



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA *IN VITRO***  
**DE FORMULACIONES GENÉRICAS**

Autor: Laura Redondo Flórez

D.N.I.: 51132867A

Tutor: Dr. Damián Córdoba Díaz

Convocatoria: 30 de junio de 2015

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	3
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
2.1 MODELOS MATEMÁTICOS .....	4
2.2 PARÁMETROS AMODELÍSTICOS .....	6
2.3 TABLAS DE ACEPTACIÓN.....	7
2.4 FACTORES DE SIMILITUD Y DIFERENCIA .....	8
<b>3. OBJETIVO</b> .....	9
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	9
<b>5. RESULTADOS</b> .....	10
5.1 FASE INICIAL DE BÚSQUEDA Y ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES .....	10
5.2 FASE DE TRATAMIENTO DE DATOS .....	11
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	17
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	18
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	19
8.1 FUENTES PRIMARIAS.....	19
8.2 FUENTES SECUNDARIAS .....	20

## 1. RESUMEN (ajustado a 250 palabras como máximo)

El aumento del uso de medicamentos genéricos en la última década hace necesario asegurar la equivalencia *in vitro* de las diferentes formas farmacéuticas genéricas que salen al mercado y son ofrecidas a la población. Aunque se dispone de diferentes métodos para asegurar dicha equivalencia, el ensayo *in vitro* de referencia es el de disolución.

El objetivo de esta memoria bibliográfica ha sido profundizar en el conocimiento de dicho ensayo y fundamentalmente en el tratamiento matemático de los resultados.

Para ello se ha seleccionado el ácido acetil salicílico como fármaco de referencia y se han revisado las principales farmacopeas de este fármaco en comprimidos. Tomando los datos experimentales procedentes del ensayo de disolución aportados por el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica con un medicamento de referencia y dos marcas genéricas de AAS, se ha elaborado, conforme a una revisión bibliográfica exhaustiva de cómo deben realizarse dichos ajustes, una hoja de cálculo en Excel 2010 para proceder al tratamiento de datos. Mediante esa hoja de cálculo se han obtenido los diferentes parámetros modelo dependientes e independientes que definen los perfiles. La revisión bibliográfica realizada, ha permitido diseñar una hoja de cálculo sencilla para calcular los principales parámetros derivados de los estudios de velocidad de disolución de aplicación en el desarrollo de formulaciones genéricas.

## 2. INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha habido un aumento notable en el uso de medicamentos genéricos como alternativa al uso del medicamento de referencia por diversos motivos, entre los que destacan la expiración de numerosas patentes de moléculas de origen sintético dentro del grupo de medicamentos más comercializados, el menor costo para el sistema nacional de salud, etc.

Según la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos <sup>1</sup>, un medicamento genérico es “*todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica*”. Se entiende por bioequivalencia “*la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y cantidad a la que el*

*ingrediente activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se encuentra disponible en el sitio de acción del fármaco, cuando se administra en la misma dosis molar en condiciones similares”<sup>2</sup>.*

Para asegurar la equivalencia *in vitro* de las diferentes formas farmacéuticas, las principales farmacopeas indican que el ensayo más relevante es el ensayo de velocidad de disolución. Este ensayo ha sido explicado en profundidad en diferentes asignaturas que imparte el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica como son, la Tecnología Farmacéutica I, II y III y Biofarmacia y Farmacocinética. Para poder entender adecuadamente este ensayo es preciso integrarlo con conocimientos fisicoquímicos del fármaco y la forma farmacéutica. Generalmente, la interpretación cuantitativa de los valores obtenidos en el ensayo de disolución, se facilita mediante el uso de ecuaciones genéricas, que trasladan matemáticamente la curva de disolución obtenida en función de determinados parámetros. En algunos casos, estas ecuaciones pueden ser deducidas por análisis teóricos. Dependiendo del tipo de principio activo, de su polimorfismo, el grado de cristalinidad, el tamaño de partícula, su solubilidad y otras muchas variables habría modificaciones en la farmacocinética y posterior farmacodinamia.

## **2.1 MODELOS MATEMÁTICOS**

Los principales modelos matemáticos<sup>3</sup> a los que se ajustan los comprimidos de liberación prolongada y que han sido considerados en esta memoria son la cinética de orden 0, la cinética de orden 1 y el modelo de Weibull.

### ▪ **Cinética de orden 0**

Este tipo de cinética se utiliza para describir la liberación de formas farmacéuticas que no se disgregan y que liberan el principio activo de una manera lenta, asumiendo que el área no se ve modificada y que no se obtienen condiciones en el equilibrio. La expresión matemática que la define es la siguiente:

$$Q_1 = Q_0 + k_0 \cdot t$$

Donde  $Q_1$  se corresponde con la cantidad de fármaco disuelto a tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco,  $t$  es tiempo y  $k_0$  es la constante del proceso.

