

Universidad del Valle de Guatemala

Facultad de Ciencias y Humanidades
Departamento de Química Farmacéutica

Evaluación de la Disponibilidad
in vitro para Celecoxib en
Preparados Sólidos de Administración Oral

Hebe Cinthia María Barrientos Marroquín

BIBLIOTECA
DE LA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Guatemala, 2003

Evaluación de la Disponibilidad
in vitro para Celecoxib en
Preparados Sólidos de Administración Oral

Universidad del Valle de Guatemala

Facultad de Ciencias y Humanidades
Departamento de Química Farmacéutica


Evaluación de la Disponibilidad
in vitro para Celecoxib en
Preparados Sólidos de Administración Oral


Hebe Cinthia María Barrantes Marroquín

BIBLIOTECA
DE LA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

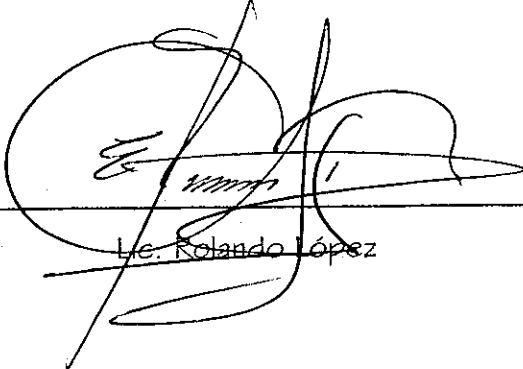
Trabajo de Graduación
Presentado para optar al grado académico de
Licenciatura en Química Farmacéutica

Guatemala, 2003


Vo. Bo. : (f) 
Lda. Nancy Dubois

Vo. Bo. : (f) 
Lda. Claudia Siguí de Enríquez

TRIBUNAL

(f) 
Lc. Rolando López

(f) 
Lda. Nancy Dubois

(f) 
Lda. Claudia Siguí de Enríquez

Fecha de Aprobación: 26 de junio de 2003

CONTENIDO

	Página
Lista de Cuadros	IV
Listado de Gráficos y Figuras	V
Resumen	VI
I. Introducción	I
II. Marco conceptual	
A. Antecedentes	3
B. Justificación	5
C. Planteamiento del problema	6
D. Alcances y Limitantes del problema	7
1. Alcances del problema	7
2. Limitantes del problema	7
III. Marco Teórico	
A. Introducción a la Biofarmacia	8
1. Liberación	8
2. Disolución	8
3. Absorción	9
4. Biodisponibilidad	11
B. Evaluación de la Biodisponibilidad de los medicamentos	11
1. Definición	11
2. Historia	12
3. Equivalencia de los medicamentos	12
4. Disolución	13
C. Farmacología: Celecoxib	17
1. Descripción	17
2. Farmacología Clínica	18

3. Estudios Clínicos	21
4. Indicaciones	21
5. Dosis y Administración	22
D. Cromatografía líquida de alta resolución	22
1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	22
IV. Marco Metodológico	
A. Objetivos	25
1. Objetivos generales	25
2. Objetivos específicos	25
B. Hipótesis	26
C. Variables	26
1. Variables independientes	26
2. Variables dependientes	26
D. Población y Muestra	27
1. Población	27
2. Muestra	27
E. Procedimiento	27
1. Enfoques para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos	27
2. Ensayo de Cuantificación	28
3. Ensayo de disolución	29
4. Correlaciones <i>in vivo-in vitro</i>	30
F. Diseño de Investigación	31
1. Comparación de perfiles de disolución	31
G. Análisis estadístico	33
1. Estadística descriptiva	33
V. Marco Operativo	
A. Recabación y Tratamiento de los datos	34
B. Recursos	34
1. Recursos humanos	34
2. Materiales	35

VI. Resultados	37
VII. Discusión de Resultados	50
VIII. Conclusiones	54
IX. Recomendaciones	55
X. Literatura Citada	56
Anexos	58

LISTADO DE CUADROS

Cuadro No. 1: Tiempo de tránsito y pH en el Aparato Digestivo	10
Cuadro No. 2: Valores de Aceptación para Ensayos de Disolución	17
Cuadro No. 3: Características físicas de los Productos de Celecoxib evaluados	37
Cuadro No. 4: Concentración de Soluciones Patrón para Ensayos de Cuantificación y Disolución	38
Cuadro No. 5: Ensayo de Cuantificación para los Productos de Celecoxib incluidos en el Estudio	39
Cuadro No. 6: Disolución de Celecoxib después de 15 minutos de iniciado el proceso	40
Cuadro No. 7: Disolución de Celecoxib después de 30 minutos de iniciado el proceso	41
Cuadro No. 8: Disolución de Celecoxib después de 45 minutos de iniciado el proceso	42
Cuadro No. 9: Disolución de Celecoxib después de 60 minutos de iniciado el proceso	43
Cuadro No. 10: Evaluación de la Equivalencia Química de Productos sólidos de Administración Oral a base de Celecoxib según Perfiles de Disolución	44

LISTADO DE GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura No. 1: Disolución y Absorción del Medicamento	3
Figura No. 2: Aparato Digestivo	10
Figura No. 3: Estructura Molecular de Celecoxib	17
Figura No. 4: Aplicaciones de la Cromatografía Líquida	23
Gráfica No. 1 Cuantificación de Celecoxib en productos de administración oral	45
Gráfica No. 2 Perfil de Disolución para productos sólidos de Celecoxib para administración oral	46
Gráfica No. 3 Perfil de Disolución para el Producto A a base de Celecoxib	47
Gráfica No. 4 Perfil de Disolución para el Producto B a base de Celecoxib	48
Gráfica No. 5 Perfil de Disolución para el Producto C a base de Celecoxib	49
Anexos	58
Cromatogramas obtenidos para soluciones patrón, cuantificación y disolución para los ensayos de cuantificación y disolución de productos sólidos de administración oral de Celecoxib	

RESUMEN

La existencia de productos genéricos en el mercado juega un papel muy importante tanto del punto de vista social como económico, ya que el costo de su desarrollo no es tan elevado al compararse con el producto líder, y para la adecuada acción farmacológica de dichos productos, se requiere una evaluación constante de su producción con el fin de asegurar la equivalencia clínica y terapéutica respecto al producto innovador.

Dado que la absorción se efectúa generalmente en forma muy rápida, la etapa limitante del proceso total suele ser la disolución, la cual depende en gran medida de la naturaleza del principio activo, su disolución en condiciones fisiológicas, permeabilidad a través de tracto gastrointestinal, y la velocidad con que es liberado de la forma farmacéutica. Por lo tanto, la disolución del agente activo en los medios gastrointestinales puede tener una influencia decisiva en la iniciación, duración e intensidad del efecto terapéutico que se logre con la forma farmacéutica.

Los ensayos de disolución *in vitro* cada día son más utilizados para demostrar la calidad de los productos sin necesidad de llevar a cabo estudios de disponibilidad *in vivo*, y tienen como objetivo asegurar que la liberación del medicamento a partir de la forma farmacéutica es lo más cercano posible al 100% y que la razón de la liberación del medicamento es uniforme de lote a lote.

El presente trabajo evalúa la disponibilidad *in vitro* de los medicamentos genéricos sólidos para administración oral a base de Celecoxib (analgésico antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa 2, utilizado en el tratamiento de la osteoartritis y de la artritis reumatoidea) mediante la determinación de su

equivalencia química con el producto líder en el mercado guatemalteco, evaluando los perfiles de disolución *in vitro* en doce unidades posológicas de un lote de cada producto. El análisis comparativo utiliza un enfoque independiente de modelo, con un factor de similitud y un factor de diferencia.

