles de disolución y lo compararon con el medicamento líder del país. Los resultados obtenidos indican que los comprimidos ensayados cumplen con las especificaciones de calidad y que la velocidad de disolución es mayor en los comprimidos del medicamento líder que en los del producto en estudio (12).

3. Colombia

El registro sanitario de los productos farmacéuticos se basa en una evaluación farmacológica (seguridad y eficacia), evaluación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), pruebas de bioequivalencia e información legal. Las pruebas de bioequivalencia están en proceso de reglamentación. El detallado análisis de sus implicaciones en los procesos de calidad y en el acceso a los medicamentos, han determinado que no es obligatoria la bioequivalencia que sirve para crear competidores (5).

En la Universidad Nacional de Colombia, Luisa Ponce D. y Adriana Jaramillo S., realizaron un estudio de disolución *in vitro* de cuatro productos de Amoxicilina del mercado colombiano en cápsulas de 500mg. Se concluye que existe bioequivalencia entre dos productos del estudio, por medio de perfiles de disolución. Sin embargo, los análisis de control de calidad de algunos de estos medicamentos permitieron detectar lotes de Amoxicilina fuera de los estándares establecidos (13).

4. Cuba

El registro de productos farmacéuticos multiorigen tienen como requerimiento obligatorio en el país, los siguientes documentos: Cumplimiento del fabricante de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y

Control de Calidad. Características (de calidad seguridad y eficacia) del producto y de su información, también las pruebas correspondientes de Equivalencia terapéutica (14).

En Cuba se han realizado varios estudios de disolución *in vitro*, sin embargo han publicado pocos resultados de las pruebas. En el 2004 se realizó el ensayo de disolución para las tabletas de Pentoxifilina 400mg de liberación controlada y se obtuvo que no existe diferencia significativa entre los resultados de los perfiles del medicamento genérico y del innovador, por lo que son equivalentes terapéuticos. Los resultados alcanzados demuestran la fiabilidad del método y la posibilidad de su empleo en el control de calidad del medicamento (15).

En el año 2001 se realizó la evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de Metildopa de producción nacional contra Aldomet, el producto innovador. En el estudio concluyen que los lotes estudiados del producto innovador y los de Metildopa de producción nacional cumplen con los criterios establecidos para los estudios de equivalencia *in vitro* y con el criterio de ensayo de disolución (16).

5. México

En México los medicamentos genéricos emplean el término Genérico Intercambiable (GI), para lo cual es necesario realizar las pruebas de cumplimiento de Buenas prácticas de manufactura (BPM), perfiles de disolución *in vitro* y estudios de bioequivalencia *in vivo*, dependiendo del riesgo sanitario que implique su absorción (5).

Los estudios de Disolución *in vitro* para determinar la intercambiabilidad o equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos son muy amplios en éste país.

En el 2003, Marcela Hurtado, Yolanda Vargas, Adriana Domínguez y Alma Cortés, de la Universidad Autónoma de México, realizaron un estudio de comparación de perfiles de disolución de tabletas de Albendazol de 200mg, utilizando el aparato 2 de la Farmacopea de los Estados Unidos. Se

analizaron tres diferentes productos locales y se determinó que solo el producto de referencia y uno de los productos genéricos obtuvieron una disolución superior al 80% en 30 minutos, de acuerdo a la especificación de la monografía. De acuerdo al análisis de varianza solamente un producto mostró equivalencia terapéutica, de acuerdo a los perfiles de disolución (17).

6. Nepal:

En 1999, Marco Albonico, Antonio Montresor, Pandey Sharada, entre otros, realizaron un estudio para determinar la disolución y eficacia de dos productos genéricos de Albendazol, elaborados localmente y se comparó con el producto innovador (GlaxoSmithKline). El estudio se hizo de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos y se determinó que solamente el producto innovador mostró una eficiente y completa disolución. Concluyen que los productos genéricos (Curex y Royal Droug) presentan un costo bastante accesible por lo que son ampliamente utilizados en las campañas de desparasitación, sin embargo carecen de la efectividad indicada (18).

IV. JUSTIFICACIÓN

La alta incidencia de infecciones por parásitos intestinales, constituye un problema de salud pública por malas condiciones higiénicas de agua y alimentos, por lo que el presente estudio sobre Albendazol es importante, por ser un medicamento ampliamente utilizado por la población guatemalteca.

Albendazol, como la mayoría de los bencilmidazoles, es un agente antihelmíntico poco soluble. Este hecho puede ser beneficioso para el tratamiento de parásitos localizados a nivel intestinal o cerca de la mucosa gastrointestinal pero si los parásitos residen en lugares mas alejados del intestino como el hígado, cerebro o pulmones, se necesita tratar las infecciones de forma sistémica, lo que hace esencial la absorción del medicamento administrado por vía oral.

Mediante la comparación de los perfiles de disolución de los productos genéricos y el producto innovador fue posible determinar que la liberación del principio activo es similar, por lo tanto su absorción y efecto terapéutico. Los estudios de disolución *in vitro* son el primer paso para determinar la bioequivalencia de un medicamento y permiten establecer las bases para la planificación de un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*, que pueda garantizar a la población la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos.

V. OBJETIVOS

A. General:

Evaluar el perfil de disolución de Albendazol genérico comparándolo con Albendazol innovador.

B. Específicos:

1. Realizar el perfil de disolución para Albendazol genérico y para el medicamento innovador.
2. Comparar la velocidad de liberación del principio activo entre Albendazol genérico y Albendazol innovador.
3. Determinar el cumplimiento del porcentaje de disolución de Albendazol tabletas elaborado por industrias guatemaltecas de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea XXX de los Estados Unidos de Norteamérica.
4. Establecer el factor de similitud y el Factor de diferencia entre Albendazol genérico y el producto innovador.

VI. HIPÓTESIS

La comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y Albendazol innovador, presenta un Factor de Similitud y un Factor de Diferencia aceptable, en un rango de 50-100 y 0-15, respectivamente.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA:

El análisis se realizó en tres marcas comerciales de Albendazol tabletas de 200 mg producido por industrias guatemaltecas, que pertenecen a la lista de medicamentos registrados en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, con actualización 2009.

El estudio de cada lote del medicamento genérico se hizo por triplicado y se comparó con tres lotes del medicamento innovador. La muestra consiste en doce unidades de tabletas de cada lote de fabricación en estudio.

B. RECURSOS HUMANOS:

Br. Noelia Susana Solares Muralles	Autor
Lic. Julio Chinchilla Vettorazzi	Asesor
Licda. Lucrecia Martínez de Haase	Revisor

C. RECURSOS MATERIALES:

1. Equipo:

- a) Disolutor USP II (método de paleta). Ver Anexo II Figura No. 2
- b) Espectrómetro UV/VIS
- c) Balanza analítica

2. Reactivos:

- a) Estándar de Albendazol Secundario
- b) Hidróxido de Sódio 0.1 N
- c) Ácido Clorhídrico 0.1 N
- d) Metanol
- e) Agua destilada

3. Cristalería:

- a) Pipetas Volumétricas de 2ml, 4ml, 5ml y 10ml
- b) Balones de Aforo de 50ml, 100ml y 1000ml
- c) Bureta de 50ml
- d) Beakers de 50ml, 250ml y 1000ml
- e) Probeta de 100ml
- f) Vidrio reloj
- g) Embudos de vidrio
- h) Vasos de disolutor

4. Material:

- a) Papel filtro (poro de $0.45\mu\text{m}$)
- b) Papel Krakf
- c) Cubeta de cuarzo para espectrofotómetro
- d) Termómetro
- e) Pipeteador
- f) Pizetas

D. PROCEDIMIENTO:

El procedimiento corresponde al ensayo físico de disolución (711) de la Farmacopea de los Estado Unidos de Norteamérica XXX y a las especificaciones de la Monografía individual de Albendazol tabletas, que indican las siguientes condiciones:

Medio de disolución: 900ml de Ácido Clorhídrico 0.1N

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 minutos

La tolerancia de la prueba indica que la cantidad de Albendazol disuelta no debe de ser menor al 80% (Q) en los 30 minutos (19).