▪ **Cinética de orden 1**

Este modelo es usado para describir la absorción y/o eliminación de algunos fármacos. Combinando la ecuación de Noyes – Whitney, la modificación de Brunner y la adaptación de ésta por parte de Hixson y Crowell, quedaría reescrita como:

$$\frac{dW}{dt} = k \cdot S(C_s - C)$$

$$\frac{dW}{dt} = \frac{k \cdot S}{V} (V \cdot C_s - W) = k (V \cdot C_s - W)$$

Donde  $C$  es la concentración del soluto a tiempo  $t$ ,  $C_s$  es la solubilidad en el equilibrio en la temperatura ensayada,  $W$  es la cantidad de soluto en disolución a tiempo  $t$ ,  $dW/dt$  es la velocidad de cesión del soluto al medio a tiempo  $t$ ,  $V$  es el volumen y  $k$  es una constante de proporcionalidad de primer orden.

Integrando la ecuación anterior queda:

$$W = V \cdot C_s (1 - e^{-k \cdot t})$$

También se puede expresar en logaritmo neperiano de la siguiente manera:

$$\ln (V \cdot C_s - W) = \ln V \cdot C_s - k \cdot t$$

Para normalizarla y poder equipararla al resto de ecuaciones, se puede expresar también en función de la cantidad de fármaco presente en disolución:

$$Q = Q_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

$$\ln \frac{Q}{Q_0} = k \cdot t$$

$$\ln Q = \ln Q_0 - k \cdot t$$

Donde  $Q$  es la cantidad de fármaco liberada en tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial de fármaco en la disolución y  $k$  es la constante de primer orden que regula el proceso.

Este modelo describe típicamente el comportamiento de fármacos solubles en matrices acuosas, en las que su liberación es proporcional a la cantidad de principio activo remanente en su interior.

### ▪ Modelo de Weibull

El modelo de Weibull es un modelo adaptado para los procesos de disolución y liberación. Puede ser aplicada para la mayoría de los tipos de curvas de disolución. La ecuación de Weibull expresa la fracción acumulada del fármaco,  $m$ , en una disolución a tiempo  $t$ , por la siguiente expresión:

$$m = 1 - e^{-\frac{(t-Ti)^b}{a}}$$

Donde  $a$  define la escala de tiempo del proceso,  $Ti$  representa el tiempo de retraso antes de comenzar el proceso de disolución o liberación, que en la mayoría de los casos será 0. La forma paramétrica  $b$  caracteriza la curva ya sea exponencial, sigmoidea, forma de S, curvatura hacia arriba seguida de un punto o parabólica, con una pendiente inicial elevada que después se vuelve exponencial.

Esta ecuación puede ser reordenada y queda:

$$\log[-\ln(a - m)] = b \cdot \log(t - Ti) - \log a$$

De esta se puede obtener una relación lineal a partir de un parcelado  $\log - \log$  de  $-\ln(1 - m)$  frente a tiempo  $t$ . La forma paramétrica  $b$  se obtiene por la pendiente de la línea y la escala paramétrica  $a$ , y se estima desde el valor de ordenada ( $1/a$ ) a tiempo  $t = 1$ . El parámetro  $a$  puede ser reemplazado por el tiempo  $t$  que da más información de la disolución,  $T_d$ , que se define por  $a = (T_d)^b$ , y se interpreta en la gráfica como el valor de tiempo correspondiente a la ordenada  $-\ln(1 - m) = 1$ . Ya que  $-\ln(1 - m) = 1$  es equivalente a  $m = 0.632$ ,  $T_d$  representa el tiempo del intervalo necesario para disolver o liberar el 63,2 % del fármaco presente en la forma farmacéutica.

Hay que destacar que debido a que es un modelo empírico y que no se ha deducido de ningún modelo cinético, presenta algunas limitaciones y ha sido cuestionado y objeto de algunas críticas, ya que no hay ningún fundamento cinético y podría describir pero no caracterizar adecuadamente la cinética de disolución del principio activo. Además, no hay ningún parámetro relacionado con la tasa de disolución intrínseca del principio activo. Por otro lado, está limitado su uso para correlaciones *in vivo* e *in vitro*.

