

ESTUDIO COMPARATIVO DE CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN DE UNA MISMA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA Y DIFERENTES PAÍSES EUROPEOS

Pilar Pérez Lozano; Encarna García Montoya; Anna Orriols Reig; Ferran Ferrero Escudé, Montserrat Miñarro Carmona; Josep Ramon Ticó Grau; Josep María Suñé Negre.

Servei de Desenvolupament del Medicament. Departament de Farmacia y Tecnologia Farmacéutica. Facultat de Farmacia. Universidad de Barcelona. Avda Joan XXIII s/n 08028 Barcelona.

Introducción

El ciprofloxacino es un antibiótico muy utilizado actualmente para el tratamiento de infecciones producidas por gramnegativos (1,2). Uno de los requerimientos deseables respecto a las formas farmacéuticas distribuidas y comercializadas que dosifican un principio activo es su equivalencia, característica imprescindible para los medicamentos genéricos (que debe demostrarse).

Si bien el estudio llevado a cabo consiste en una investigación completa en tecnología farmacéutica industrial (preformulación, estudios comparativos, transposición de escala, fabricación industrial, control de producto acabado y sus correspondientes validaciones), en este trabajo sólo se presenta el estudio comparativo de las cinéticas de disolución de tres dosis habituales distribuidas en Europa (Alemania, Irlanda, Suecia, Dinamarca, España, Italia) de ciprofloxacino: 250, 500 y 750 mg versus dos lotes fabricados a escala industrial de un nuevo medicamento genérico desarrollado para ser distribuido en Alemania.

Durante el desarrollo de un medicamento, se estudia la cinética de disolución para identificar los factores de formulación que ejerzan una influencia y puedan tener un efecto crucial sobre la biodisponibilidad de la sustancia activa. Por lo tanto, los ensayos de disolución sirven para apoyar la biodisponibilidad de un nuevo medicamento y la bioequivalencia de un producto esencialmente similar (3-6).

Materiales y métodos

Se estudian lotes comercializados en distintas nacionalidades correspondientes a Ciproxin[®], Ciprobay[®] y Baycip[®], todos ellos comercializados por Bayer, los cuales quedan reflejados en el cuadro 1.

Cuadro 1: Especialidades farmacéuticas de ciprofloxacino comercializadas en diferentes países europeos.

DOSIS	PAÍS	LOTES
250 mg	Inglaterra	Ciproxin [®] GADXH1
	Italia	Ciproxin [®] A815248
	Dinamarca	Ciproxin [®] CACRG1
	Suecia	Ciproxin [®] CAEPU1
	España	Baycip [®] L12- L13
	Alemania	Ciprobay [®] CACEZ1
500 mg	Inglaterra	Ciproxin [®] CAEEU2
	Italia	Ciproxin [®] A815252
	Dinamarca	Ciproxin [®] CAEPU11
	España	Baycip [®] L12
	Alemania	Ciprobay [®] CACEZ1
750 mg	Inglaterra	Ciproxin [®] CAFEH1
	Dinamarca	Ciproxin [®] CABET 1
	Suecia	Ciproxin [®] CAHAS1
	España	Baycip [®] L14
	Alemania	Ciprobay [®] CACXZ1

Dado que ni en RFE 2ª Edición (7) ni en la Farmacopea Europea 4ª Edición (8) no viene descrita ninguna monografía de producto acabado, para la realización del ensayo de disolución de los comprimidos de ciprofloxacino

366 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

se utiliza la metódica descrita en la farmacopea americana (USP 25) (9), siguiendo la siguiente metodología:

- Aparato de disolución: Pharmatest Type PTW SIII, agitación con paletas.
- Micropipeta de volumen variable modelo 3100 Nichiryo.
- Espectrofotómetro DAD HP 8240
- Medio de disolución: agua destilada
- Volumen de solución: 900 ml
- Velocidad de giro de las palas: 50 rpm
- Tiempo de extracción de muestras: 2,5,10,15,20 y 30 minutos
- Temperatura del ensayo: $37 \pm 0,5$ °C
- Volumen de extracción de muestras: 5 ml
- N° de comprimidos ensayados por lote: 12

Se introducen los comprimidos (12 comprimidos) en los vasos del aparato de disolución, los cuales contienen 900 ml de agua destilada a una temperatura de 37 °C. Se conecta el motor de giro de las paletas y se hacen girar a 50 rpm. Se realizan las extracciones a 2, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos reponiendo el volumen de muestra extraído con más agua destilada conservada a la misma temperatura.