A partir de los resultados obtenidos con la evaluación *in vitro* de los tres productos comercializados evaluados, se determina que todos los productos cumplen con la fase dos de disolución de los criterios de la farmacopea de los Estados Unidos a partir de los primeros 30 minutos de la evaluación, y cumplen con los criterios de la disolución en primera fase después de los 60 minutos de evaluación.

Los factores de diferencia (f1) y de similitud (f2) obtenidos con base en los perfiles de disolución de los productos evaluados, y específicamente en el tiempo cuatro de la evaluación (60 minutos), presentan datos que permiten establecer la equivalencia química de los productos genéricos evaluados respecto al producto innovador.

Dado que los productos genéricos presentan resultados más altos en los ensayos de cuantificación y disolución que el producto de referencia, es probable que dichos productos posean equivalencia clínica y/o biológica respecto al producto innovador.

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos genéricos se originan de la dificultad que entraña en la actualidad el diseño de nuevas moléculas originales y el elevado costo de su desarrollo. Esto hace que una parte de la industria farmacéutica dedique sus esfuerzos en el diseño y la optimización de nuevas formulaciones de principios activos ya conocidos y el desarrollo de medicamentos idénticos a los ya existentes cuando el período de vigencia de la patente del producto ha concluido.¹

Las especialidades genéricas tienen un papel muy importante en el mercado farmacéutico, tanto desde un punto de vista social como económico al permitir reducir el elevado costo de las especialidades farmacéuticas.¹

Los estudios de bioequivalencia tienen como principal objetivo evaluar las especialidades genéricas con el fin de garantizar su seguridad y eficacia.¹ Sin embargo, el uso de estudios de bioequivalencia *in vivo* es restringido por distintas razones, y esto conduce al amplio uso y estudio de los ensayos de disolución *in vitro* como una medición indirecta de la disponibilidad del medicamento (Lachman, 1986:302).

Estos estudios tratan de garantizar la posibilidad de sustituir el medicamento original por un medicamento genérico¹, lo que asegura la equivalencia química de dichos productos.

Los productos medicamentosos se consideran como equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos y tienen potencia o concentración, presentación y vías de administración idénticas (Hardman, 1996:9).

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, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad

¹ http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/Lec1Oinv.htm

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*. Con base en esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios.²

El presente trabajo tiene como objetivo principal determinar la disponibilidad de Celecoxib para las marcas registradas y comercializadas en Guatemala de preparados sólidos para administración oral, mediante la determinación de su equivalencia química con el producto innovador, tras la evaluación y comparación de los perfiles de disolución *in vitro* de cada producto.

El análisis del perfil de disolución de Celecoxib para las distintas marcas comerciales disponibles en Guatemala es evaluado con la técnica de análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), con detección ultravioleta-visible y separación por métodos de adsorción.

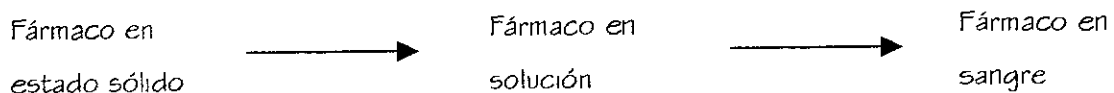
² <http://www.fda.gov/cder/audiences/lact/1713bp1.htm>

II. MARCO CONCEPTUAL

A. ANTECEDENTES:

Cuando se administran formas farmacéuticas sólidas, la trayectoria que sigue el principio activo hasta la sangre puede esquematizarse de la siguiente manera:

Figura No. 1: Disolución y Absorción del Medicamento



(Helman, 1984:2515).

Como la absorción se efectúa, generalmente, en forma muy rápida, la etapa limitante del proceso total suele ser, en muchos casos, la disolución. Éste hecho confiere una importancia muy grande, desde un punto de vista biofarmacéutico, a la velocidad de disolución, ya que ella puede tener una influencia decisiva en la iniciación, duración e intensidad del efecto terapéutico que se logre con una forma farmacéutica (Helman, 1984:2515).

En el pasado, ocasionalmente se detectaban diferencias en la biodisponibilidad de las presentaciones elaboradas por fabricantes distintos, e incluso en lotes diferentes de productos de un solo fabricante. Las diferencias en cuestión se observaban más bien en las presentaciones ingeribles de fármacos poco solubles, de absorción lenta; eran consecuencia de diferencias en la forma de los cristales, el tamaño de las partículas u otras características físicas del producto que no eran controladas de manera estricta en su formulación y elaboración. Dichos factores modifican la desintegración de la presentación y la disolución del fármaco y, por tanto, la rapidez y magnitud de la absorción medicamentosa (Hardman, 1996:9).

La falta de equivalencia posible de diversos preparados medicamentosos es un asunto preocupante. Gracias a exigencias normativas cada vez más severas, hay pocos casos corroborados de falta de equivalencia entre productos medicamentosos de uso aprobado (Hardman, 1996:9).

La equivalencia entre productos puede demostrarse mediante estudios de bioequivalencia, que pretenden garantizar la seguridad y eficacia de los productos genéricos³, aunque por las dificultades que estos presentan (tiempo, costo, etc), se han desarrollado estudios *in vitro*, que tienen como objetivo demostrar que la liberación del medicamento a partir de la tableta es lo más cercano posible al 100%, que la razón de liberación de la droga es uniforme de lote a lote y es la misma que para los lotes que se ha probado ser biodisponibles y clínicamente efectivos⁴. La finalidad de estos métodos es exigir garantías de que no existen diferencias relevantes en los niveles plasmáticos que proveen distintas formulaciones. Tan indeseable es que la nueva formulación consiga niveles sustancialmente inferiores (implicando menor efecto terapéutico) como sustancialmente superiores (lo que implica mayor riesgo de toxicidad en aquellos fármacos con estrecho margen terapéutico).³

El celecoxib es un agente activo cuya baja solubilidad en medios acuosos ha limitado en gran medida el estudio de su disponibilidad *in vitro* e *in vivo*. Debido a su baja solubilidad, estudios de biodisponibilidad absoluta no se han realizado⁵. Entre los estudios publicados para el análisis *in vivo* de celecoxib se encuentra un estudio realizado por M. Guirguis, S. Sattari y F. Jamali sobre la " Farmacocinética de Celecoxib en Presencia y Ausencia de Inflamación Aguda inducida por Interferón en Ratas: Aplicación de un Nuevo ensayo en HPLC", en el cual se describe el desarrollo y validación de un método para el análisis en HPLC, y delinean la farmacocinética del medicamento en la rata en presencia y ausencia de inflamación⁶.