### 2.2 PARÁMETROS AMODELÍSTICOS

En la bibliografía además se encuentran dos parámetros modelo independientes o amodelísticos<sup>4,5,6</sup> como son la eficacia de disolución a los 30 minutos (ED30) y el tiempo medio de disolución al mismo tiempo (TMD30). Estos parámetros son muy útiles cuando se desea comparar distintos perfiles, sobre todo cuando éstos no se ajustan al mismo modelo cinético. ED30 se define como el

porcentaje del área de un rectángulo descrito por el 100% de principio activo disuelto y el tiempo. Por su parte, el TMD se define como el cociente entre el primer momento y el momento cero de la curva que representa la velocidad de disolución instantánea frente al tiempo, y viene dado por la relación entre el área complementaria al área bajo la curva de disolución acumulada (ACC) y la cantidad acumulada disuelta al tiempo máximo considerado ( $M_{\infty}$ ).

Las expresiones matemáticas que permiten calcular dichos parámetros son las siguientes:

$$ED_t(\%) = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} \cdot t} 100 \qquad TMD = \frac{ACC}{M_{\infty}}$$

### **2.3 TABLAS DE ACEPTACIÓN**

La farmacopea americana (USP) incluye unas tablas de aceptación<sup>7</sup> para conocer si los datos que se obtienen se pueden utilizar o si hay que rechazarlos. Existen dos tablas de aceptación según la etapa en la que se encuentre el ensayo:

- Tabla 1: criterios de aceptación en la fase ácida del ensayo de velocidad de disolución

<b>Nivel</b>	<b>Comprimidos</b>	<b>Criterios</b>
<b>A<sub>1</sub></b>	6	Ningún valor individual excede el 10% disuelto.
<b>A<sub>2</sub></b>	6	El promedio de las 12 unidades no es más del 10% disuelto y ninguna unidad individual es más del 25% disuelto.
<b>A<sub>3</sub></b>	12	El promedio de las 24 unidades no es más del 10% disuelto y ninguna unidad individual es más del 25% disuelto.

- Tabla 2: criterios de aceptación en la fase neutra del ensayo de velocidad de disolución

<b>Nivel</b>	<b>Comprimidos</b>	<b>Criterios</b>
<b>B<sub>1</sub></b>	6	Cada unidad no es menor que $Q^* + 5\%$ .
<b>B<sub>2</sub></b>	6	El promedio de las 12 unidades es igual o mayor que $Q$ y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$ .
<b>B<sub>3</sub></b>	12	El promedio de las 24 unidades es igual o mayor que $Q$ , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$ , y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$ .

*\*El valor de  $Q$  en la tabla de aceptación anterior se corresponde con el 75% disuelto a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual. La cantidad  $Q$  representa la cantidad total de ingrediente activo disuelto en las etapas ácida y amortiguada, expresada como un porcentaje del contenido declarado.*

## **2.4 FACTORES DE SIMILITUD Y DIFERENCIA**

Los factores de similitud y el de diferencia<sup>8</sup> se podrían definir como unos cálculos matemáticos que permiten determinar el grado de concordancia o disparidad obtenido en los perfiles de disolución de dos formulaciones diferentes obtenidos en las mismas condiciones. Dichos factores son independientes del modelo y sus criterios de aceptación son los siguientes:

- ✓ Factor de diferencia (f1) es aceptable entre 0 y 15, siendo 0 la ideal. Lo cual indica que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones.
- ✓ Factor de similitud (f2) es aceptable entre 50 y 100, siendo 100 el ideal. Lo cual indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas.

El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual entre las dos curvas en cada punto temporal, y es una medida del error relativo entre las dos curvas. Se calcula mediante la fórmula:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left( \sum_1^n |R_t - T_t| \right)}{\sum_1^n (R_t)} \right\} 100$$

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 (f2) 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. Se calcula mediante la fórmula:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left( 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \left( \sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right)^{-0.5} 100 \right\}$$

En este estudio se ha utilizado como fármaco de referencia el ácido acetil salicílico (AAS), el cual posee diferentes indicaciones según sea la dosis a la que se utilice. En torno a los 100 – 300 mg es utilizado como antiagregante plaquetario, en torno a los 500 mg como analgésico, antiinflamatorio y antipirético y dosis iguales o mayores a 1000 mg reciben la indicación de antiinflamatorio potente y antirreumático. De entre los efectos secundarios más destacables indicar su capacidad irritante sobre la mucosa gástrica, por lo cual se formula como comprimidos gastroresistentes.