1. Preparación de Reactivos:

a) Metanol Ácido:

A 50ml de Metanol se agregaron 2ml de Ácido Clorhídrico (en un balón de 100ml), y se diluyó con Metanol al volumen y mezcló (19).

b) Ácido Clorhídrico 0.1N:

En un balón de 1000ml se colocaron 200ml de agua destilada y se agregaron 8.3ml de Ácido Clorhídrico Fumante al 37%. Se agitó y aforó con agua destilada.

c) Hidróxido de Sodio 0.1N:

Se colocaron 200ml de agua destilada en un balón de 1000ml y se adicionaron 4g de Hidróxido de Sodio, se aforó con agua destilada y mezcló, hasta disolución completa.

d) Solución Estándar de Albendazol:

Se transfirieron 90mg del Estándar de Albendazol a un balón de 250ml y se agregaron 10ml de Metanol Acidificado, se agitó para disolver. Se hizo la dilución con Ácido Clorhídrico 0.1 N al volumen y se mezcló. Se transfirieron 5.0 ml de ésta solución a un balón de 200ml y se diluyó con Hidróxido de Sodio 0.1 N al volumen y mezcló (19).

2. Curva de calibración:

La curva de calibración a 308nm se realizó con cinco diluciones y la solución madre del estándar secundario de Albendazol. Se comportó de forma lineal en el intervalo de concentraciones comprendidas entre 20.25mg y 202.5mg. Se comprobó el cumplimiento de la ley de Beer-Lambert en el intervalo de concentraciones estudiado, por el elevado valor del coeficiente de correlación alcanzado de 0.99975, lo que indica una relación directa entre las variables concentración - absorbancia. Ver Anexos II Tabla No. 3 y Gráfica No. 2

3. Barrido electrónico del estándar secundario de Albendazol:

El barrido electrónico se realizó en un rango de 200 a 500nm (UV-Vis) para determinar la longitud de onda de mayor absorción de Albendazol. En el Anexo II Gráfica No.3 se observó que a 308 nm se presenta una absorbancia máxima de 0.6, también que la absorción de Albendazol a 350nm no es significativa, sin embargo la monografía específica que ésta medición debe realizarse simultáneamente, para llevar a cabo la corrección de la línea base al eliminar la absorción de interferentes que pueden encontrarse en los excipientes de las tabletas ó en los solventes utilizados para el estudio (Agua destilada, Hidróxido de Sodio 0.1N y Ácido Clorhídrico 0.1N), como se puede observar en el barrido realizado en el Anexo II Gráfica No.4.

4. Procedimiento:

- a) Se colocó el volumen del medio de disolución, 900ml de Ácido Clorhídrico 0.1 N, en los vasos del disolutor.
- b) Se equilibró el medio de disolución a 37 ± 0.5 °C
- c) Se colocó una tableta en el medio de disolución.
- d) Se excluyeron las burbujas de aire de la superficie.
- e) Se operó el aparato en las condiciones establecidas (50 rpm por 30 minutos).
- f) Se transfirieron 4ml de la solución en estudio filtrada a un balón de 100ml y se repitió este muestreo a los 5, 10, 20 y 30 minutos.
- g) La muestra se diluyó con Hidróxido de Sodio 0.1N al volumen y se mezcló.
- h) Concomitantemente se determinó la absorbancia de la solución de la muestra de prueba y del estándar, a la longitud de onda de 308 y 350nm, utilizar Hidróxido de Sodio 0.1N, como blanco (19).

5. Cálculo de Resultados:

La cantidad de Albendazol ($C_{12}H_{15}N_3O_2S$) en mg se calculó utilizando la fórmula:

$$22.5C (A_U / A_S)$$

En donde:

C = Concentración (en μg por ml) de Albendazol en la solución estándar.

A_u = Diferencia de absorbancias a 308 y 350nm de la solución de prueba.

A_s = Diferencia de absorbancias a 308y 350nm de la solución estándar (19).

6. Interpretación:

El modelo estadístico utilizado para la interpretación de los resultados es el modelo de acercamiento independiente que utiliza el factor de Diferencia, f_1 y el factor de Similitud f_2 , para relacionar la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos (3).

a) El factor de Diferencia (f_1):

Determinó el porcentaje de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo de muestreo y fue una medida del error relativo entre las dos curvas. Idealmente, un valor de cero para f_1 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 0 y 15 para f_1 fue considerado aceptable.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum n [R_t - T_t]}{\sum n R_t} \right\} \times 100$$

n = es el número de puntos temporales de muestreo

R_t = es el valor de disolución de la corrida de referencia en el tiempo t

T_t = es el valor de disolución de la corrida de prueba en el tiempo t

b) El factor de Similitud (f_2):

Método independiente de modelo más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución, ya que fueron más de tres puntos temporales de disolución. La relación fue inversamente proporcional al promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determinó la cercanía de los dos perfiles. Por lo tanto, un valor entre 50 y 100 para f_2 es considerado aceptable y aseguró la similitud de los perfiles de disolución genérico e innovador (3).

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

Factores que se consideraron para determinar el factor de similitud:

- i. Por lo menos 12 unidades fueron utilizadas en la determinación de cada perfil de disolución.
- ii. La determinación de la disolución de los productos de prueba y de referencia se hicieron bajo las mismas condiciones.

7. Diseño de la Investigación:

El diseño de la investigación es aplicada y se clasificó como descriptiva correlacional, ya que se midió la disolución del medicamento y además se estableció la relación del comportamiento entre los medicamentos al exponerlos a las mismas condiciones (4).

La selección de productos analizados se realizó tomando tres marcas comerciales de Albendazol fabricado por industrias guatemaltecas, que se encuentran registradas en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, con actualización 2009. Los productos seleccionados cumplen con los criterios de concentración de 200mg y en presentaciones de 2 unidades.

El estudio se llevó a cabo en lotes de 12 unidades posológicas, de tres lotes diferentes, para cada marca comercial y para el producto innovador. Los productos se adquirieron de forma aleatoria en las diferentes farmacias de la ciudad. A las muestras se les hizo el análisis por triplicado en cada tiempo de muestreo (5, 10, 20 y 30 minutos), para proporcionar al estudio un grado aceptable de repetición y validez.

La cantidad disuelta del medicamento en estudio se determinó por el promedio entre lotes y repeticiones. También se aplicó el cálculo de desviación estándar y el coeficiente de variación, para determinar la dispersión de los resultados, considerando que el coeficiente de variación en los puntos temporales mas tempranos no debe ser mayor del 20% y en los otros puntos temporales no debe se mayor del 10%, condición que se cumple en todos los productos analizados.