Para el tratamiento posterior de las muestras extraídas, se toma 1 ml para las tres dosis en estudio (250, 500 y 750 mg de ciprofloxacino). Este volumen tomado se lleva a un matraz de 100 ml para las dosis de 250 y 500 mg de ciprofloxacino y a un matraz de 200 ml para la dosis de 750 mg, diluyéndola hasta volumen con ácido clorhídrico 0,1 N. Posteriormente se filtra la solución obtenida con filtros PVDF 0,45 µm y se lee la muestra al ultravioleta-visible a una longitud de onda de 276 nm.

Una vez obtenido todos los resultados, estos se utilizan para realizar estudios estadísticos comparativos para cada uno de los tiempos de toma de muestra, dosis y todas las especialidades farmacéuticas europeas junto con los dos lotes fabricados a escala industrial, correspondientes al medicamento genérico desarrollado (M1 y M2). Este estudio se realiza mediante un análisis de la variancia de una sola

vía o dirección utilizando la hoja de cálculo de excel y el paquete estadístico Stat Graphics 4.2.

Resultados y discusión

En los cuadros 2, 3 y 4 se presentan los resultados medios de los 12 comprimidos ensayados para cada uno de los tiempos estudiados, correspondiendo el cuadro 2 a la dosis de 250 mg, el cuadro 3 a la dosis de 500 mg y el cuadro 4 a la dosis de 750 mg de ciprofloxacino.

Cuadro 2 : Resultados medios del ensayo de disolución correspondientes a la dosis de 250 mg.

Lote	2'	5'	10'	15'	20'	30'
M1	90,0	92,3	95,8	97,8	98,1	99,6
M2	94,9	97,3	99,2	99,9	99,9	100,5
A815248	35,1	77,3	95,2	99,6	101,0	101,1
CACRG1	66,6	98,0	101,4	101,6	101,5	102,2
L-12	59,0	99,6	101,0	101,5	101,9	101,6
L-13	60,6	97,9	99,3	100,2	100,4	100,7
CAEPU1	45,5	82,8	91,6	93,9	94,0	93,7
GADXH1	60,1	87,4	96,5	96,5	100,0	99,2
CACEZ1	47,2	86,1	96,0	98,7	99,4	99,6

Cuadro 3 : Resultados medios del ensayo de disolución correspondientes a la dosis de 500 mg.

Lote	2'	5'	10'	15'	20'	30'
M1	92,4	96,6	99,0	99,8	100,3	100,1
M2	86,2	92,3	96,3	98,0	98,9	98,7
L-42	51,5	90,5	97,7	100,8	101,9	102,0
A815252	30,4	72,9	92,2	96,5	97,5	97,8
CAEEU2	42,6	84,8	98,1	99,6	100,1	99,5
CAEXP1	43,0	75,0	92,1	93,7	94,7	95,2
CAFWA1	37,8	82,6	99,6	101,7	101,7	101,5

Cuadro 4 : Resultados medios del ensayo de disolución correspondientes a la dosis de 750 mg.

Lote	2'	5'	10'	15'	20'	30'
M1	88,8	97,5	100,0	100,1	100,0	100,4
M2	89,9	97,9	100,1	100,3	100,5	100,7
CABET1	39,5	79,4	94,0	97,3	97,0	97,6
L-14	45,9	89,5	94,5	96,3	95,3	95,5
L-12	36,9	73,3	94,6	98,2	99,5	100,5
CAHAS1	50,9	80,9	93,5	97,5	98,3	97,9
CAFEH1	34,5	81,8	92,1	95,3	96,5	97,3
CACXZ1	37,0	77,0	91,9	97,0	95,3	95,8

En las figuras 1, 2 y 3 se muestran los perfiles medios de disolución para cada una de las dosis estudiadas y cada uno de los países estudiados junto con los dos lotes fabricados a escala industrial correspondientes al medicamento genérico desarrollado. La figura 1 corresponde a la dosis de 250 mg, la figura 2 a la dosis de 500 mg y la figura 3 a la dosis de 750 mg.