### 3. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo bibliográfico ha sido profundizar en el entendimiento del ensayo de velocidad de disolución para el desarrollo de estudios de equivalencia *in vitro* de formas farmacéuticas sólidas, diseñando y desarrollando una hoja de cálculo en Excel 2010 para poder establecer dichas equivalencias, combinando parámetros modelo dependientes e independientes, conforme a los criterios de las principales farmacopeas.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez establecidos los objetivos del trabajo, se ha procedido a realizar una búsqueda inicial en las fuentes bibliográficas primarias recomendadas en las asignaturas de Tecnología Farmacéutica I y II y Biofarmacia y Farmacocinética, así como en las farmacopeas disponibles en formato digital y en papel en la biblioteca de la Facultad de Farmacia de la UCM (RFE, USP y Farmacopea Europea). La finalidad de esta primera fase de revisión, ha sido obtener un conocimiento general de los estudios de equivalencia *in vitro*. Posteriormente se ha realizado una revisión bibliográfica orientada en las principales bases de datos empleadas para llevar a cabo el desarrollo de medicamentos como son Medline, Pubmed, Science Direct y Google Académico, así como en las páginas web de las principales agencias reguladoras de medicamentos, AEMPS, EMA o FDA. A estas bases de datos se ha accedido a través de la web de la biblioteca de la Facultad de Farmacia y las búsquedas se han realizado con las siguientes palabras clave: “disolución”, “eficacia de disolución”, “cinética de disolución”, “Weibull”, “Hixson – Crowell”, “genérico” y “equivalencia *in vitro*” tanto en español como en inglés.

Con la información recopilada en la fase anterior, se ha planteado una serie de estudios de disolución que han sido realizados íntegramente por diversos miembros del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Con los datos facilitados por dicho equipo, se ha elaborado una hoja de cálculo en Excel 2010 para calcular los diferentes parámetros que definen un perfil de disolución de cara a llevar a cabo estudios de equivalencia *in vitro*. Como fármaco, se empleó ácido acetil salicílico y como medicamentos se ensayaron Adiro<sup>®</sup>, AAS Apotex<sup>®</sup> y AAS Cinfa<sup>®</sup>.

## 5. RESULTADOS

### **5.1 FASE INICIAL DE BÚSQUEDA Y ESTABLECIMIENTO DE ESPECIFICACIONES**

Una vez consultada la bibliografía recomendada en las fichas docentes de las asignaturas anteriormente comentadas, se buscó en la farmacopeas la monografía del ácido acetilsalicílico en comprimidos; dicha monografía fue encontrada en la USP <sup>9</sup>, donde se detalla el porcentaje de AAS que han de tener los comprimidos, y que habían de ser gastrorresistentes. Este porcentaje ha de estar comprendido entre 95 y 105% de la cantidad de AAS declarada.

Además, se consulta en la misma farmacopea el procedimiento del ensayo de disolución (ensayo de disolución 711 de USP 30) <sup>10</sup> y se establecen las condiciones en las que se han de realizar los estudios por el Departamento.

La metodología analítica fue la siguiente:

- 1) El ensayo se realizó según se indica en el procedimiento para Método B en el aparato 1 o en el aparato 2; conforme a la monografía del AAS, los comprimidos tenían recubrimiento entérico y por lo tanto se seleccionó el equipo 1 a una velocidad de giro de 100 rpm.
- 2) El ensayo se realizó en dos fases: fase ácida y fase amortiguada sin reposición del volumen retirado en cada extracción de muestra. La fase ácida contenía HCl 0,1 N y la fase amortiguada contenía 3 partes de HCl 0.1 N y una parte de fosfato tribásico ( $\text{PO}_4\text{Na}_3$ ) 0.2 N y en el caso de ser necesario, la fase amortiguada se ajustó con HCl 2 N o NaOH 2 N hasta un pH de  $6.8 \pm 0.05$ .
- 3) La manera de proceder fue la siguiente:
  - En cada vaso del equipo de disolución se añadieron 900 mL del medio de disolución correspondiente y se mantuvo en agitación para permitir su correcta desgasificación y atemperado ( $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$ ). Una vez equilibrado el medio, se introdujo un comprimido por vaso. El ensayo se realizó por sextuplicado.
  - El tiempo de ensayo era de 90 minutos para la fase amortiguada, tomando muestras a los 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75 y 90 minutos. El tiempo de ensayo de la fase ácida era de 2 horas tomando muestras a tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos.
  - Cada muestra de 5 mL, era tomada a media altura y con la pipeta situada en el centro del vaso, casi rozando con la paleta y posteriormente filtradas a través de una malla de nylon Myllex<sup>®</sup> de 0,45  $\mu\text{m}$  de diámetro para eliminar los posibles residuos en suspensión. El filtrado, convenientemente diluido (1:5 las dos primeras muestras y 1:10 las siguientes) fue analizado espectrofotométricamente.

- Se llevó a cabo la lectura de las muestras en el espectrofotómetro Beckman DU-7; para ello, antes se había tenido que realizar un barrido en el aparato con AAS en ambos medios (ácido y amortiguado) para determinar la longitud de onda del punto isobéptico. El punto isobéptico se corresponde con la longitud de onda a la que las dos formas (ácida y básica) de un mismo compuesto tienen la misma absorbancia. Para determinarlo se realizó un barrido de AAS puro en HCl 0,1N y en tampón 6,8. Analizamos las gráficas obtenidas y las comparamos determinando que, como indica la farmacopea USP, debemos medir las muestras en HCl 0,1N a 280 nm y tampón 6,8 a 265 nm.