³ http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/Lec10inv.htm

⁴ <http://www.fda.gov/cder/audiences/hact/1713bp1.htm>

⁵ <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/209981bl.pdf>

⁶ [http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4\(1\)/F.Jamali/celecoxib.htm](http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4(1)/F.Jamali/celecoxib.htm)

El método utiliza celecoxib e ibuprofeno como patrones internos, en una matriz de plasma de rata, y tras la extracción con isooctano e isopropanol, y la disolución del activo en la fase móvil, constituida por acetonitrilo, agua, ácido acético y trietanolamina, la muestra es introducida en el sistema cromatográfico con una bomba isocrática y una columna C18 de 10 cm de longitud empacada con partículas de fase inversa de 5 µm. La detección se logra mediante un detector ultravioleta colocado a 254 nm. El análisis logra una eficiencia de extracción mayor al 70%, una variación menor al 10% y una exactitud mayor al 90%.⁷

Otras publicaciones para la detección y cuantificación de Celecoxib en fluidos humanos incluyen técnicas que utilizan como método de análisis la cromatografía líquida de alta resolución, con detectores de masas, detectores ultravioleta o detectores de fluorescencia⁸, con lo cual buscan proveer de un método rápido y exacto que permita la cuantificación *in vivo* del medicamento.

En cuanto a publicaciones relacionadas con la disponibilidad *in vitro*, el trabajo realizado por D. Rodríguez, *et al*⁹ evalúa comparativamente la liberación de Metildopa, en que utiliza un método espectrofotométrico para la cuantificación de principio activo y determinación de la equivalencia terapéutica de los productos en estudio.

B. JUSTIFICACIÓN

Los productos comerciales genéricos poseen un papel importante en el mercado farmacéutico, tanto desde un punto de vista social como económico, al permitir reducir el elevado costo de las especialidades farmacéuticas.¹⁰

Los estudios de equivalencia *in vivo* e *in vitro* permiten evaluar la eficacia terapéutica de dichos productos. Debido al alto costo de los estudios *in vivo*, los

⁷ [http://www.uaiberta.ca/~csps/JPPS4\(1\)/F.Jamali/celecoxib.htm](http://www.uaiberta.ca/~csps/JPPS4(1)/F.Jamali/celecoxib.htm)

⁸ <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>

⁹ http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol35_1_01/far020101.htm

¹⁰ http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/Lec10inv.htm

estudios *in vitro* cada día cuentan con mayor aplicación, y son ampliamente utilizados para comparar la equivalencia entre los productos innovadores y los productos genéricos.¹¹

En el mercado farmacéutico existen diversidad de productos que comparten una misma forma farmacéutica, un mismo agente activo y una misma concentración. Sin embargo, su valor terapéutico puede mostrar diferencias significativas, las cuales radican en el tipo y cantidad de principio activo utilizado para la manufactura (manejo de sales y/o excesos) y excipientes, además de la técnica de fabricación utilizada.

El presente trabajo evalúa la disponibilidad de los productos genéricos de Celecoxib, que es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, analgésico y antipirético de nueva generación, inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), disponibles en Guatemala.

Después de evaluar la equivalencia de los productos genéricos con el producto innovador de Celecoxib, cuya eficacia terapéutica se ha demostrado mediante estudios clínicos, se establece la calidad de los preparados y se verifica si presentan diferencias significativas en cuanto a su valor terapéutico, ya que la baja solubilidad del Celecoxib en medios acuosos y las variaciones en las formulaciones pueden conducir a diferencias significativas en el efecto terapéutico del medicamento.

Mediante el análisis de los perfiles de disolución de preparados genéricos e innovador de Celecoxib disponibles en el mercado guatemalteco se establece si dichos productos son químicamente equivalentes, y por lo tanto, no presentan diferencias en cuanto a su valor terapéutico.

C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La adecuada acción terapéutica de un medicamento depende en gran medida de la velocidad de absorción y distribución del agente activo en el organismo. La velocidad

¹¹ http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/Lec1Oinv.htm

de disolución del medicamento en los medios gastrointestinales, cuando la administración es oral, es determinante para favorecer dicha absorción y distribución.

Debido a la baja solubilidad del agente activo en estudio (Celecoxib) en medios acuosos, es necesario evaluar los perfiles de disolución *in vitro* de los diferentes preparados comerciales, y así establecer la velocidad y grado de disolución del medicamento en los fluidos gastrointestinales.

D. ALCANCES Y LIMITANTES DEL PROBLEMA

1. Alcances del problema. El estudio evalúa los perfiles de disolución de tres productos registrados y comercializadas en Guatemala que poseen Celecoxib como agente activo, en dosis nominal de 200 mg, y cuya vía de administración es oral.

2. Limitantes del problema.

a. El estudio evalúa los perfiles de disolución de los distintos productos de Celecoxib comercializados en Guatemala, utilizando 12 unidades posológicas de un mismo lote de cada marca comercial.

b. El estudio abarca la disponibilidad de Celecoxib *in vitro* para los preparados genéricos disponibles en Guatemala, y su valor terapéutico se determinará mediante la comparación con el producto innovador, el cual dispone de estudios clínicos y de disponibilidad *in vivo*, después de establecer su equivalencia química.

III. MARCO TEÓRICO

A. INTRODUCCIÓN A LA BIOFARMACIA

La fase biofarmacéutica se puede describir en tres etapas:

1. Liberación. Cuando un sujeto recibe un medicamento, recibe una cierta dosis de principio activo (dosis nominal) 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 del principio activo puede ser más o menos compleja, rápida y completa. La liberación del fármaco se efectúa bajo la influencia del medio biológico y de las condiciones mecánicas del lugar de administración, en especial para las formas sólidas o pastosas. La finalidad de esta primera etapa, que puede dividirse según los casos en varias fases, es la obtención de una dispersión del fármaco en estado sólido en el medio acuoso del lugar de administración (Biofarmacia, 1983: 10).

2. Disolución. Desde el momento en que no se busca una acción estrictamente local, la segunda etapa, necesaria para permitir una absorción posterior, es la disolución progresiva del principio activo, es decir, la formación de una dispersión molecular acuosa. Esta etapa también tiene lugar con medicamentos en forma de solución oleosa aunque la disolución se convierte en este caso en una extracción. No es raro observar, después de la administración de una solución acuosa de un principio activo, una precipitación *in situ* del mismo, generalmente en forma amorfa y bajo la influencia de un cambio de pH, que obliga a una redisolución (Biofarmacia, 1983: 10).

3. **Absorción.** Constituye el final de la fase biofarmacéutica y el comienzo de la fase farmacocinética. La absorción es la verdadera entrada del principio activo en el organismo y sus modalidades están caracterizadas por la noción de biodisponibilidad (Biofarmacia, 1983: 11).

La absorción de un principio activo depende de numerosos parámetros entre los que destacan principalmente las propiedades fisicoquímicas de la molécula del fármaco. Este fenómeno depende también de las etapas 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. Las etapas de liberación y de disolución pueden ser factores limitantes de la absorción propiamente dicha, tanto en magnitud como en velocidad (Biofarmacia, 1983: 11).

a. **La absorción en la administración general: administración oral.** Es el modo de administración más antiguo. Asimismo, podría ser calificado como el más fisiológico, generalmente es el más cómodo y el que presenta los menores inconvenientes; es, con seguridad, el menos costoso (Biofarmacia, 1983: 30).

La absorción medicamentosa es posible a lo largo de todo el aparato digestivo, a condición de que la permanencia del principio activo sea suficiente. Esto excluye el esófago, pero incluye la cavidad bucal, siempre y cuando el contacto con la superficie de absorción sea prolongado. La importancia de la absorción varía según el nivel del aparato digestivo (Biofarmacia, 1983: 30).

- **Cavidad bucal.** Existen a este nivel condiciones favorecedoras para la absorción de los fármacos: epitelio pluricelular estrecho, pH débilmente ácido y una rica vascularización que permiten un paso rápido a través de la mucosa oral hacia el medio sanguíneo (Biofarmacia, 1983: 31).