En casos en donde las diferencias del coeficiente de variación en los puntos del mismo lote son más del 15% es necesario estimar el intervalo de confianza del 90% del lote analizado y el de referencia, y comparar los límites superiores del intervalo de confianza con los límites de similitud. El lote analizado se considera similar al de referencia, si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud.

Los resultados de disolución de todos los productos fueron lineales y repetibles con coeficientes de variación menores a 1.5%, de tal manera que los resultados obtenidos son confiables, considerando que un valor mayor a 1.5% indica posibles fuentes de heterogeneidad en los datos (4).

VIII. RESULTADOS

Tabla No. 1:

Comparación de porcentajes de disolución

Los porcentajes de disolución corresponden al promedio de los tres lotes evaluados para cada producto.

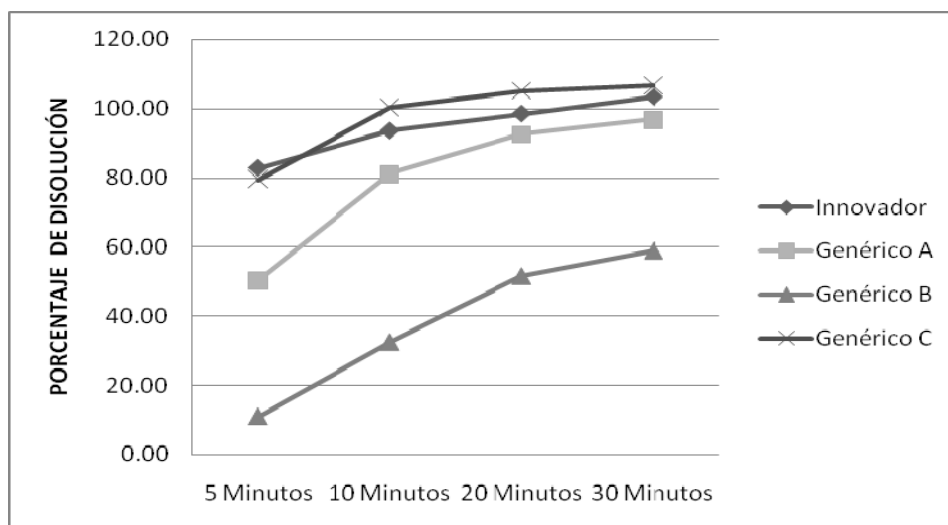
Producto	5 minutos	10 minutos	20 minutos	30 minutos
Innovador	82.78%	93.53%	98.43%	103.27%
Genérico A	50.10%	81.02%	92.56%	96.83%
Genérico B	10.91%	32.45%	51.52%	58.95%
Genérico C	79.41%	100.26%	105.21%	106.74%

Fuente: Datos experimentales
Ver resultados completos en Anexos II Tablas 4-7

Gráfica No. 1:

Perfiles de disolución

Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico y el producto innovador.



Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 2:

Factor de Diferencia f_1 y Factor de Similitud f_2

Modelo estadístico utilizado para la comparación de los perfiles de disolución.

Producto	F_1 (0-15)	F_2 (50-100)	Resultado
Genérico A	15.21	37.16	No cumple
Genérico B	59.30	12.15	No cumple
Genérico C	5.38	63.19	Cumple

Fuente: Datos experimentales
Ver Cálculos en Anexo II Tablas 9-14

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La absorción del principio activo administrado por vía oral depende de su liberación desde la forma farmacéutica, disolución bajo condiciones fisiológicas y permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Por la naturaleza crítica de éstos primeros pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del comportamiento del medicamento *in vivo* (2). La disolución del principio activo es indispensable para la biodisponibilidad del medicamento, es decir la velocidad y medida en que se absorbe el principio activo y se hace disponible en el sitio de acción para realizar su efecto terapéutico (3).

El producto innovador se utilizó como producto de referencia, por lo que su comportamiento es considerado ideal, ya que fue el primero en salir al mercado y ha pasado por todas las fases de desarrollo de un producto nuevo (investigación que incluye síntesis química, desarrollo pre-clínico, galénico y clínico). Actualmente se vende en Guatemala.

Los perfiles de disolución de los productos genéricos fueron comparados con el perfil del producto innovador y se determinaron que diferencias en la liberación del principio activo. El medicamento innovador liberó mayor cantidad de principio activo desde los primeros tiempos muestreados con respecto a los productos genéricos nacionales A y B. El producto genérico A mostró un inicio lento de liberación del principio activo y luego un incremento significativo que no alcanzó el 100% de principio activo disuelto acumulado en el medio. El producto genérico B presentó valores de concentración que representan liberaciones lentas e incompletas de principio activo en todos los tiempos de muestreo. A diferencia de éstos el producto genérico C demostró una mayor disolución desde tiempos tempranos de muestreo, que superan los resultados obtenidos por el producto innovador. Ver resultados Gráfica No. 1

Los distintos perfiles de disolución obtenidos en los productos analizados indicaron las posibles variaciones en la biodisponibilidad de los mismos, lo que puede ser un factor causante de fallos terapéuticos en la práctica clínica, como para el producto genérico B o demostrar una eficacia terapéutica que supera incluso al producto innovador, como el medicamento genérico C.

Los factores de formulación influyen directamente en la disolución del principio activo, considerando principalmente las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, los procedimientos, composición y selección de excipientes. Aunque no se tuvo acceso a las formulaciones de cada producto es probable que sean diferentes debido a la variación de pesos de las tabletas entre productos, lo que refleja diferentes proporciones de excipientes debido a que la cantidad de principio activo es conocida (200mg). Ver Anexos II tabla No. 8

El tamaño de partícula del principio activo es un factor fundamental a considerar para aumentar la velocidad de disolución de principio activo debido a que la reducción del tamaño aumenta la superficie y por lo tanto su disolución (20). Sin embargo partículas muy pequeñas pueden presentar dificultad de humectación por su tendencia a la aglomeración y al desarrollo de cargas electrostáticas, influenciando los procesos de mezcla, aglutinación, el transporte y el flujo de los polvos a través de la tolva y el alimentador de la tableteadora, así como su conducta dentro de las matrices (21). Todas las operaciones unitarias dentro del procedimiento pueden influir en la disolución del medicamento, dentro de las cuales se puede mencionar el tiempo de mezclado, granulación o fuerza de compresión.

De acuerdo a la composición de la fórmula un aumento en la concentración de los excipientes puede aumentar la velocidad de disolución considerando que no debe sobrepasar las proporciones en que pueda originar problemas posológicos (20).

En un estudio realizado en Madrid se determinó que el uso de Polivinilpirrolidona (PVP), mezcla de polímeros sintéticos lineales y sus derivados, en las formulaciones de Albendazol, incrementa la solubilidad del principio activo significativamente debido a que modifica la naturaleza cristalina polimorfa (distintas formas de cristales) a una forma amorfa. Los excipientes seleccionados deben actuar como eficientes auxiliares para la disolución. También se realizaron distintas técnicas analíticas para evaluar las características del Albendazol utilizado como materia prima y se determinó que existen diferencias fisicoquímicas importantes en las características de Albendazol utilizado como materia prima y dependen directamente del proveedor (21). Lo que ocasiona diferencia en la calidad de las materias primas y pueden dar como resultado grandes variaciones en el proceso de formulación y desarrollo de productos

genéricos, que repercuten en la biodisponibilidad de los mismos. Se puede deducir que es perfectamente explicable que formas farmacéuticas que contienen un mismo principio activo y que pertenecen a diferentes laboratorios, presentan variaciones en el grado de su efectividad clínica.