Tras este paso, se realizaron rectas de calibrado para demostrar la linealidad en el rango de medida establecido; para ello, se prepararon una serie de diluciones de AAS estándar en ambos medios y se tomaron datos a diferentes concentraciones, se calculó la absorbancia y se representó en una gráfica. Cuanto más se ajustaban los puntos a la recta, tanto más podíamos decir que el resultado era lineal y que por tanto se cumplía la Ley de Lambert Beer. En los ensayos de disolución realizados por el equipo del Dr. Damián Córdoba Díaz se observó que:

- Durante las dos horas en la fase ácida no se apreció ninguna modificación en los comprimidos de ningún laboratorio, todos permanecieron exactamente igual.
- A los dos minutos en la fase amortiguada, AAS Apotex® disgregó su cubierta mientras que Adiro® y AAS Cinfa® permanecieron con la cubierta entera.
- A los 10 minutos en la fase amortiguada se disgregaba la cubierta de Adiro® y de Cinfa®.
- A los 25 minutos en la fase amortiguada todos los comprimidos se disolvían totalmente.

## **5.2 FASE DE TRATAMIENTO DE DATOS**

Los datos facilitados por el equipo del Dr. Córdoba se recogieron en una hoja de cálculo Excel y se procedió al diseño de la hoja de cálculo definitiva. En primer lugar, se realizó una tabla en la que figuraban los siguientes datos: tiempo, absorbancia medida en el espectrofotómetro, volumen remanente en el vaso, dilución de la muestra, concentración de la muestra (calculada según la Ley de Lambert Beer), cantidad de muestra extraída, cantidad de muestra de principio activo en el vaso y cantidad total. Además, para facilitar los cálculos de los modelos matemáticos, se calculó también la concentración media expresada en porcentaje.

El equipo de disolución permitía ensayar 6 comprimidos a la vez, por este motivo este tratamiento de datos se llevó a cabo con los 6 comprimidos ensayados de cada fórmula. En las tabla 3-5 se muestran los datos de disolución de las formulaciones ensayadas

- Tabla 3: Valores individuales y medios de la concentración en función del tiempo de Adiro®

		VALORES MEDIOS						
		14-mar-14	17-mar-14		17-mar-14			
t (min)	C1(%)	C2(%)	C3(%)	C4(%)	C5(%)	C6(%)	C Medio	S(n-1)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	44,77	-6,84	-4,10	26,66	-4,24	20,51	12,79	21,14
20	93,74	71,03	74,79	89,90	82,95	86,47	84,71	2,49
30	104,90	95,73	87,98	97,01	95,80	94,93	95,37	0,62
40	105,24	101,79	89,33	101,72	100,85	99,98	99,90	0,62
50	97,53	96,77	89,33	101,72	100,85	99,98	99,90	0,62
60	97,20	98,43	89,33	101,72	100,85	99,98	99,90	0,62
75	95,88	100,75	89,33	101,72	100,85	99,98	99,90	0,62
90	97,19	97,13	89,33	101,72	100,85	99,98	99,90	0,62

Como se puede observar en la tabla de resultados, a los 20 minutos se ha liberado el 84.71% del principio activo y a los 40 minutos ya se alcanza la concentración máxima en el vaso de ensayo.

- Tabla 4: Valores individuales y medios de la concentración en función del tiempo de Apotex®

		VALORES MEDIOS						
		14/03/2014	17/03/2014		17/03/2014			
t (min)	C1(%)	C2(%)	C3(%)	C4(%)	C5(%)	C6(%)	C Medio	S(n-1)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	70,40	84,07	55,02	53,31	59,12	57,42	63,22	11,85
20	101,01	101,41	85,29	90,04	86,67	87,68	92,01	7,29
30	106,42	102,43	96,11	93,08	97,16	94,11	98,22	5,17
40	102,72	104,79	98,81	93,42	98,16	94,44	98,72	4,46
50	100,71	101,44	98,81	93,42	98,16	94,44	97,83	3,26
60	100,04	102,10	98,81	93,42	98,16	94,44	97,83	3,32
75	100,70	102,77	98,81	93,42	98,16	94,44	98,05	3,59
90	100,04	107,71	98,81	93,42	98,16	94,44	98,76	5,09

En el caso de Apotex®, a los 20 minutos se ha liberado el 92.01% del principio activo y a los 40 minutos ya se alcanza la concentración máxima en el vaso de ensayo.

