# ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA IN VITRO EN FORMULACIONES GENÉRICAS

LAURA REDONDO FLÓREZ
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

## INTRODUCCIÓN:

**Conceptos:** Medicamento genérico ≠ Medicamento de referencia
Bioequivalencia

**AAS**: ≠ Indicaciones según dosis [ Antiagregante plaquetario(100-300mg) → Antiinflamatorio (500mg) → Antirreumático (1g) ]

**Metodología analítica:** Se lleva a cabo el ensayo de disolución 711 de USP 30, método B en Aparato de palas bajo determinadas condiciones de medios, temperatura y extracción a determinados tiempos → Sacar alícuotas → Espectrofotómetro arroja absorbancias → Creación hoja cálculo para tratamiento Abs – t.

**Modelos matemáticos** [ Modelo dependientes (MD)]:

Cinética de orden 0 : $Q_1 = Q_0 + k_0 \cdot t$

Cinética de orden 1: $\ln Q = \ln Q_0 \cdot k \cdot t$ ó $\log Q = \log Q_0 + \frac{k \cdot t}{2.303}$

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

**Parámetros amodelísticos** [ Modelo independientes (MI)]:

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

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

## OBJETIVOS:

- Profundizar en el entendimiento del ensayo de velocidad de disolución ➡ Desarrollar estudios de equivalencia *in vitro* de formas farmacéuticas sólidas. ⬅ Farmacopeas.
- Diseño y desarrollo una hoja de cálculo en Excel para establecer dichas equivalencias ⬅ Parámetros modelo dependientes e independientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

**Bases de datos :**
Medline
Pubmed
Science Direct
Google académico

**Fuentes bibliográficas primarias:**
*Manual de Tecnología Farmacéutica, Lozano MC, Córdoba D, Córdoba M.*
*Tecnología Farmacéutica, J.L Vila Jato*
*Tratado de Farmacia Galénica, C. Faulí i Trillo*
*Farmacia, Remington*

**Farmacopeas:**
RFE
USP
Ph Eur

**Palabras clave:** "disolución", "eficacia de disolución", "cinética de disolución", "Weibull", "Hixson – Crowell", "genérico" "equivalencia *in vitro*"

## RESULTADOS:

### Parámetros MD y MI Adiro®

AJUSTES CINÉTICOS

| t(min) | X de Weibull | Y orden 0 | Y orden 1 | Y de Weibull |
|---|---|---|---|---|
| 0 | #¡NUM! | 0,00 | 4,60517 | #¡NUM! |
| 10 | 1,00000 | 12,79 | 4,46828 | -0,86364 |
| 20 | 1,30103 | 84,71 | 2,72716 | 0,27370 |
| 30 | 1,47712 | 95,37 | 1,53303 | 0,48744 |
| 40 | 1,60206 | 99,90 | -2,30259 | 0,83934 |
| 50 | 1,69897 | 99,90 | -2,30259 | 0,83934 |
| 60 | 1,77815 | 99,90 | -2,30259 | 0,83934 |
| 75 | 1,87506 | 99,90 | -2,30259 | 0,83934 |
| 90 | 1,95424 | 99,90 | -2,30259 | 0,83934 |

EFICACIA DE DISOLUCION

| t(min) | C (%) | AUC(0-t) |
|---|---|---|
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 10 | 12,79 | 63,97 |
| 20 | 84,71 | 487,52 |
| 30 | 95,37 | 900,39 |
| 40 | 99,90 | 976,34 |
| 50 | 99,90 | 999,00 |
| 60 | 99,90 | 999,00 |
| 75 | 99,90 | 1498,50 |
| 90 | 99,90 | 1498,50 |
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| Total AUC = | | 7423,22 |

$Q_{(100\%)}$= 100
t (min)= 90
ED (t)= 82,48 %
TMD = 15,768 min

### Informe de regresión Adiro®

Informe de regresión y= Bx + A

| Parámetro | Orden 0 | Orden 1 | Weibull |
|---|---|---|---|
| A | 2,07937 | 5,55636 | -3,53892 |
| Err st A | 16,11212 | 0,87943 | 0,52380 |
| B | 2,82375 | -0,16751 | 2,76802 |
| Err st B | 0,65777 | 0,03590 | 0,38404 |
| n | 5 | 5 | 4 |
| r | 0,92736 | 0,93748 | 0,98129 |
| r^2 | 0,86000 | 0,87888 | 0,96293 |
| t (50) (min) | 16,971 | 9,817 | 16,634 |
| t (70) (min) | 24,053 | 12,866 | 20,306 |
| t (80) (min) | 27,595 | 15,287 | 22,551 |
| t (63,2) (min) | ---- | ---- | 18,989 |
| t(C %)= | 34,642 | 46,917 | 38,171 |
| C(%)= | 99,900 | 99,900 | 99,900 |