El producto innovador y los productos genéricos A y C cumplieron la condición establecida por la Farmacopea XXX de los Estados Unidos de Norteamérica para el ensayo de disolución *in vitro*, ya que alcanzaron en 30 minutos no menos del 80% del principio activo declarado en la etiqueta. El producto genérico B no cumplió la especificación de la Farmacopea.

La comparación estadística de los perfiles se realizó mediante el factor de diferencia y el factor de similitud. Se demostró que el factor de diferencia obtenido para los productos genéricos A y B se encuentra por encima de 15 (0-15), límite superior para este factor, por lo tanto no cumplen la condición de diferencia de porcentajes de liberación de principio activo entre los perfiles. Con respecto al factor de similitud se determinó que dichos productos genéricos no cumplen la condición de cercanía de los perfiles ya que los valores obtenidos se encuentran por debajo de 50, considerando que el rango aceptable es de 50-100, lo que afirma los resultados antes expuestos. El producto genérico C cumplió con el factor de diferencia y el factor de similitud, ya que los valores se encontraron dentro de los rangos de aceptación. Ver Tabla de Resultados No.2 De acuerdo a lo anterior se estableció que el producto genérico C garantiza una eficiente absorción y efecto terapéutico debido a que ha liberado el principio activo de forma similar al innovador, por lo que puede seguir a las pruebas *in vivo*, debido a que el criterio final de bioequivalencia se realiza mediante un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*. Los productos genéricos A y B no cumplieron la prueba de disolución *in vitro*, por lo que debe evaluarse el análisis fisicoquímico de materias primas y la reformulación de los productos.

La comparación de perfiles de disolución entre Albendazol genérico y Albendazol innovador no estableció la bioequivalencia de los productos genéricos, sin embargo permiten establecer las bases para la planificación de un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*, que permita garantizar a la población la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos.

X. CONCLUSIONES

1. El medicamento innovador liberó una mayor cantidad de principio activo al compararlo con los productos genéricos A y B.
2. El producto genérico C demostró una mayor disolución del principio activo que el producto innovador.
3. Los productos genérico A y B no cumplen con la prueba de disolución *in vitro*, debido a una liberación del principio activo lenta e incompleta, por lo que debe evaluarse el análisis fisicoquímico de materias primas, cambios en la formulación y selección de excipientes.
4. El producto genérico C garantiza una eficiente absorción y efecto terapéutico debido a que ha liberado el principio activo de forma similar al innovador, por lo que puede seguir a los estudios de biodisponibilidad *in vivo* (etapa 2) para establecer la bioequivalencia.
5. El producto innovador y los productos genéricos A y C cumplieron la condición establecida por la Farmacopea XXX de los Estados Unidos de Norteamérica para el ensayo de disolución *in vitro*, ya que alcanzaron en 30 minutos más del 80% del principio activo declarado en la etiqueta. El producto genérico B no cumplió con ésta condición.
6. Los productos genéricos de producción guatemalteca A y B no cumplen con los factores de Diferencia y de Similitud, ya que al compararlos con el Producto Innovador presentaron valores fuera del rango de aceptación (0-15 y 50-100).
7. El producto Genérico C cumplió con los factores de Diferencia y de Similitud, ya que presentó valores dentro del rango de aceptación (0-15 y 50-100).

XI. RECOMENDACIONES

1. Mantener rigurosamente las condiciones de pH y temperatura del estudio para todas las muestras analizadas.
2. Se recomienda que la filtración de la muestra se realice con papel filtro Whatman No. 2 y embudo de vidrio, así como también lavar con la solución diluyente al menos tres veces (solamente si la muestra se diluye). Estas medidas son necesarias para evitar la pérdida de muestra en un estudio cuantitativo.
3. Verificar la adecuada limpieza de la cristalería, especialmente en la celda del espectrofotómetro. Se recomienda utilizar alcohol absoluto y una solución de Dextrán al 5%, de ésta manera se pueden evitar fuentes de error en las lecturas.
4. Realizar la curva de calibración con estándares de referencia primarios o secundarios cuya trazabilidad sea conocida y certificada.
5. Utilizar cristalería clase A para garantizar la exactitud de los resultados.
6. Se recomienda que se tomen al menos cinco tiempos de muestreo para caracterizar la curva ascendente y la fase de meseta, y así observar el punto en que se mantiene constante la cantidad máxima de fármaco disuelto.
7. Solicitar que las Autoridades del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) realicen las pruebas de disolución y que los muestreos se hagan de manera aleatoria en el mercado, para que en caso necesario las industrias farmacéuticas realicen modificaciones en la formulación de los medicamentos y soliciten el análisis fisicoquímico de las materias primas previo a su uso.
8. Continuar con los estudios de disolución *in vitro*, ya que son el primer paso para determinar la bioequivalencia de los medicamentos y permiten establecer las bases para la planificación de un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*.

XII. REFERENCIAS

1. Center for drug evaluation and research. Guía para la industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Consultado el 11 de abril 2008.
2. Prácticas de Biofarmacia y Farmacocinética. Consultado el 11 de abril 2008. Disponible en:
http://pmid.proves.ub.edu/becari/biofarmacia/versio_castella.pdf.
Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
3. Diez Rodríguez, M. 1999 Genéricos: Claves para su Conocimiento y Comprensión. Madrid, España. Editores Médicos S.A. 431 p.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA1-1998, Medicamentos genéricos intercambiables. Consultado el 13 de Abril 2008. Disponible en:
<http://www.cofepris.gob.mx/>
5. De Gandarias, I., Determinación de la intercambiabilidad de Amoxicilina genérica de 500 mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución. 2008. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
6. Velásquez S., A.B., Comparación del perfil de disolución del Captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. 2008. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
7. Sajquim, S.Y. 2007. Equivalencia Terapéutica entre Aciclovir Genérico y el Innovador por medio de comparación de perfiles de disolución. Tesis licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.

8. Kreitz, J.P. 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 Química Farmacéutica.
9. Alarcón, A.I. 2005. Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala. Tesis licenciado en Química Farmacéutica. Universidad del Valle de Guatemala. Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades.
10. Barrientos M., H. 2003. Evaluación de la disponibilidad In Vitro de Celecoxib en preparaciones sólidas de administración oral. Universidad del Valle de Guatemala
11. Comparación de perfiles de disolución en tabletas de Albendazol, utilizando el aparato 2 de la USP. Consultado el 28 de enero 2009.
Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14954503>
12. Estudio de calidad Farmacéutica de comprimidos de Ibuprofeno de 400 mg Consultado el 6 de abril 2008. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar>
13. Estudio de bioequivalencia in Vitro de 4 productos de amoxicilina trihidrato del mercado colombiano. Consultado el 21 de abril 2008.
Disponible en: <http://www.farmacia.unal.edu.co>
14. Respaldo de la Reglamentación farmacéutica cubana para la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos. Consultado el 28 de enero 2009.
Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_1_04/far09104.htm
15. Revista Cubana de Farmacia, Ensayo de disolución para las tabletas de Pentoxifilina 400 mg de liberación controlada. Consultado el 6 de abril 2008.
Disponible en: http://:cielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid

16. Revista Cubana de Farmacia, Evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de Metildopa de producción nacional contra Aldomet[®] Consultado el 21 de abril 2008.
Disponible en: http://cielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid
17. Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de Albendazol, elaboradas por industrias mexicanas, utilizando el aparato 2 y 4 de la USP. Consultado el 29 de enero 2009. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14954503>
18. Determinación de la disolución y eficacia de dos productos genéricos de Albendazol, elaborados localmente en Nepal y la comparación con el producto innovador (GlaxoSmithKline). Consultado el 02 de febrero 2009.
Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=1865508>
19. United States Pharmacopeia XXX & Nacional Formulary. 2008. Convention Inc Toronto. 3965 p.
20. Fuentes, I., Rubio, K., Hernández, L. 2006. Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencial y tamaño de partícula para determinar la calidad de materias primas. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Distrito Federal, México. 57 p.
21. Torrado, D. 1994. Estudio farmacéutico de nuevas formulaciones de Albendazol. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia, Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Madrid, España. 305 p.
Disponible en: www.eprints.ucm.es/tesis/199119961019
22. Arias, T. 1999. Glosario de Medicamentos: Desarrollo evaluación y uso, Organización Panamericana de la Salud 223 p.
23. Biofarmacia 1993. Editorial El Manual Moderno México DF 487 p.
24. Raaflaub, J. 1995 Farmacocinética. Suiza. Editores Roche. 126 p.
25. Genaro, A.R. 2003. Remington Farmacia. 20^a Edición. México. Editorial Médica Panamericana. 1870 pp.
26. Skoog, D. 1989. Análisis Instrumental. 2^a edición México D.F. Editorial Mc Graw Hill. 782 p.

27. Botero, D. Restrepo, M. 1998. Parasitosis Humana. 3^a edición. Medellín, Colombia. Editorial Corporación para investigaciones biológicas. 457 p.
28. Mycek, M. y Harvey R. 2006 Farmacología. 2^a edición. México D.F. Editorial Mc Graw Hill. 590 p.
29. Sweetman, S. 2007. Martindale, The Complete Droug Reference. 35 edición. USA. Pharmaceutical Press. 2190 p.
30. Katzung, B. 2005. Farmacología básica y clínica. 9^a edición. México D.F. Editorial El Manual Moderno. 1152 p.
31. Pr Vademécum. Albendazol. Consultado el 5 de Abril 2008. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos/a/1394/2/albendazol.html>
32. Disolutores. Electrolaboratorio. Consultado el 23 de Abril 2008. Disponible en : www.datelmx.com/.../Images/tablet_diss

ANEXOS I

A. GENERALIDADES

I. Especialidades Farmacéuticas

Todas las especialidades pueden agruparse en cuatro categorías desde el punto de vista de la titularidad (o derechos de propiedad) de la investigación realizada con la molécula en cuestión: innovador, licencias, copias y genéricos (22).

a) Medicamento Original o Innovador

Contiene un principio activo nuevo y se ha realizado completamente su investigación y desarrollo, desde su síntesis hasta su utilización clínica. Generalmente está comercializado en distintos países, incluso con el mismo nombre, y en algunas ocasiones su marca es considerada por los prescriptores como sinónimo del principio activo (22).

b) Licencias o Segundas Marcas

Se trata de los mismos productos que el innovador, comercializados por otras compañías farmacéuticas con autorización expresa del investigador. La solicitud de registro del medicamento consiste en éste caso en documentación cedida por el primer laboratorio, que tras un acuerdo comercial proporciona toda la información técnica necesaria de su propio expediente de registro, constituyendo un “medicamento clónico” del original. De esta manera el laboratorio innovador trata de sumar el potencial de diversas redes comerciales introduciendo un mismo producto (22).

c) Copias o Productos Esencialmente Similares a otros ya autorizados

En esta categoría se agrupan todas las especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo el mismo principio activo pero sin consentimiento de éste. Carecen de ensayos clínicos propios, basan sus datos de seguridad y eficacia terapéutica en la documentación publicada que existe

sobre dicho principio activo. En éste grupo existe confusión sobre los genéricos, fundamentalmente por dos aspectos: el nombre comercial y la demostración de equivalencia terapéutica o no. La mayoría de las copias se denominan con una marca de fantasía que les permite competir en el mercado. También existen copias cuyo nombre es el principio activo bajo la Denominación Común Internacional (DCI), seguido del nombre del titular o fabricante de la especialidad. La existencia de bioequivalencia, con respecto al producto innovador, es un requisito indispensable para medicamentos genéricos (22).

d) Medicamentos genéricos

Es la especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia.

Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse intercambiables siempre que se haya demostrado su bioequivalencia (1).

2. La Biofarmacia

El rendimiento terapéutico de un fármaco, tras su administración al organismo no depende únicamente de su actividad farmacológica dado que la respuesta esperada también estará en función de la cantidad y de la velocidad en que el fármaco acceda al lugar de acción o biofase. Por este motivo, las respuestas terapéuticas están más relacionadas con la cantidad y velocidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica que con la dosis administrada (23).

La Biofarmacia estudia la influencia de la formulación sobre su actividad terapéutica. En ella se consideran los efectos de la forma de dosificación sobre la respuesta biológica y los factores que pueden afectar al principio activo y a la forma farmacéutica que lo incluye. La fase biofarmacéutica se describe en tres etapas: Liberación Disolución y Absorción (23).

a) Liberación

Al recibir cierta dosis de un Principio Activo (dosis normal) incluida en una forma farmacéutica. El medicamento constituye inicialmente una reserva de principio activo a nivel del lugar de administración que se comporta como un depósito del que necesariamente sale el fármaco (sistema de liberación). Es evidente que según la vía de administración y según la forma farmacéutica la liberación puede ser compleja, rápida y completa (23).

La liberación del fármaco se efectúa bajo la influencia del medio biológico y condiciones mecánicas del lugar de administración. La finalidad es la obtención de una dispersión del fármaco en estado sólido en el medio acuoso del lugar de administración (24).

b) Disolución

Se define al proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución, o es el proceso en el cual una sustancia sólida se disuelve en un medio (23).

Es la fragmentación de una forma farmacéutica o una sustancia en moléculas o iones dispersos homogéneamente en un líquido (24).

c) Absorción

La absorción describe el paso de un fármaco hacia la sangre, desde el tracto gastrointestinal, músculo, piel, mucosa bucal, Etc. Cuando un

medicamento se administra por vía enteral, la respuesta al fármaco depende de la velocidad con que ocurre la absorción y de la cantidad absorbida. Existen dos aspectos críticos en la absorción de un medicamento: la velocidad a la que ocurre la absorción del medicamento y la cantidad del medicamento que alcanza la circulación sistémica (23).

Normalmente, cerca del 75% de un fármaco administrado por vía oral se absorbe de 1-3 horas, aunque esto puede variar debido a factores fisiológicos (motilidad gastrointestinal y flujo sanguíneo esplácnico) y a la formulación del fármaco (24).

La cantidad de fármaco absorbido por unidad de tiempo o la velocidad de absorción de la dosis oral depende de:

- i. La cantidad del medicamento disponible para absorberse.
- ii. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco: grado de ionización, liposolubilidad y peso molecular (la absorción será más rápida mientras se incrementa la liposolubilidad y menos ionizada esté la molécula).
- iii. La superficie capaz de absorber el fármaco (a mayor superficie expuesta mayor será la absorción)
- iv. La presencia del gradiente de concentración entre el tracto gastrointestinal y la sangre (23).

Este fenómeno depende también de las fases que le han precedido en la fase biofarmacéutica, puesto que no puede absorberse más principio activo que el que se ha liberado previamente de la forma farmacéutica, y disuelto en el medio biológico del sitio de administración (23).