- Estómago. El papel fisiológico del estómago es predominantemente motor y secretor. Su vascularización reducida ofrece una limitada superficie de absorción (Biofarmacia, 1983: 31).
- Intestino delgado. Es aquí en donde se encuentran reunidas las características anatómicas y fisiológicas más favorables para la absorción de los fármacos (Biofarmacia, 1983: 32).

Cuadro No. 1 : Tiempo de Tránsito y pH en el Aparato Digestivo

Figura No. 2: Tracto Gastrointestinal		pH medio	Tiempos de Permanencia medios
	Boca/ esófago	6.7 a 7.0	2-10 según, según la consistencia
	Estómago	1.0 a 2.0 en ayunas 3.0 durante las comidas	Pequeño volumen de líquido en ayunas: 10 min a 1 hora. Comidas: 1 a 8 horas. Primeros pasos en algunos minutos.
	Duodeno	4.0 a 6.0	5 a 15 minutos
	Yeyuno	6.0 a 7.0	30 min a 2 a 3 horas
	Ileon	7.0 a 8.0	3 a 6 horas
	Colon	7.0 a 8.0	Ciego y colon ascendente: 1 hora Colon transverso: 3 a 4 horas Colon descendente: 3 horas. El colon pélvico se alcanza a las 18 horas aproximadamente.

(Biofarmacia, 1983: 193).

La importancia de la superficie de absorción es considerable debido a la existencia de numerosos repliegues de la mucosa intestinal denominados válvulas conniventes, particularmente desarrolladas en el duodeno y el yeyuno. Estos repliegues poseen las vellosidades recubiertas de un epitelio "dispuesto en cepillo" que a su vez está constituido por microvellosidades y caracterizado por la presencia

de una intensa actividad. La existencia de una red capilar sanguínea y linfática en cada una de las vellosidades permite una absorción de gran intensidad. Por otra parte, la motilidad intestinal, los movimientos de las vellosidades, así como la larga permanencia del fármaco en estos segmentos del aparato digestivo son elementos favorables al paso del fármaco hacia el medio sanguíneo. Por último, las condiciones de pH, aunque variable según los segmentos intersticiales y la proximidad de la pared, pueden permitir el paso de una gran variedad de moléculas (Biofarmacia, 1983: 32).

4. Biodisponibilidad. La asociación de los dos términos, cantidad y velocidad, a nivel de la disposición para el organismo de los principios activos de los medicamentos, constituye el concepto de biodisponibilidad (Biofarmacia, 1983: 11).

El comportamiento del principio activo a nivel de la sangre se denomina generalmente "perfil de biodisponibilidad" y traduce, de una manera global, la acción entre la fase de puesta a disposición del principio activo y su fase de disposición (Biofarmacia, 1983: 11).

Dado que los fenómenos de disolución de los fármacos desde la sangre hacia los tejidos son reversibles, existe siempre una relación dinámica entre las distintas concentraciones tisulares y la concentración sanguínea del principio activo, que se toma como referencia (Biofarmacia, 1983: 11).

Una de las finalidades principales del concepto de biodisponibilidad es el poner en evidencia las diferencias entre medicamentos que contienen un mismo principio activo, generalmente a las mismas dosis nominales y susceptibilidades de ser considerados como equivalentes (Biofarmacia, 1983: 11).

B. EVALUACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS:

1. Definición. La biodisponibilidad es una característica del medicamento administrado a un sistema biológico intacto. Indica simultáneamente:

- según qué cinética

- según qué proporción, respecto a la dosis administrada, un principio activo llega a la circulación general (Biofarmacia, 1983: 86).

Así pues, la biodisponibilidad comprende dos aspectos distintos: velocidad e intensidad.

2. Historia. La noción de disponibilidad del principio activo de un medicamento nació de la observación de una inequivalencia terapéutica entre especialidades hasta ese momento consideradas como intercambiables, en razón de un principio activo común, de una dosis unitaria idéntica y de una presentación farmacéutica parecida. Diversos incidentes o accidentes (ineficacia o toxicidad) fueron la causa de esta observación, pero en realidad, las valoraciones sanguíneas del principio activo han dado lugar a las nociones de disponibilidad y de dosis útil, considerada como la fracción absorbida de la dosis administrada (Biofarmacia, 1983: 87).

3. Equivalencia de los medicamentos. La noción de equivalencia de medicamentos es limitada, pues sólo se aplica a las distintas formas de un mismo principio activo y no puede ser generalizada a toda una clase terapéutica. Se pueden distinguir:

a. Equivalencia farmacológica. Corresponde a la incorporación en dos medicamentos de moléculas químicamente distintas, pero que conducen a una misma actividad intrínseca que indica la presencia *in vivo* de un mismo sustrato molecular activo (Biofarmacia, 1983: 89).

b. Equivalencia química. Corresponde a la incorporación, en dos medicamentos destinados a una vía de administración común, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. En general, la forma farmacéutica de esos medicamentos es parecida (cápsulas y comprimidos, por ejemplo) y cumple las mismas normas

fisicoquímicas oficiales (valoración del principio activo y tiempo de disgregación, por ejemplo) (Biofarmacia, 1983: 89).

c. Equivalencia farmacéutica. Corresponde a la incorporación, en dos formas farmacéuticas de la misma especie, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo (Biofarmacia, 1983: 89).

d. Equivalencia biológica o bioequivalencia. Corresponde a medicamentos, equivalentes químicos o farmacéuticos, que, a la misma posología y según los niveles sanguíneos del principio activo, presentan criterios de biodisponibilidad idénticos en un mismo individuo (Biofarmacia, 1983: 89).

e. Equivalencia clínica o terapéutica. Corresponde a medicamentos equivalentes farmacológicos, químicos o farmacéuticos, que conducen, con una posología idéntica, a la misma eficacia terapéutica controlada (o a la misma toxicidad) en un mismo individuo (Biofarmacia, 1983: 89).

4. Disolución. La evaluación más directa sobre la liberación de un medicamento a partir de sus distintas formulaciones o productos se logra mediante las mediciones de la biodisponibilidad *in vivo*. El uso de estudios *in vivo* se ve restringido por distintas razones: el tiempo requerido para planear, conducir e interpretar el estudio, el personal altamente capacitado para realizar el estudio en humanos, la baja precisión y alta variabilidad de las mediciones, el alto costo de los estudios, el uso de sujetos humanos para investigaciones "no esenciales" y la necesaria asunción que existe una correlación perfecta entre los pacientes enfermos y los sujetos sanos incluidos en el estudio. Consecuentemente, los ensayos de disolución *in vitro* han sido ampliamente estudiados, desarrollados y utilizados como una medición indirecta de la disponibilidad del medicamento. Como cualquier ensayo *in vitro*, es de importancia

crítica que el ensayo de disolución sea correlacionado con los ensayos de biodisponibilidad *in vivo* (Lachman, 1986:302).

Dos objetivos en el desarrollo de un ensayo de disolución *in vitro* deben ser demostrados:

- Que la liberación del medicamento a partir de la forma farmacéutica es lo más cercano posible al 100%.
- Que la razón de la liberación del medicamento es uniforme de lote a lote y es la misma que la razón de liberación que los lotes que se ha probado son biodisponibles y clínicamente efectivos (Lachman, 1986:302).