- Tabla 5: Valores individuales y medios de la concentración en función del tiempo de Cinfa®

		VALORES MEDIOS						
		14/03/2014	17/03/2014		17/03/2014			
t (min)	C1(%)	C2(%)	C3(%)	C4(%)	C5(%)	C6(%)	C Medio	S(n-1)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	22,90	-7,86	-7,18	-12,64	-5,81	-5,13	-2,62	12,78
20	90,23	77,15	82,25	85,29	75,12	88,38	83,07	6,05
30	115,26	88,99	89,70	92,39	94,74	101,92	97,17	10,01
40	108,19	93,37	93,74	93,74	98,78	103,94	98,63	6,25
50	99,49	94,04	93,74	93,74	98,78	103,94	97,29	4,17
60	97,82	92,37	93,74	93,74	98,78	103,94	96,73	4,34
75	97,16	92,37	93,74	93,74	98,78	103,94	96,62	4,32
90	106,39	92,70	93,74	93,74	98,78	103,94	98,21	5,84





- Tabla 11: Informe de regresión de Cinfa®

Informe de regresión			y= Bx + A
Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
A	-4,15913	5,11766	-0,76719
Err st A	19,95373	0,44782	0,57177
B	2,97037	-0,12163	0,83224
Err st B	0,81461	0,01828	0,37443
n	5	5	4
r	0,90328	0,96774	0,84370
r <sup>2</sup>	0,81591	0,93653	0,71183
t (50) (min)	18,233	9,912	5,377
t (70) (min)	24,966	14,112	10,440
t (80) (min)	28,333	17,446	14,797
t (63,2) (min)	----	----	8,353
t(C %)=	34,152	33,865	39,015
C(%)=	97,286	97,286	97,286

Valores extrapolados

Según se observa en los informes de regresión arrojados por el programa Excel 2010 se aprecia que cada formulación se ajusta mejor a una cinética a pesar de tener perfiles muy similares. En el caso de Adiro® se obtiene mayor coeficiente de determinación con el modelo de Weibull. Sin embargo, las dos formulaciones genéricas, AAS Cinfa® y AAS Apotex®, presentan un valor de r<sup>2</sup> mayor con la cinética de orden 1. Sin embargo, para realizar un análisis más detallado de los resultados obtenidos, se planteó evaluar la bondad del ajuste cinético extrapolando de la ecuación diferentes tiempos conforme a concentraciones experimentales y evaluando su desviación con el tiempo real en el tramo del perfil donde es necesario un mayor ajuste. Así en las tres formulaciones se observó como los tiempos extrapolados diferían menos del valor de concentración real cuando se empleaba la cinética de Weibull, por lo que se utilizó este ajuste para evaluar de manera modelo dependiente los perfiles de disolución obtenidos.

Además, siguiendo las fórmulas del factor de diferencia y factor de similitud citadas previamente, se obtuvieron los siguientes factores f1 y f2 entre Adiro® - Cinfa® y Adiro® - Apotex® (Figura 1). Con estos parámetros, podemos ver cuánto se parecen o cuánto difieren las formulaciones ensayadas. Los resultados muestran que el factor de diferencia f1 entre Adiro® - Cinfa® es mucho menor que en el caso de Adiro® - Apotex®, con unos valores de f1 de 4.46 y 9.95 respectivamente. De igual modo, el factor de similitud f2 entre Adiro® - Cinfa® es mucho mayor que en el caso de Adiro® - Apotex®, con unos valores de f2 de 61.37 y 38.36 respectivamente.

Estudio de dos formulaciones de comprimidos AAS 100mg			
t : tiempo (minutos)			
QA : cantidad media (mg) de fármaco-formulación A disuelto			
QB : cantidad media (mg) de fármaco-formulación B disuelto			
	ADIRO	CINFA	
t	QA	QB	QB-QA
0	0,00	0,00	0
10	12,79	-2,62	15,41322
20	84,71	83,07	1,64089
30	95,37	97,17	1,798716
40	99,90	98,63	1,274877
50	99,90	97,29	2,614426
60	99,90	96,73	3,169709
75	99,90	96,62	3,280193
90	99,90	98,21	1,686474

Comparación de perfiles (formulación A es considerada como referencia)	
factor de diferencia (f1) =	4,46
factor de similitud (f2) =	61,37

Estudio de dos formulaciones de comprimidos AAS 100mg			
t : tiempo (minutos)			
QA : cantidad media (mg) de fármaco-formulación A disuelto			
QB : cantidad media (mg) de fármaco-formulación B disuelto			
	ADIRO	APOTEX	
t	QA	QB	QB-QA
0	0,00	0,00	0
10	12,79	63,22	50,43189
20	84,71	92,01	7,304318
30	95,37	98,22	2,849746
40	99,90	98,72	1,17756
50	99,90	97,83	2,070592
60	99,90	97,83	2,070592
75	99,90	98,05	1,849624
90	99,90	98,76	1,135198