La absorción de fármacos es un proceso complejo que comprende varias etapas, que pueden alterar la velocidad de absorción y la cantidad de fármaco absorbido. Para que un fármaco se absorba primero debe disolverse en los fluidos intestinales, después debe evacuar para

poder ponerse en contacto con la mucosa del intestino delgado donde, debido a la amplia superficie, se absorbe la mayor parte de la dosis. El tiempo necesario para que el medicamento se disuelva y llegue a los sitios de absorción determinará la velocidad de absorción.

Una forma farmacéutica oral debe permitir que el fármaco entre en contacto con los fluidos gastrointestinales para que pueda disolverse. Por esto la forma farmacéutica debe desintegrarse y liberar al principio activo (23).

Aunque una fracción pequeña de la dosis se absorbe desde el estómago, la mayor parte se absorbe una vez evacuado del estómago. El vaciamiento gástrico es un factor que influye en la velocidad de absorción, y está sujeto a una enorme variabilidad debido a que a su vez muchos factores lo influyen:

- i. El contenido gástrico: Al aumentar el contenido, la velocidad de vaciado disminuye. La velocidad disminuye aún más cuando se ingieren alimentos que contienen lípidos o ácidos grasos.
- ii. La postura corporal: el vaciamiento es más rápido cuando la persona está de pie, que cuando está sentada o acostada; además se ha teorizado que el yacer sobre el lado izquierdo retarda más el vaciamiento gástrico.
- iii. El estado mental: la tensión o la ansiedad pueden aumentar la velocidad del vaciamiento gástrico y estados depresivos tienden a reducirla (23).

Las etapas de liberación y de disolución pueden ser factores limitantes de la absorción, tanto en magnitud como en velocidad (24).

3. La Absorción en la administración oral

Es el modo de administración más antiguo, más cómodo y el que presenta menores inconvenientes por su mayor seguridad y menor precio. La absorción medicamentosa es posible a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, a condición de que la permanencia del principio activo sea suficiente. Esto excluye al esófago, pero incluye la cavidad bucal, siempre y cuando el contacto con la superficie de absorción sea prolongado. La importancia de absorción varía según el nivel del aparato digestivo:

- a) Cavidad bucal: A este nivel existen condiciones favorecedoras para la absorción de fármacos: epitelio pluricelular estrecho, pH débilmente ácido y una rica vascularización que permite un paso rápido a través de la mucosa oral hacia el medio sanguíneo.
- b) Estómago: Su vascularización reducida ofrece una limitada superficie de absorción.
- c) Intestino Delgado: Se encuentran las características anatómicas y fisiológicas más favorables para la absorción (23).

La importancia de la superficie de absorción es considerable por los numerosos repliegues de la mucosa intestinal (válvulas conniventes) particulares en el yeyuno e íleon. Estos repliegues poseen microvellosidades recubiertas de un epitelio que se caracteriza por la intensa actividad. La existencia de una red capilar sanguínea y linfática en cada una de las vellosidades permite una absorción de elevada intensidad. Por otra parte la motilidad intestinal, movimiento de vellosidades y larga permanencia del fármaco en éstos segmentos son elementos favorables del paso del principio activo hacia el medio sanguíneo. Las condiciones de pH aunque variable según los elementos intersticiales, pueden permitir el paso de una gran variedad de moléculas (23).

4. Equivalencia Terapéutica

La equivalencia es la relación que existe entre dos productos farmacéuticos que muestran idéntica biodisponibilidad es decir, la proporción del fármaco que alcanza la circulación sistémica, después de ser administrados a la misma dosis, por lo que sus efectos terapéuticos son esencialmente los mismos (24).

Dos productos farmacéuticos son equivalentes terapéuticos si después de su administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos y han sido determinados por los estudios apropiados (clínicos, farmacodinámicos o de disolución *in vitro*). Dichos estudios son determinados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (4).

5. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica SCB

Es un marco científico establecido por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, considerando tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que determinan la velocidad y cantidad de absorción del principio activo desde la forma farmacéutica (4).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica clasifica los principios activos en cuatro clases:

- 1) Fármacos de alta solubilidad – alta permeabilidad
- 2) Fármacos de baja solubilidad – alta permeabilidad
- 3) Fármacos de alta solubilidad – baja permeabilidad
- 4) Fármacos de baja solubilidad – baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* exitosa (4).

Los fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad (clase 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad (clase 3), presentan una disolución del 85% en HCl 0,1 N 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 (3).

El tiempo de vaciamiento gástrico 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 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 (4).

Estos factores permiten determinar la intercambiabilidad terapéutica basándose únicamente en los resultados obtenidos de pruebas *in vitro* (3).

Para fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad (clase 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad, la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una limitada velocidad de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos que presentan baja solubilidad y baja permeabilidad (clase 4) poseen problemas significativos para la entrega oral del fármaco (3).

De acuerdo a éste sistema Albendazol se clasifica en la clase 4 y para determinar su equivalencia terapéutica es necesario realizar estudios comparativos de biodisponibilidad *in vivo*, además de las pruebas de disolución *in vitro*; por lo que el presente estudio busca establecer una predicción de la intercambiabilidad terapéutica del medicamento (3).

B. DISOLUCIÓN *IN VITRO*

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 medicinal, 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, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y determinar la equivalencia terapéutica entre medicamentos genéricos e innovadores, por lo tanto su intercambiabilidad (3,4).

i. Especificaciones de Disolución

Las especificaciones de disolución deben basarse en el proceso de desarrollo del fármaco y el rendimiento *in vitro* entre lotes. En el caso de un producto medicinal genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia. Se describen tres categorías de especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata.

- a) Especificaciones de punto único: Prueba de control de calidad rutinaria.
- b) Especificaciones de dos puntos: Caracterización de la calidad del producto medicinal. Prueba de control de calidad rutinaria (disolución lenta poco soluble en agua).
- c) Comparación de perfiles de disolución: Aceptación de la igualdad de productos bajo cambios en relación a sus formas posológicas orales sólidas de liberación modificada. Para eximir de los requisitos de bioequivalencia para las concentraciones menores de una forma de dosificación y para apoyar requisitos de bioequivalencia (3).

C. ALBENDAZOL

Los fármacos antihelmínticos tienen como finalidad actuar sobre sitios blanco de los parásitos pero que están ausentes o tienen características distintas en el huésped que los alberga (29).

Con el descubrimiento del Tiabendazol en 1961 se abrieron las puertas para el desarrollo de derivados del benzimidazol con actividad antiparasitaria, entre otros el Mebendazol y el Albendazol. El Albendazol es muy efectivo para el tratamiento de la Helmintiasis y es uno de los medicamentos que se utiliza en las campañas masivas de desparasitación (29).

Albendazol es un carbamato benzimidazólico, antihelmíntico de amplio espectro de administración por vía oral, es el medicamento de elección y está aprobado en EUA para tratamiento de varias parasitosis (30).

I. Mecanismo de acción

Albendazol daña de forma selectiva los microtúbulos citoplasmáticos de las células intestinales de los nematodos pero no del huésped, ocasionando la ruptura de las células y la pérdida de funcionalidad secretora y absorptiva. En consecuencia, se produce una acumulación de sustancias secretoras en el aparato de Golgi del parásito, disminuyendo la captación de glucosa y la depleción de los depósitos de glucógeno. Como muchas de las sustancias secretoras presentes en el aparato de Golgi son enzimas proteolíticas que se liberan intracelularmente, la consecuencia final es la autólisis de la célula intestinal y, finalmente, la muerte del gusano (29,30).