El análisis de disolución es requerido para todas las formas de dosificación oral en los cuales la absorción del medicamento es necesario para que el producto ejerza el efecto terapéutico deseado (2).

a. Condiciones para las pruebas de disolución

1) Aparatos. Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son el método de cesta (Aparato I) y el método de paleta (Aparato II). Los métodos de cesta y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales. Por este motivo, debería utilizarse los métodos de disolución *in vitro* descritos en la *Farmacopea Estadounidense* (USP), Aparato I y Aparato 2, salvo que se pruebe que no son satisfactorios. De hacer falta, se puede considerar los procedimientos de disolución *in vitro*, como el cilindro de doble acción (Aparato 3) y un sistema celular de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP. Se deberá considerar estas metodologías u otras alternativas/modificaciones con base en

su superioridad probada para un producto en particular. Debido a la diversidad de variables biológicas y de formulación, y la naturaleza evolutiva del conocimiento en esta área, tal vez haga falta realizar diversas modificaciones experimentales para obtener una correlación *in vivo* apropiada con los datos de liberación *in vitro*. Por lo general se pueden utilizar las metodologías y los aparatos de disolución descritos en la USP con muestreos manuales o procedimientos automatizados.¹²

2) Medio de disolución. En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución con relación al rendimiento *in vivo* del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.¹²

El medio de disolución preferentemente es agua desgasificada o, en caso sustanciado por las características de solubilidad del medicamento o por la formulación, una solución amortiguadora acuosa (típicamente pH 4 a 8) o un ácido diluido (como ácido clorhídrico 0.001 N a 0.1 N) puede ser utilizada. El volumen usual del medio es de 500 a 1000 mL, con el uso de volúmenes mayores para productos que poseen una solubilidad limitada. La cantidad del medio a utilizarse no debe ser menor que tres veces la cantidad requerida para formar una solución saturada de la sustancia. La adición de solutos, como surfactantes, y electrolitos para ayudar en la solubilización de la droga debe balancearse contra la pérdida del poder discriminatorio del ensayo. El uso de medios hidroalcohólicos generalmente no es favorecido. El uso de tales medios debe ser apoyado por una documentación de correlación *in vivo* - *in vitro*. También debe reconocerse que este poder

¹² <http://www.fda.gov/cder/audiences/hact/1713bpl.htm>

discriminatorio puede, en algunas circunstancias, ser excesivo a un grado que puede resultar en la detección de diferencias en la disolución que no son clínicamente significativas (United States Pharmacopeia, 2002: 2156).

Para simular el fluido intestinal (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6.8. Por lo general, el pH no deberá excederse de 8.0. Para simular un fluido gástrico (SGF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1,2 sin enzimas. Para productos medicinales insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato sódico. Se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante.¹³

Se deberá realizar todas las pruebas de disolución para formas de dosificación a 37 ± 0.5 °C.¹³

Ciertos productos y formulaciones medicinales son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitarán desgasificación.¹³

3) Agitación. Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento *in vivo*. Utilizando el método de cesta, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50-75.¹³

4) Tiempo. El tiempo del ensayo generalmente varía entre 30 y 60 minutos. Los tiempos de disolución y especificaciones usualmente son establecidas con base en una evaluación de perfiles de disolución. Las especificaciones típicas para la cantidad de agente activo disuelto, expresado como un porcentaje del contenido etiquetado (Q) están en los rangos de 70 a 80% Q disuelto (United States Pharmacopeia, 2002: 2156).

¹³ <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/1713bp1.htm>

Cuadro No. 2: Valores de Aceptación
Para Ensayos de Disolución

<i>Etapa</i>	<i>Unidades Evaluadas</i>	<i>Criterio de Aceptación</i>
S_1	6	Cada unidad no es menor a $Q + 5\%$
S_2	6	El promedio de 12 unidades ($S_1 + S_2$) es igual o mayor a Q , y ninguna unidad está por debajo de $Q - 15\%$.
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es igual ó mayor a Q , no más de 2 unidades están por debajo de $Q - 15\%$ y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$

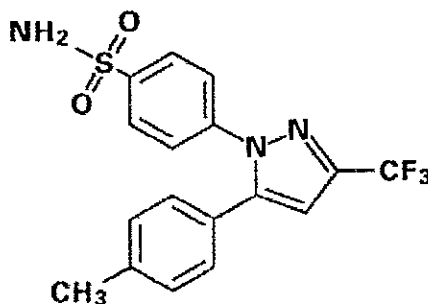
(United States Pharmacopeia, 2002: 2156).

C. FARMACOLOGÍA: CELECOXIB

1. Descripción. Designado químicamente como 4-[5-(4 metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] bencenosulfonamida (6,7,8).¹⁴

La fórmula empírica es $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ y peso molecular de 381.84 g/mol.¹⁴
C: 53.54%, H: 3.70%, F: 14.94%, N: 11.02%, O: 8.39% y S: 8.41% (Merck Index, 2001: 336). Su estructura molecular se presenta en la figura No. 3.

Figura No. 3: Estructura Molecular de Celecoxib ¹⁴



¹⁴ Merck Index, 2001: 336

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20998tbl.pdf>

<http://www.rxlist.com/cgi/generic/coxib.htm>

- Clase terapéutica: antiinflamatorio (Merck Index, 2001 : 336)
- Apariencia: sólido color amarillo pálido (Merck Index, 2001 : 336)
- Punto de fusión: 157-159 °C (Merck Index, 2001 : 336)

2. Farmacología clínica.

a. Mecanismo de acción. Celecoxib es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo que muestra actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias en modelos animales. Se cree que el mecanismo de acción del celecoxib se deba a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas, principalmente vía la inhibición de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y a concentraciones terapéuticas en humanos, el celecoxib no inhibe la isoenzima ciclooxigenasa-1 (COX-1).¹⁵

1) Otras acciones/efectos. El celecoxib posee acciones antiinflamatorias y antipiréticas que, junto con su actividad analgésica, puede enmascarar el inicio y/o progresión de una infección (USP DI, 2003: 817).

b. Farmacocinética

1) Absorción. Las concentraciones plasmáticas pico (600 a 900 ng/mL) de celecoxib ocurren aproximadamente tres horas después de la administración oral. Las cápsulas de celecoxib poseen una biodisponibilidad del 99%. Tanto los niveles plasmáticos pico C_{max} como el área bajo la curva (AUC) son escasamente proporcionales a la dosis a lo largo de los rangos de dosificación

¹⁵ <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20998lbl.pdf>

<http://www.rxlist.com/cgi/generic/coxib.htm>

http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3427.htm

clínicas de 100 a 200 mg estudiados. A dosis mayores, bajo condiciones de ayuno, existe un incremento poco menos que proporcional en C_{max} y AUC que se piensa se debe a la baja solubilidad del medicamento en medios acuosos. Debido a su baja solubilidad, estudios de biodisponibilidad absoluta no han sido realizados. Con dosificaciones múltiples, tres estados de condición estables son alcanzados en cinco días o menos.¹⁶

a) Efectos alimenticios. Cuando el celecoxib es administrado con comidas altas en grasa, las concentraciones plasmáticas pico fueron retrasadas alrededor de una a dos horas con un incremento en la absorción total del 10 al 20%. La coadministración del celecoxib con un antiácido que contiene aluminio y magnesio resulta en una reducción en las concentraciones plasmáticas de celecoxib con un decremento del 37% en la C_{max} y 10% en AUC. El celecoxib puede ser administrado sin importar el tiempo de las comidas.¹⁶

b) Distribución. En sujetos sanos, el celecoxib se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente el 97% dentro de los rangos de dosificación clínica. Los estudios in vitro indican que el celecoxib se une principalmente a la albúmina y en un menor grado, a la glicoproteína α_1 -ácida. El volumen aparente de distribución a estados estables es aproximadamente 400 L, lo que sugiere una distribución extensiva hacia los tejidos. El celecoxib no se une preferencialmente a las células rojas.¹⁶

c) Metabolismo. El metabolismo del celecoxib se da principalmente vía citocromo P450 2C9. Tres metabolitos, un alcohol primario, el ácido carboxílico correspondiente y su glucurónido conjugado, han sido identificados en