Comparación de perfiles (formulación A es considerada como referencia)	
factor de diferencia (f1) =	9,95
factor de similitud (f2) =	38,36

Figura 1. Detalle de los cálculos de f1 y f2 para las formulaciones evaluadas

Representado gráficamente los valores de concentración frente al tiempo se obtienen los siguientes perfiles de disolución

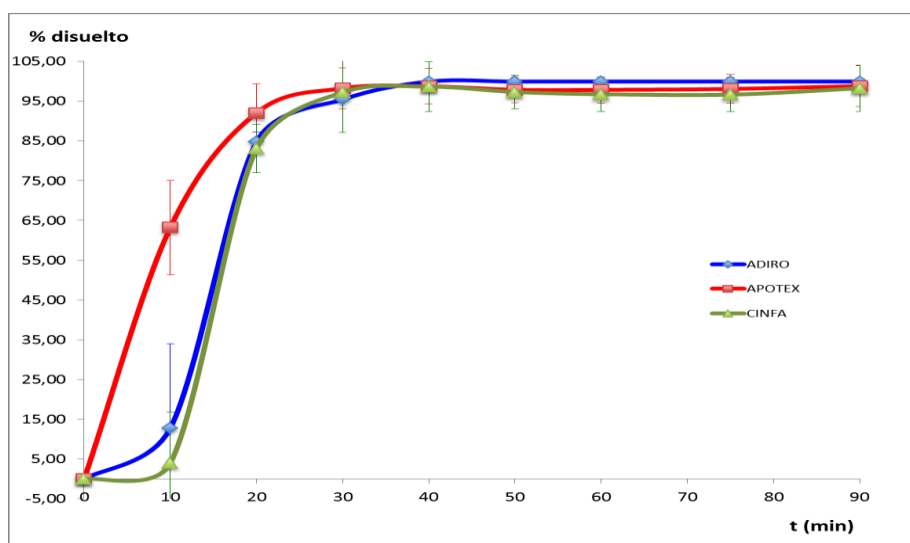


Figura 2. Perfiles de disolución de las formulaciones ensayadas

En ella se puede observar como Cinfa<sup>®</sup> tiene un perfil de disolución muy similar a Adiro<sup>®</sup>, con una cinética inicial más lenta, donde aproximadamente a los 10 minutos se incrementa la disolución del fármaco y resulta ser del 85% a los 20 minutos. Sin embargo, Apotex<sup>®</sup> comienza su disgregación en el momento del contacto con el medio amortiguado. Su liberación es inmediata, y resulta superior a los otros laboratorios ensayados hasta llegar a los 20 minutos, donde incluso a este tiempo sigue teniendo valores de disolución superiores a Cinfa<sup>®</sup> y Adiro<sup>®</sup>.

## 6. DISCUSIÓN

Los perfiles de disolución obtenidos para cada una de las tres formulaciones de comprimidos evaluadas, presentan diferencias estadísticamente significativas en los primeros 20 minutos, si bien no difieren en la cantidad final liberada, lo que indica como era de esperar que no habría diferencias en cuanto a la efectividad, seguridad y eficacia. Sin embargo, pacientes más sensibles a la medicación pueden experimentar ciertas diferencias entre ambos medicamentos. Estas diferencias podrían estar relacionadas con la velocidad de aparición del efecto farmacológico o con efectos adversos.

Al evaluar las tres formulaciones considerando Adiro® como la formulación de referencia, se observa que el AAS del laboratorio Cinfa® tiene un perfil de disolución prácticamente idéntico, hecho que además corroboramos comparando los factores de diferencia y similitud (f1 y f2 respectivamente). Sin embargo, cuando se comparan los perfiles de disolución de Adiro® y Apotex® se observan mayores diferencias. A modo de resumen las diferencias son las siguientes:

- % Concentración a los 10 minutos: Existe mayor diferencia entre Adiro® - Apotex® que entre Adiro® - Cinfa®.
- Eficacia de disolución: Los valores son mucho más parecidos entre Adiro®- Cinfa®.
- Tiempo medio de disolución: Los valores son similares entre Adiro®- Cinfa®.
- Factor de diferencia: Mucho menor entre Adiro® - Cinfa® que entre Adiro® - Apotex®
- Factor de similitud: Mucho mayor entre Adiro® - Cinfa® que entre Adiro® - Apotex®
- Gráfica de porcentaje de cantidad disuelta frente a tiempo: Perfil de liberación mucho más parecido entre Adiro® - Cinfa® que entre Adiro® - Apotex®.