2. Propiedades Farmacocinéticas

- a) **Absorción y metabolismo:** Se absorbe poco (<5%) tras la administración oral. El fármaco sufre rápidamente un metabolismo de primer paso en hígado y no se detecta generalmente en plasma (31).

El sulfóxido de Albendazol es el metabolito primario, el cual se considera la fracción activa en la eficacia frente a las infecciones tisulares sistémicas. La semivida plasmática del sulfóxido de Albendazol es de 8.5 horas. Después de una administración oral única de 400 mg de Albendazol tomado en el desayuno, se ha comunicado que el metabolito farmacológicamente activo, el sulfóxido de Albendazol, alcanza concentraciones plasmática desde 1,6 a 6,0 mmol/l. El efecto farmacológico sistémico de Albendazol aumenta si la dosis se administra con una comida rica en grasas, que aumenta aproximadamente 5 veces la absorción (29,30).

- b) **Excreción:** Albendazol y sus metabolitos se eliminan principalmente por la bilis, apareciendo sólo una pequeña proporción en orina. Se ha demostrado que la eliminación de los quistes ocurre después de varias semanas de tratamiento prolongado (28).

3. Indicaciones

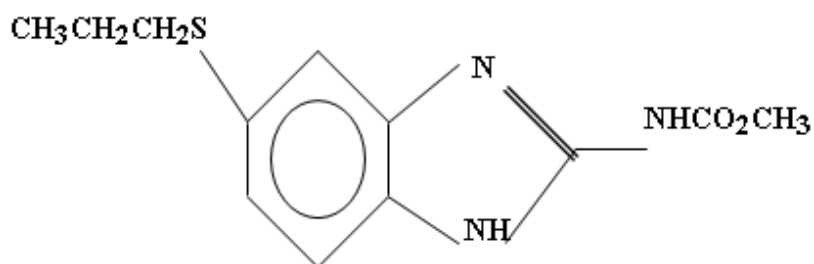
El Albendazol es el tratamiento de elección para *Ascaridiasis* y *Trichuriasis*, una dosis única de 400mg (repetición de la dosis a los 3 días en infecciones graves y en *Oxiuriasis*). En *Hidatidiasis* la dosis es de 400mg dos veces al día, junto con alimentos durante un mes o más. En la *Neurocisticercosis* Albendazol es el medicamento de elección, se administra en dosis de 400mg/dos veces al día hasta por 21 días. En *Larva migrans* cutánea la dosis es de 400mg/día por tres días, en *Capilariasis* intestinal

es de 400mg/día por 10 días. También tiene actividad contra *Triquinosis* 400mg dos veces/día por 1 a 2 semanas y contra *Clonorchiasis* 400mg dos veces/día por una semana (29).

4. Reacciones Adversas

Durante el tratamiento con Albendazol, se han producido elevaciones leves a moderadas de las enzimas hepáticas (16% de los pacientes en los ensayos clínicos). Las siguientes reacciones adversas han aparecido con una frecuencia elevada (>1%) asociadas al tratamiento con Albendazol cuando se tratan pacientes con equinococosis: Molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos). Leucopenia. Mareos y cefalea. Alopecia reversible (adelgazamiento del cabello y pérdida moderada del mismo). Fiebre. Se han registrado casos raros (<0,1%) de pancitopenia, granulocitopenia, y de aplasia de médula ósea, por lo que se recomiendan recuentos leucocitarios (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Muy raramente se han producido reacciones de hipersensibilidad como erupción, prurito y urticaria (30, 31).

5. Estructura Química del Albendazol



Fuente: Albendazol (31)

XIV. ANEXOS II

A. CURVA DE CALIBRACIÓN DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO DE ALBENDAZOL

Dilución	Concentración mg/ml	Concentración mg	Absorbancia 308nm
1/10	0.0009	20.25	0.0696
1/5	0.0018	40.50	0.1184
2/5	0.0036	81.00	0.2341
3/5	0.0054	121.50	0.3557
4/5	0.0072	162.00	0.4677
1	0.0090	202.50	0.5924