¹⁶ <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20998lbl.pdf>

<http://www.rxlist.com/cgi/genenc/coxib.htm>

http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3427.htm

plasma humano. Estos metabolitos son inactivos como inhibidores de la COX-1 o COX-2.¹⁶

d) Excreción. El celecoxib es eliminado predominantemente por metabolismo hepático con un poco de medicamento sin cambio recuperado en la orina y heces (<3%). Luego de una dosis única por vía oral de medicamento radiomarcado, aproximadamente el 57% de la dosis fue excretada en las heces y 27% por la orina. El metabolito primario tanto en orina como en heces fue el metabolito de ácido carboxílico (73% de la dosis) con pequeñas cantidades de glucurónido apareciendo también en la orina. Parece ser que la baja solubilidad del medicamento prolonga el proceso de absorción, haciendo la determinación de la vida media($t_{1/2}$) terminal más variable. El aclaramiento plasmático aparente (cl/f) es de alrededor de 500 ml/min.¹⁷

2) Poblaciones especiales.

a) Geriátricos. En estados estables, los sujetos mayores (arriba de 65 años de edad) mostraron una C_{max} 40% mayor y una AUC 50% mayor que los sujetos menores. En mujeres mayores, la C_{max} y AUC del celecoxib son mayores que en hombres mayores, pero estos incrementos se deben predominantemente a un menor peso corporal en las mujeres. Un ajuste de dosis en personas mayores generalmente no es necesario.¹⁷

b) Pediátricos. El celecoxib no ha sido investigado en pacientes pediátricos menores de los 18 años de edad.¹⁷

¹⁷ <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/209981bl.pdf>

<http://www.rxlist.com/cg/generic/coxib.htm>

http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3427.htm

c) Raza. Los estudios de meta-análisis de farmacocinética han sugerido un AUC aproximadamente 40% mayor de celecoxib en personas de raza negra que en caucásicos. La causa y significancia clínica de este hallazgo es desconocida.¹⁷

d) Insuficiencia hepática. Un estudio farmacocinético en sujetos con daño hepático leve y moderado ha mostrado que el AUC de celecoxib en estados estables es incrementado en un 40% y 180%, respectivamente, en comparación con lo observado en sujetos control sanos.¹⁸

e) Insuficiencia renal: en un estudio comparativo cruzado, el AUC fue aproximadamente 40% menor en pacientes con insuficiencia renal crónica (GFR 35-60 ml/mm) que la observada en sujetos con función renal normal. No se encontró relación significativa entre GFR y el aclaramiento del celecoxib.¹⁸

3. Estudios clínicos.

- a. Osteoartritis. El celecoxib muestra una reducción significativa del dolor articular en relación con el placebo.¹⁸
- b. Artritis reumatoidea. El celecoxib muestra una reducción significativa en el dolor y sensibilidad articular e hinchazón articular en comparación con el placebo.¹⁸

4. Indicaciones. El celecoxib está indicado para:

- a. El alivio de los signos y síntomas de la osteoartritis.

¹⁷ <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/209981b1.pdf>

<http://www.rxlist.com/cgi/generic/coxib.htm>

http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3427.htm

b. El alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea en adultos.¹⁸

5. Dosis y administración. La dosis más baja de celecoxib debe ser buscada para cada paciente:

a. Osteoartritis. Para el alivio de signos y síntomas de la osteoartritis se recomienda una dosis oral de 200 mg por día, administrados como una sola dosis o como 100 mg dos veces al día.¹⁹

b. Artritis reumatoidea. Para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea la dosis oral recomendada es de 100 a 200 mg dos veces al día.¹⁹

D. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC).

La cromatografía es un método ampliamente usado para la separación, identificación y determinación de los compuestos químicos en mezclas mixtas (Skoog *et al*, 2000: 642)

La cromatografía es una técnica mediante la cual los componentes en una muestra, acarreados por una fase líquida o gaseosa, son resueltos por pasos de adsorción-desorción en la fase estacionaria.²⁰

1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La separación cromatográfica líquida de alta resolución se basa en la interacción y partición diferencial de la muestra entre la fase móvil líquida y la fase estacionaria. Los métodos cromatográficos comúnmente usados pueden ser divididos en los siguientes grupos,

¹⁸ <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/209981bl.pdf>

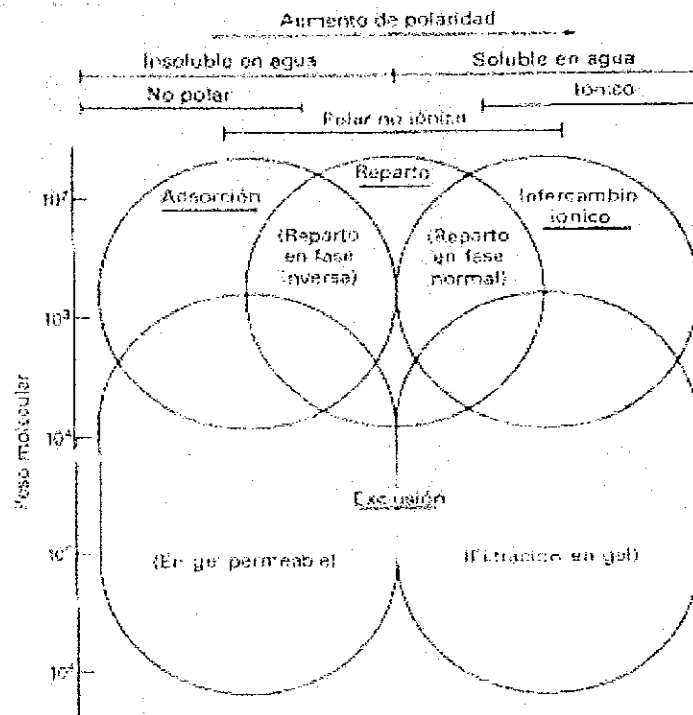
<http://www.rxlist.com/cg/genenc/coxib.htm>

http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3427.htm

²⁰ <http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc3.pdf>

no necesariamente en orden de importancia: cromatografía quiral, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía por afinidad iónica, cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa, cromatografía por exclusión de tamaño.²¹

Figura No.4: Aplicaciones de la Cromatografía de Líquidos



(Skoog, 1994: 731)

a. **Cromatografía de fase inversa.** Es una técnica cromatográfica de fase unida, utiliza agua como su solvente base. La separación basada en la fuerza y selectividad del solvente también puede verse afectada por la temperatura y pH de la columna. En general, los componentes más polares eluyen más rápido que los componentes menos polares.²¹

La detección UV puede ser usada con todas las técnicas cromatográficas. La preocupación con éste tipo de detector es la pérdida de sensibilidad con el

²¹ <http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc3.pdf>

envejecimiento de la lámpara. Un punto de importancia es que las observaciones en los cromatogramas, utilizando detección UV en combinación con HPLC de fase inversa puede no ser una indicación verdadera de los hechos por las siguientes razones:

- 1) Los compuestos mucho más polares que el compuesto de interés pueden ser enmascarados.²²
- 2) Compuestos mucho menos polares que el analito pueden eluir más tarde durante la corrida cromatográfica o son retenidos en la columna.²²
- 3) Los compuestos con coeficientes de extinción UV bajos o diferentes máximos de longitud de onda pueden no ser detectables al relativamente bajo nivel de visibilidad del analito, ya que sólo una longitud de onda es normalmente evaluada.²²

²² <http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc3.pdf>

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. OBJETIVOS

1. Objetivos Generales

- a. Evaluar la disponibilidad de Celecoxib en preparados sólidos de administración oral disponibles en Guatemala, mediante la evaluación de la disolución *in vitro*.
- b. Realizar un diagnóstico de la calidad de los productos genéricos de Celecoxib, mediante la determinación de su equivalencia química con el producto líder.