Valores extrapolados

### f1 y f2: Comparación de las formulaciones

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

| t | ADIRO QA | CINFA 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

| t | ADIRO QA | APOTEX 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

### Parámetros MD y MI Apotex®

AJUSTES CINÉTICOS

| t(min) | X de Weibull | Y orden 0 | Y orden 1 | Y de Weibull |
|---|---|---|---|---|
| 0 | #¡NUM! | 0,00 | 4,60517 | #¡NUM! |
| 10 | 1,00000 | 63,22 | 3,60482 | 0,00015 |
| 20 | 1,30103 | 92,01 | 2,07757 | 0,40271 |
| 30 | 1,47712 | 98,22 | 0,57800 | 0,60500 |
| 40 | 1,60206 | 98,72 | 0,24495 | 0,63951 |
| 50 | 1,69897 | 97,83 | 0,77500 | 0,58322 |
| 60 | 1,77815 | 97,83 | 0,77500 | 0,58322 |
| 75 | 1,87506 | 98,05 | 0,66764 | 0,59522 |
| 90 | 1,95424 | 98,76 | 0,21123 | 0,64285 |

EFICACIA DE DISOLUCION

| t(min) | C (%) | AUC(0-t) |
|---|---|---|
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 10 | 63,22 | 316,12 |
| 20 | 92,01 | 776,20 |
| 30 | 98,22 | 951,16 |
| 40 | 98,72 | 984,70 |
| 50 | 97,83 | 982,76 |
| 60 | 97,83 | 978,29 |
| 75 | 98,05 | 1469,10 |
| 90 | 98,76 | 1476,11 |
| Total AUC = | | 7934,45 |

$Q_{(100\%)}$= 100
t (min)= 90
ED (t)= 88,161 %
TMD = 10,655 min

### Informe de regresión Apotex®

Informe de regresión y= Bx + A

| Parámetro | Orden 0 | Orden 1 | Weibull |
|---|---|---|---|
| A | 14,84798 | 4,57155 | -0,83172 |
| Err st A | 16,94011 | 0,29127 | 0,27723 |
| B | 3,23443 | -0,11747 | 0,90253 |
| Err st B | 0,90549 | 0,01189 | 0,19290 |
| n | 4 | 5 | 5 |
| r | 0,92978 | 0,98498 | 0,93780 |
| r^2 | 0,86449 | 0,97018 | 0,87948 |
| t (50) (min) | 10,868 | 5,614 | 5,561 |
| t (70) (min) | 17,052 | 9,963 | 10,253 |
| t (80) (min) | 20,143 | 13,414 | 14,143 |
| t (63,2) (min) | ---- | ---- | 8,347 |
| t(C %)= | 25,656 | 32,319 | 36,961 |
| C(%)= | 97,829 | 97,829 | 97,829 |

Valores extrapolados

- Cada formulación se ajusta mejor a una cinética a pesar de tener perfiles muy similares.
- Con Adiro® : mayor coeficiente de determinación con el modelo de Weibull.
- AAS Cinfa® y AAS Apotex®, presentan un valor de $r^2$ mayor con la cinética de orden 1.
- Para realizar un análisis más detallado de los resultados obtenidos se planteó evaluar la bondad del ajuste cinético extrapolando valores C – t
  - ➡ Evaluar desviación con tiempo real en el tramo donde es necesario mayor ajuste.
- En las tres formulaciones se observó cómo 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 MD los perfiles de disolución.

### Parámetros MD y MI Cinfa®

AJUSTES CINÉTICOS

| t(min) | X de Weibull | Y orden 0 | Y orden 1 | Y de Weibull |
|---|---|---|---|---|
| 0 | #¡NUM! | 0,00 | 4,60517 | #¡NUM! |
| 10 | 1,00000 | -2,62 | 4,63103 | #¡NUM! |
| 20 | 1,30103 | 83,07 | 2,82910 | 0,24946 |
| 30 | 1,47712 | 97,17 | 1,04151 | 0,55190 |
| 40 | 1,60206 | 98,63 | 0,31836 | 0,63213 |
| 50 | 1,69897 | 97,29 | 0,99858 | 0,55710 |
| 60 | 1,77815 | 96,73 | 1,18470 | 0,53409 |
| 75 | 1,87506 | 96,62 | 1,21793 | 0,52985 |
| 90 | 1,95424 | 98,21 | 0,58024 | 0,60476 |

EFICACIA DE DISOLUCION

| t(min) | C (%) | AUC(0-t) |
|---|---|---|
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 10 | -2,62 | -13,10 |
| 20 | 83,07 | 402,25 |
| 30 | 97,17 | 901,18 |
| 40 | 98,63 | 978,96 |
| 50 | 97,29 | 979,55 |
| 60 | 96,73 | 970,08 |
| 75 | 96,62 | 1450,13 |
| 90 | 98,21 | 1461,25 |
| Total AUC = | | 7130,3 |