Fuente: Datos experimentales

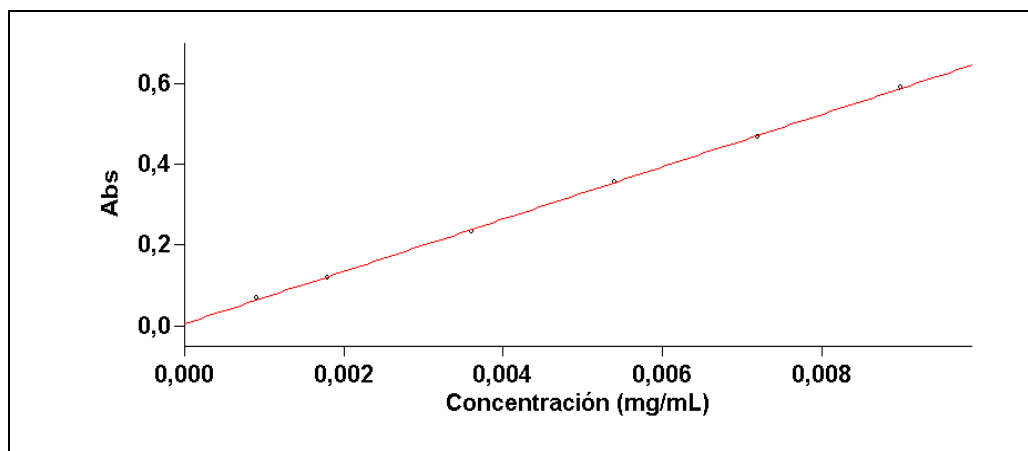
Tabla No. 3

1. Ecuación a 308nm

$$y = 64.7811 x + 0.00508$$

$$r = 0.99975$$

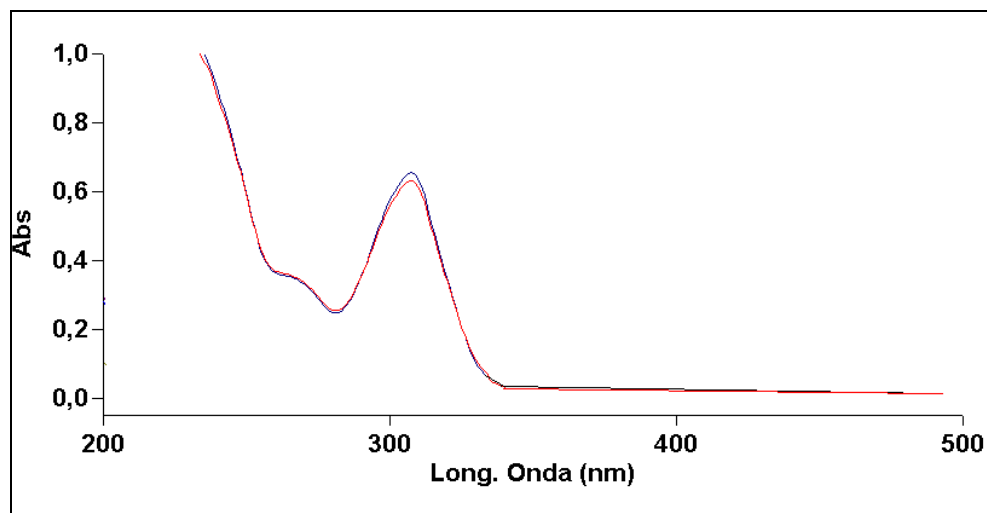
2. Gráfica de la Curva de Calibración



Fuente: Datos experimentales

Gráfica No. 2

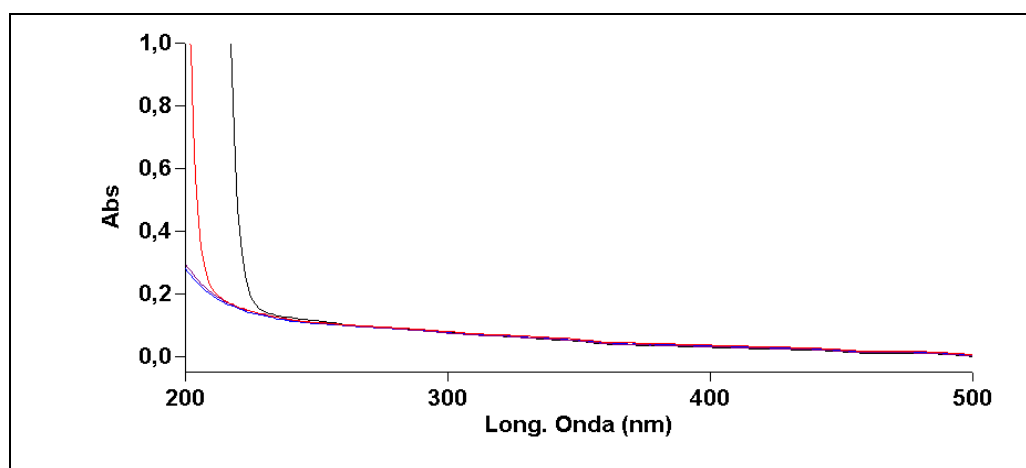
B. BARRIDO ELECTRONICO DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO DE ALBENDAZOL



Fuente: Datos experimentales

Gráfica No. 3

C. BARRIDO ELECTRÓNICO DE SOLVENTES



Fuente: Datos experimentales

Gráfica No. 4

D. PROMEDIOS DE DISOLUCIÓN

a) Producto Innovador

Lote	5 minutos		10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C	%	C	%	C	%	C	%
1	165.31	82.66	187.55	93.78	196.30	98.15	207.24	103.62
2	166.60	83.30	187.44	93.72	197.13	98.57	206.34	103.17
3	164.77	82.39	186.17	93.09	197.13	98.57	206.91	103.46
Promedio	165.56	82.78	187.05	93.53	196.85	98.43	206.83	103.27
S	0.9403		0.7669		0.4792		0.4553	
CV	0.5680		0.4100		0.2434		0.2201	

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 4

b) Producto Genérico A

Lote	5 minutos		10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C	%	C	%	C	%	C	%
1	100.19	50.10	162.35	81.18	184.98	92.49	193.57	96.78
2	100.05	50.03	161.12	80.56	185.13	92.57	193.81	96.90
3	100.30	50.15	162.64	81.32	185.24	92.62	193.63	96.82
Promedio	100.18	50.10	162.04	81.02	185.12	92.56	193.67	96.83
S	0.1253		0.8070		0.1306		0.1249	
CV	0.1250		0.4980		0.07053		0.0645	

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 5

c) Producto Genérico B

Lote	5 minutos		10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C	%	C	%	C	%	C	%
1	21.87	10.93	64.90	32.45	102.67	51.34	118.22	59.11
2	21.62	10.81	64.99	32.49	103.14	51.57	118.43	59.22
3	21.98	10.99	64.84	32.42	103.31	51.66	117.05	58.53
Promedio	21.82	10.91	64.91	32.45	103.04	51.52	117.90	58.95
S	0.1845		0.0755		0.3315		0.7436	
CV	0.8455		0.1163		0.3217		0.6307	

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 6

d) Producto Genérico C

Lote	5 minutos		10 minutos		20 minutos		30 minutos	
	C	%	C	%	C	%	C	%
1	158.61	79.30	200.75	100.38	210.37	105.18	213.32	106.66
2	158.59	79.29	200.06	100.03	209.79	104.90	213.34	106.67
3	159.33	79.66	200.72	100.36	211.08	105.54	213.75	106.88
Promedio	158.84	79.41	200.51	100.26	210.41	105.21	213.47	106.74
S	0.4216		0.3900		0.8349		0.2427	
CV	0.2654		0.1945		0.3968		0.1137	

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 7

E. PROMEDIO DE PESOS DE LAS TABLETAS

Producto	Innovador	Genérico A	Genérico B	Genérico C
Peso	0.66g	0.69g	0.49g	0.54g

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 8

F. CÁLCULO DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN MEDIANTE EL FACTOR DE DIFERENCIA f_1

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_n [R_t - T_t]}{\sum_n R_t} \right\} \times 100$$

a) Producto Genérico A

$R_t - T_t$	$\sum_n [R_t - T_t]$	$\sum_n R_t$	$\frac{\sum_n [R_t - T_t]}{\sum_n R_t}$	$\times 100$
32.68	57.50	378.01	0.15	15.21
12.51				
5.87				
6.44				

$$f_1 = 15.21$$

$$f_1 > 15 \text{ (0-15)}$$

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 9

b) Producto Genérico B

Rt-Tt	$\Sigma_n [Rt-Tt]$	$\Sigma_n Rt$	$\Sigma_n [Rt-Tt] / \Sigma_n Rt$	x 100
71.87	224.18	378.01	0.59	59.30
61.08				
46.91				
44.32				

$$f_1 = 59.30$$

$$f_1 > 15 \text{ (0-15)}$$

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 10

c) Producto Genérico C

Rt-Tt	$\Sigma_n [Rt-Tt]$	$\Sigma_n Rt$	$\Sigma_n [Rt-Tt] / \Sigma_n Rt$	x 100
3.37	20.35	378.01	0.05	5.38
6.73				
6.78				
3.47				

$$f_1 = 5.38$$

$$f_1 < 15 \text{ (0-15)}$$

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 11

G. CÁLCULO DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN MEDIANTE EL FACTOR DE SIMILITUD F_2

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \Sigma_n (Rt-Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

a) Producto Genérico A

Rt-Tt	$(Rt-Tt)^2$	$\Sigma_n (Rt-Tt)^2$	$\left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \Sigma_n \right]$	$\exp^{-0.5}$	x 100	log	x 50
32.68	1067.98	1300.41	326.10	0.0554	5.54	0.74	37.16
12.51	156.50						
5.87	34.46						
6.44	41.47						

$$f_2 = 37.16$$

$$f_2 < 50$$

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 12

b) Producto Genérico B

Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	$\Sigma n(Rt-Tt)^2$	$[1 + (1/n)\Sigma n]$	exp -0.5	x 100	log	x 50
71.87	5165.29	13060.86	3266.21	0.0175	1.75	0.24	12.15
61.08	3730.76						
46.91	2200.55						
44.32	1964.26						

$$f_2 = 12.15$$

$$f_2 < 50$$

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 13

c) Producto Genérico C

Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	$\Sigma n(Rt-Tt)^2$	$[1 + (1/n)\Sigma n]$	exp -0.5	x 100	log	x 50
3.37	11.36	114.66	29.66	0.18	18.36	1.26	63.19
6.73	45.29						
6.78	45.97						
3.47	12.04						

$$f_2 = 63.19$$

$$f_2 > 50$$

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 14