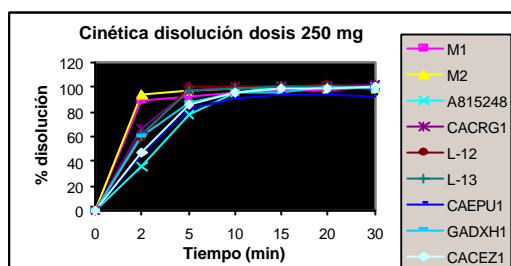


Figura 1: Cinética de disolución de los valores medios para cada uno de los lotes y la dosis de 250 mg.

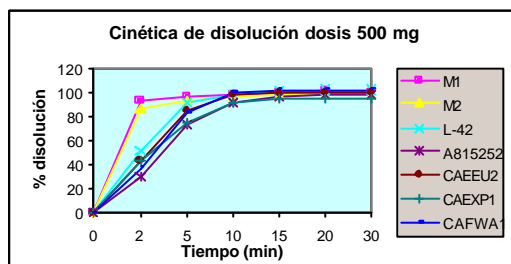


Figura 2: Cinética de disolución de los valores medios para cada uno de los lotes y la dosis de 500 mg.

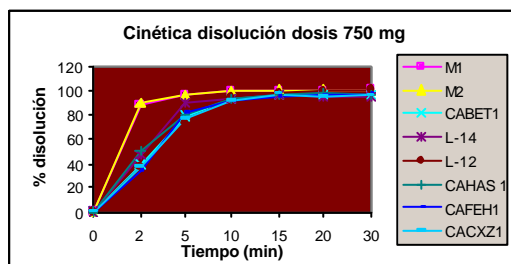


Figura 3: Cinética de disolución de los valores medios para cada uno de los lotes y la dosis de 750 mg.

En el cuadro 5 se muestran los resultados de F obtenidos en el estudio estadístico ANOVA para cada dosis y tiempos de todos los lotes sometidos a estudio.

Para los estudios de equivalencia in vitro de una especialidad farmacéutica de referencia y una nueva (en este caso medicamento genérico), se aplica el parámetro F_2 , parámetro descrito por la

EMA desde junio de 1999 (10), aunque en este caso no es necesario su cálculo ya que aplicando esta guía, todos aquellos medicamentos en que a los 15 minutos tengan disuelto más del 85 % no es necesaria su aplicación, caso en el que se encuentran todos los lotes motivo de este estudio.

Cuadro 5: Resumen del estudio estadístico ANOVA

Dosis	2'	5'	10'	15'	20'	30'
250	63,2	10,3	4,2	4,7	6,0	7,2
500	95,4	16,7	7,2	12,5	11,7	11,8
750	114,6	11,0	4,4	3,3	2,4	4,1

Para los estudios de equivalencia in vitro de una especialidad farmacéutica de referencia y una nueva (en este caso medicamento genérico), se aplica el parámetro F_2 , parámetro descrito por la EMA desde junio de 1999 (10), aunque en este caso no es necesario su cálculo ya que aplicando esta guía, todos aquellos medicamentos en que a los 15 minutos tengan disuelto más del 85 % no es necesaria su aplicación, caso en el que se encuentran todos los lotes motivo de este estudio. Es por ello que se aplica un estudio estadístico ANOVA para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las especialidades farmacéuticas de referencia y las desarrolladas, sin ningún estudio matemático adicional.

Según los resultados de F experimentales obtenidos, los cuales quedan reflejados en el cuadro 5, se desprende que existen diferencias estadísticamente significativas dentro de cada uno de los tiempos estudiados para todos los lotes de los diferentes países junto con los dos lotes nuevos desarrollados, ya que los valores obtenidos se encuentran muy por encima de la F teórica para una probabilidad del 95 % y n-2 grados de libertad, valor que corresponde a 2,033.