2. Objetivos Específicos

- a. Establecer los perfiles de disolución *in vitro*, en términos de velocidad, magnitud, y equivalencia farmacéutica para productos sólidos de administración oral de Celecoxib, utilizando la técnica de Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección ultravioleta como método de cuantificación.
- b. Establecer la equivalencia química de los productos sólidos de administración oral cuyo principio activo es Celecoxib registrados y comercializados en Guatemala, a través de la comparación de los perfiles de disolución *in vitro* con el producto innovador.

B. HIPÓTESIS

Los perfiles de disolución de los preparados sólidos para administración oral de Celecoxib en dosis nominal de 200 mg disponibles en el mercado guatemalteco muestran que los productos son químicamente equivalentes.

C. VARIABLES

1. Variables Independientes

- a. Los medicamentos a evaluarse son productos cuyo agente activo es Celecoxib, comercializados en Guatemala.
- b. Elección de los tiempos para el muestreo durante la elaboración de los perfiles de disolución de las marcas comerciales de Celecoxib disponibles en Guatemala.

2. Variables dependientes

- a. La magnitud de la disolución de Celecoxib para cada producto evaluado depende de la fórmula utilizada para su manufactura.
- b. La equivalencia entre los productos genéricos y el producto innovador se determina con base en la velocidad y magnitud de disolución del agente activo en los medios gastrointestinales simulados utilizados durante la evaluación de la disponibilidad *in vitro* de Celecoxib.

D. POBLACIÓN Y MUESTRA

1. Población. Preparados sólidos para administración oral cuyo agente activo es el Celecoxib, en concentraciones nominales de 200 mg, de los tres productos registrados y comercializados en Guatemala.

2. Muestra. Se evaluaron doce unidades posológicas, de un mismo lote, de preparados sólidos para administración oral de Celecoxib de cada uno de los tres productos disponibles en Guatemala.

E. PROCEDIMIENTO

1. Enfoques para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos

a. Prueba de disolución para producto medicinal del listado USP no disponible al público. En este caso, se recomienda un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos de los productos de prueba y referencia (doce unidades cada uno).²³

b. Prueba de disolución para el producto medicinal del listado USP No Disponible al público: En este caso, se recomiendan pruebas de disolución comparativas con productos de prueba y referencia bajo una variedad de condiciones de prueba. Las condiciones de prueba pueden incluir diversos medios de disolución (pH 1 a 6.8), la adición de un surfactante y el uso de los aparatos I y II con agitación variada. En todos los casos, se deberán generar los perfiles según lo recomendado

²³ <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/1713bp1.htm>

anteriormente. Las especificaciones de disolución se establecen con base en los datos de bioequivalencia y otros datos disponibles.²⁴

2. Ensayo de cuantificación

a. Preparación del Sistema Cromatográfico

- Equipo: Cromatógrafo líquido de alta resolución, con detección ultravioleta a 254 nm, columna USP L1 De 4 x 250 mm, 5 µm.
- Fase móvil: Acetonitrilo: agua: ácido fosfórico 85% con flujo de 1.5 mL/min.

b. Ensayo de cuantificación. Para tabletas, pesar no menos de 20 tabletas y triturarlas hasta obtener un polvo fino, determinando el peso promedio por tableta.

Para cápsulas, vaciar el contenido de no menos de 20 cápsulas y determinar el contenido neto promedio por cápsula.

Pesar una cantidad de polvo (de las tabletas trituradas o del contenido de las cápsulas) equivalente a 50 mg de celecoxib (en duplicado) y colocar en un balón volumétrico de 50 mL. Disolver la muestra en metanol grado reactivo, y llevar a volumen con el mismo solvente.

Medir una alícuota de 10.0 mL (volumétricos) de la solución y colocarla en un balón volumétrico de 50 mL. Aforar con medio de disolución.

Para la preparación de la solución patrón, pesar una cantidad de patrón secundario equivalente a 25 mg de celecoxib y colocar en un balón volumétrico de 25 mL. Disolver el patrón en metanol grado reactivo y aforar con el mismo solvente.

²⁴ <http://www.fda.gov/cder/audiences/act/1713bp1.htm>

Medir 10.0 mL (volumétricos) de la solución y colocarlos en un balón volumétrico de 50 mL. Llevar a volumen con medio de disolución y mezclar.

Injectar en el equipo cinco veces la solución patrón y dos veces cada muestra preparada. La desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no deberá ser mayor al 1.0%.

3. Ensayo de Disolución

a. Preparación del Disolutor

- Aparato: II (paletas) a 50 rpm
- Temperatura: 37.0 ± 0.5 °C
- Medio: 900 mL de buffer pH 12.0 ± 0.1 .
- Tiempos de disolución: 15, 30, 45 y 60 minutos.

b. Preparación del Sistema Cromatográfico

- Equipo: Cromatógrafo líquido de alta resolución, con detección ultravioleta a 254 nm, columna USP L1 de 4 x 250 mm, 5 μ m.
- Fase móvil: Acetonitrilo: agua: ácido fosfónico 85% con flujo de 1.5 mL/min.

c. Procedimiento. Pesar individualmente cada cápsula o tableta a ensayar.

Colocar cada muestra pesada (cápsula o tableta) en uno de los vasos del disolutor e iniciar el equipo. Después de transcurridos 15 minutos, medir una alícuota de 5 mL del centro del vaso. Filtrar la muestra a través de membranas con tamaño de poro de 0.22 μ m, descartando los primeros mililitros de la solución. Injectar la

muestra en el sistema cromatográfico. Repetir el proceso después de 30, 45 y 60 minutos de iniciado el equipo.

Para preparar la solución patrón de celecoxib, pesar 25 mg de patrón y colocar en un balón volumétrico de 25 mL. Disolver y aforar con el medio de disolución utilizado. Tomar una alícuota de 10.0 mL y colocar en un balón volumétrico de 50 mL. Llevar a volumen con medio de disolución. Inyectar cinco veces la solución patrón en el sistema cromatográfico.