En base a los resultados obtenidos, tanto modelo dependiente como modelo independiente, sería necesario realizar un estudio confirmatorio con AAS Apotex® si se quisiera utilizar Adiro® como formulación de referencia en la correspondiente solicitud de registro de medicamento genérico, ya que las diferencias encontradas son estadísticamente significativas.

## 7. CONCLUSIONES

La bondad de los ajustes de los perfiles de disolución en los estudios de equivalencia *in vitro* de formulaciones genéricas, se basa habitualmente en parámetros meramente estadísticos como el coeficiente de determinación. Sin embargo, cuando se evalúan los tiempos extrapolados en las zonas críticas del perfil respecto a concentraciones experimentales, se observa que se obtienen mejores resultados con cinéticas de menor  $r^2$ . Por tanto, se debería considerar esta aproximación en la evaluación de los parámetros modelo dependiente de los perfiles de disolución.

En cualquier caso, lo más adecuado para comparar perfiles de disolución en este tipo de estudios sería considerar en conjunto los parámetros modelo dependientes y los parámetros amodelísticos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

### 8.1 FUENTES PRIMARIAS

- Faulí i Trillo, C. *Tratado de Farmacia Galénica*. Luzán (Madrid); 1993.
- Lozano, M.C, Córdoba, D, Córdoba, M. *Manual de Tecnología Farmacéutica*. 1ª Ed. Madrid: Elsevier; 2012.
- Ministerio de sanidad y consumo. *Real Farmacopea Española (RFE)*. 3ª Ed. España: 2005.
- The United States Pharmacopeial Convection. *United States Pharmacopeia & National Formulary 30*; EEUU: 2006.
- Vila Jato, J.L. *Tecnología Farmacéutica, Vol. I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Madrid: Síntesis; 1997.
- Vila Jato, J.L. *Tecnología Farmacéutica, Vol. II: Formas Farmacéuticas*. Madrid: Síntesis; 1997.
- Aulton, M.A. *Farmacia La ciencia del diseño de las formas*. Madrid: Elsevier; 2003.
- McCabe, W.L, Smith , J.C, Harriott, P. *Operaciones básicas de ingeniería química*. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 1995.
- Salazar Macián, R. *Farmacéutica industrial, Vol. I y Vol. II*. 1ª ed. Barcelona: SAR Labortenic SA; 2003.
- Cole, G.C. *Instalaciones de producción farmacéutica. Diseño y aplicaciones*. Madrid: Taylor y Francis; 2002.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Unión Europea.*; 2008.
- COF Vizcaya. *Formulario Magistral de Medicamentos*. Vizcaya; 2004.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. *Formulario Nacional* . 1ª Ed; 2007.
- COF de Alicante. *Monografías Farmacéuticas*. Alicante; 1998.
- Llopis y baixauli, M.J. *Formulario básico de medicamentos magistrales*. Valencia: Distribuciones el Cid; 2001.

## **8.2 FUENTES SECUNDARIAS**

<sup>1</sup> Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios de 26 julio 2006. *Boletín Oficial del Estado*, del 26 de Julio de 2006. 28128; Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>. [Consultado el 16 de junio de 2015]

<sup>2</sup> Department of Health and Human Services. Bioavailability and Bioequivalence Requirements (21 CFR. 320.1). Food and Drug Administration (FDA). 01-04-2009

<sup>3</sup> Costa, P, Sousa lobo, J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001; (13): 123-133.

<sup>4</sup> Hernández, R.M. et al.- Evaluación biofarmacéutica de comprimidos de sulfato de salbutamol elaborados con hidroxipropilmetilcelulosa. *Ind. Farm. Invest. y Tecnol.* 1994; (2): 39-45.

<sup>5</sup> Khan, K.A.; Rhodes, C.T.- The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.* 1975; (27): 48-49.

<sup>6</sup> Rinaki, E, Dokoumetzidis, A, Macheras, P. The mean dissolution time depends on the dose/solubility ratio. *Pharm. Res.* 2003; 20(3): 406-408.

<sup>7</sup> The United States Pharmacopeial Convection. *United States Pharmacopeia & National Formulary 30*, EEUU. (1): 303-311; 2006.

<sup>8</sup> Página web de la Agencia Americana de Medicamentos FDA. [Consultado 2 de junio 2015] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>

<sup>9</sup> The United States Pharmacopeial Convection. *United States Pharmacopeia & National Formulary 30*, EEUU. (1): 1587; 2006.

<sup>10</sup> The United States Pharmacopeial Convection. *United States Pharmacopeia & National Formulary 30*, EEUU. (1): 303-311; 2006.