Destacar de forma general, de todos los resultados obtenidos, que las diferencias estadísticamente significativas más pronunciadas se encuentran en los dos minutos, teniendo un perfil de disolución más rápido los lotes M1 y M2, lotes fabricados a escala industrial (medicamento genérico), para todas las dosis en estudio.

Para la dosis de 250 mg, pueden observarse diferencias entre las muestras de las especialidades sobre todo en los primeros tiempos del ensayo (2, 5 y 10 minutos), estas diferencias se reducen a los 15, 20 y 30 minutos. En este caso es la especialidad sueca CAEPU1 la que da mayores diferencias (más lenta).

M1 y M2, mientras que al final del estudio puede observarse que las diferencias son significativas entre las muestras, principalmente debido al lote CAEXP1, que aunque se encuentra sobre el 95 % disuelto no llega al 99-100 % del resto de las muestras.

En el caso de la dosis de 500 mg pasa algo parecido en los tiempos iniciales siendo los lotes más rápidos los desarrollados en el laboratorio, En la dosis de 750 mg, ocurre lo mismo, siendo en este caso el lote responsable el L-14 de la especialidad comercializada en el estado español, debido a que varias unidades han dado porcentajes bajos y diferentes al resto. En este caso también hay dos grupos, unas especialidades que alcanzan el 100 % o más y los que a los 30 minutos todavía se encuentran entre el 97 y 98 %.

Conclusiones

Los resultados obtenidos demuestran un comportamiento cinético semejante entre los distintos lotes estudiados, si bien las bajas dispersiones obtenidas hace que entre los lotes de los diferentes países de una misma especialidad farmacéutica para cada una de las dosis estudiadas existan diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos de toma de muestra en cuanto al ensayo de disolución se refiere. Ello demuestra que una misma especialidad farmacéutica de un mismo laboratorio fabricada en diferentes países, puede presentar diferencias ya que aunque se trate de la misma fórmula, pueden influir otros muchos factores. En efecto, la tecnología empleada en la elaboración de los comprimidos y las condiciones de estandarización influyen en la calidad del

producto final pudiendo obtener diferencias entre los lotes fabricados en distintas instalaciones aún teniendo la misma formulación.

Aunque no se adjunta en este trabajo, los seis lotes de producto genérico desarrollados fueron sometidos a un ensayo de bioequivalencia in vivo frente a la especialidad de referencia comercializada en Alemania, demostrándose que ambos medicamentos son bioequivalentes entre sí.

Bibliografía

1. Florez J., Armijo JA y Mediavilla A. *Farmacología Humana 2ª edición*. Masson Barcelona, 1992.
2. American Hospital Formulary Service. AHFS Drugs Information. Ed. Staff. America, 1989.
3. Suñé Negre JM, Bel Prieto E, Del Pozo Carrascosa A, Suñé Arbussà JM. *Contribución al estudio de diferentes marcas de medicamentos teóricamente equivalentes. Comprimidos de Diclofenac*. Actas del XXXIII Congreso Nacional de AEFH. Córdoba 1988. Madrid 1989.
4. Sanchez Morcillo J, Cerezo A, Suñé JM. *Estudios de disolución "in vitro" en comprimidos de dexametasona*. Bolletino Chimico Farmaceutico 114.
5. Recasens J. Suñé Negre JM. *Ensayo de Disolución "in vitro" de Formas Farmacéuticas Sólidas*. Tecnología Farmacéutica, investigación y Tecnología. Madrid 1991.
6. Arnet M, Soto J., García E, Tico JR, Suñé Negre JM. *Estudio de la disolución "in vitro" de pellets de un principio activo inhibidor de la bomba osmótica*. V Congreso Nacional de la SEFIG. Valencia, febrero 2001.
7. Real Farmacopea Española 2ª ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2002.
8. Pharmacopée Européene 4ª ed. Strasbourg 2002.
9. USP25, NF20. United States Pharmacopoeial Convention; Inc Rockville, 2002.
10. CPMP/EWP/QWP/1401/98. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP adopted July 2001).