$Q_{(100\%)}$= 100
t (min)= 90
ED (t)= 79,226 %
TMD = 18,697 min

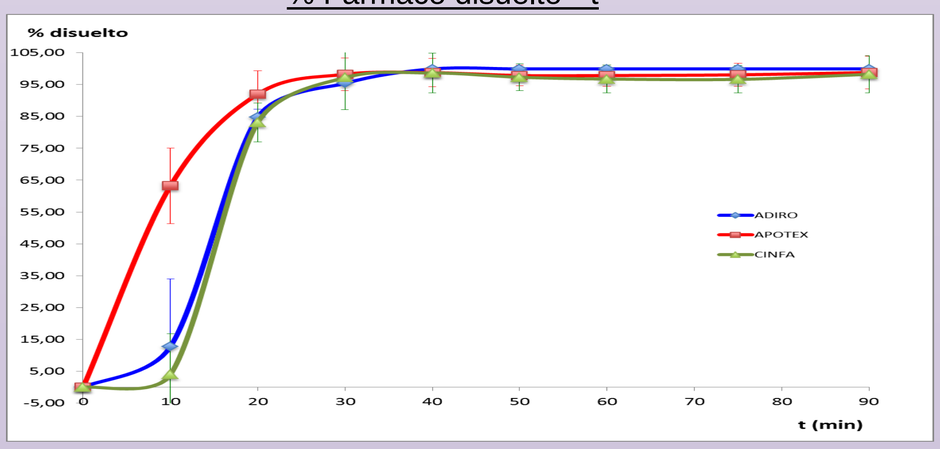
### Informe de regresión Cinfa®

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^2 | 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

### % Fármaco disuelto - t




## DISCUSIÓN:

- Existe diferencia en cuanto a la liberación de Apotex ® con respecto a Adiro ® → Apotex comienza a liberarse antes, aunque a los 20-25 min la liberación y la cantidad de p.a disuelta son equivalentes a los otros laboratorios ensayados. ➡ En pacientes sensibles a la medicación podría haber diferencias en: velocidad de aparición de efecto o EA.
- AAS del laboratorio Cinfa® tiene un perfil de disolución prácticamente idéntico al de Adiro®.

**RESUMEN**

- % Concentración a los 10 minutos: Existe mayor diferencia entre Adiro® - Apotex® que entre Adiro® - Cinfa®.
- ED: Los valores son mucho más parecidos entre Adiro®- Cinfa®.
- TMD: Los valores son similares entre Adiro®- Cinfa®.
- f1: Mucho menor entre Adiro® - Cinfa® que entre Adiro® - Apotex®
- f2: Mucho mayor entre Adiro® - Cinfa® que entre Adiro® - Apotex®
- Gráfica de %Fármaco disuelto – t :Perfil de liberación mucho más parecido entre Adiro® - Cinfa® que entre Adiro® - Apotex®.

**IMPORTANTE**: El objetivo de este trabajo no consistía en clasificar genéricos en equivalentes o no con respecto al de referencia, si Apotex® es un laboratorio que ha salido al mercado ha cumplido la equivalencia dictaminada por la USP.

- ✘ Las limitaciones instrumentales y analíticas exacerban las diferencias encontradas debido a los errores de metodología y/o cálculo.
  - ➡ **Según los resultados:** es necesario un estudio confirmatorio para avalar la veracidad de lo obtenido.

## CONCLUSIONES:

- La bondad de los ajustes de los perfiles de disolución en los estudios de equivalencia *in vitro* de formulaciones genéricas se basa en parámetros estadísticos.
- Cuando se evalúan los tiempos extrapolados en las zonas críticas del perfil respecto a concentraciones experimentales ➡ Se obtienen mejores resultados con cinéticas de menor $R^2$ ➡ Considerar en la evaluación de los parámetros modelo dependiente de los perfiles de disolución.
- Lo más adecuado para comparar perfiles de disolución en este tipo de estudios es considerar en conjunto los parámetros modelo dependientes y los amodelísticos.

## BIBLIOGRAFÍA:

- Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios de 26 julio 2006
- Department of Health and Human Services. Bioavailability and Bioequivalence Requirements (21 CFR. 320.1). 01-04-2009. Food and Drug Administration (FDA).
- Costa, P, Sousa lobo, J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles . European Journal of Pharmaceutical sciences . 2001;(13): 123-133.
- 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.
- Khan, K.A.; Rhodes, C.T.- "The concept of dissolution efficiency", J. Pharm. Pharmacol., 1975; (27): 48-49.
- Rinaki, E, Dokoumetzidis, A, Macheras, P. The mean dissolution time depends on the dose/solubility ratio. Pharmaceutical research. 2003;20(3): 406-408.
- The united states pharmacopeial convection. United States Pharmacopeia & National Formulary 30, (1): 303-311 ; 2006.
- Fda [Internet]. [Consultado 2 de junio 2015] Disponible en :http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm
- The united states pharmacopeial convection. United States Pharmacopeia & National Formulary 30, (1): 303-311 ;1587 ; 2006.