4. Correlaciones *in vivo-in vitro* (IVIVC). El valor de la disolución como herramienta de control de calidad para predecir el rendimiento *in vivo* de un producto medicinal mejora significativamente si se establece una relación (correlación o asociación) *in vitro-in vivo*. La prueba *in vitro* sirve como herramienta para distinguir entre productos medicinales aceptables e inaceptables. Los productos aceptables son bioequivalentes, en términos del rendimiento *in vivo*, mientras que los productos inaceptables no lo son. Para lograr una correlación *in vitro-in vivo*, deberá haber por lo menos tres tandas disponibles que difieran en el rendimiento *in vivo* así como *in vitro*. Si las tandas muestran diferencias en el rendimiento *in vivo*, entonces se puede modificar las condiciones de prueba *in vitro* para corresponder a los datos *in vivo* para lograr una correlación *in vitro-in vivo*. Si no se encuentra ninguna diferencia entre el rendimiento *in vivo* de las tandas y si el rendimiento *in vitro* es distinto, tal vez sea posible modificar las condiciones de prueba para lograr el mismo rendimiento de disolución que las tandas estudiadas *in vivo*. Con frecuencia, se encuentra que la prueba de disolución *in vitro* es más sensible y discriminatoria que la prueba *in vivo*. Desde el punto de vista de la seguridad cualitativa, se prefiere un método de disolución más discriminatorio, porque la prueba indicará posibles cambios en la calidad del producto antes de que sea afectado el rendimiento *in vivo*.²⁵

²⁵ <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/1713bp1.htm>

F. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

1. *Comparaciones de los Perfiles de Disolución.* Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de (1) similitud global de los perfiles y (2) similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución mediante un método independiente de modelo o dependiente de modelo.²⁶

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

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

donde n es el número de puntos temporales, R_t es el valor de disolución de la tanda de referencia en el tiempo t , y T_t es el valor de disolución de la tanda de prueba en el tiempo t .²⁶

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.²⁶

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

²⁶ <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/1713bp1.htm>

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

- 1) Determinar el perfil de disolución de dos productos (doce unidades cada uno) de los productos de prueba y referencia.²⁷
- 2) Con los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) usando las ecuaciones que figuran arriba.²⁷
- 3) Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).²⁷

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles.²⁷

- Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos.²⁷
- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.²⁷
- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.²⁷

²⁷ <http://www.fda.gov/cder/audiences/iact/1713bp1.htm>

G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

I. Estadística descriptiva

a. Media. Es la suma de todos los valores dividido entre el número de valores (Freund, 1997:16):

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

b. Mediana. La mediana de un conjunto de datos se define como el valor medio cuando las mediciones se ordenan de menor a mayor; esto es, el 50% de las mediciones están por encima y el 50% por debajo (Freund, 1997:17).

c. Varianza: se denota como s^2 . La varianza de un conjunto de valores n observados que poseen una media \bar{x} es la suma de las desviaciones cuadradas dividido entre $n-1$, y es una medida de la dispersión de los datos (Freund, 1997:22):

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

d. Desviación estándar (s): se define como la raíz cuadrada positiva de la varianza (Freund, 1997:23).

$$\sqrt{s}$$

V. MARCO OPERATIVO

A. RECABACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Las muestras obtenidas del proceso de disolución, a diferentes tiempos, para cada producto estudiado, son introducidas al sistema cromatográfico para la cuantificación, con lo que se obtienen cromatogramas de bandas anchas que corresponden al agente activo (Celecoxib), y se compara con un patrón externo para determinar la cantidad del medicamento disuelto en los fluidos gastrointestinales simulados después de 15, 30, 45 y 60 minutos de iniciado el proceso de disolución *in vitro*.

La equivalencia de los medicamentos se establece con base en la comparación de los perfiles de disolución obtenidos.

B. RECURSOS

I. Recursos humanos

- Autor: Cinthia Barrientos
- Asesor: Lda. Nancy Dubois
- Colaboradores: Lda. Claudia Siquí de Enríquez
Lic. Rolando López

2. Materiales

a. Equipo:

- Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC) con detector ultravioleta y equipo de cómputo. Columnas y precolumnas para fase inversa USP LI (4 mm diámetro interno x 25 cm longitud, partícula de 5 μm).
- Disolutor con bomba de circulación y calentador.
- Desintegrador
- Ultrasonido
- Balanza analítica
- Campana de Extracción
- Potenciómetro
- Estufa/agitador
- Bomba de vacío

b. Cristalería y material auxiliar:

- Balones de aforo de 25, 50, 100 y 1000 mL
- Pipetas volumétricas de 1 y 10 mL.
- Beaker de 10, 50, 100, 250 y 1000 mL.
- Erlenmeyer de 100 y 500 mL.
- Quitazato de 1000 mL
- Microjeringa de 100 μL .
- Jeringas de vidrio de 20 mL.
- Unidades filtradoras, de 13 y 47 mm.
- Membranas de filtración de 13 y 47 mm de diámetro, con tamaño de poro de 0.22 y 0.45 μm .
- Probeta de 1000 mL
- Mortero y pistilo

c. Reactivos:

- Agua grado HPLC
- Acetonitrilo grado HPLC
- Ácido fosfórico al 85%
- Agua destilada
- Lauril sulfato de sodio dodecahidratado
- Fosfato de sodio tribásico
- Patrón secundario de Celecoxib
- Hidróxido de sodio

VI. RESULTADOS

Cuadro No. 3: Características Físicas de los Productos de Celecoxib Evaluados

Ensayo	Producto A	Producto B	Producto C
Apariencia	Cápsula blanca con franjas amarillas. El contenido es un polvo granular, suelto.	Cápsula blanca-amarilla. El contenido es un polvo granular, suelto.	Tableta recubierta redonda, con ranura en una cara, libre de microcráteres
Color	Contenido color blanco	Contenido color blanco	Blanca
Olor	Característico, leve	Característico, leve	Inolora
Peso promedio (contenido bruto)	329.9 mg	471.0 mg	
Peso Promedio (contenido neto)	269.0 mg	369.2 mg	500.8 mg
Desintegración	7-8 minutos	7-8 minutos	4-5 minutos

Cuadro No. 4: Concentración de Estándar para
Ensayos de Cuantificación y Disolución

No. Inyección	Área del Pico Disolución No. 1	Área del Pico Disolución No. 2	Concentración de Celecoxib (mg/mL)
1	8321888	2288160	0.2174 mg celecoxib/mL
2	8319866	2288325	
3	8341035	2292042	
4	8332468	2284034	
5	8334416	2280664	
x	8329934.6	2286645	
5	8886.01	4382.78	
DSR	0.11	0.19	

Cuadro No. 5: Ensayo de Cuantificación
 Para los Productos incluidos en el Estudio
 (Dosis nominal de Celecoxib: 200 mg/unidad posológica)

	Producto A		Producto B		Producto C	
	Inyección 1	Inyección 2	Inyección 1	Inyección 2	Inyección 1	Inyección 2
Área del pico Muestra 1	7609227	7614487	8179108	8208382	8525969	8603115
Área del pico Muestra 2	7629145	7632589	8153499	8185600	8314433	8322152
Peso promedio de la unidad posológica	269.0 mg		369.2 mg		500.8 mg	
Peso de la muestra 1	65.8 mg		94.4 mg		128.5 mg	
Peso de la muestra 2	66.7		95.3 mg		127.1 mg	
mg celecoxib/ unidad posológica muestra 1	202.97	203.11	208.71	209.46	216.80	218.76
mg celecoxib/ unidad posológica muestra 2	200.75	200.84	206.10	206.91	213.75	213.95
% celecoxib/ unidad posológica muestra 1	101.48	101.55	104.36	104.73	108.40	109.38
% celecoxib/ unidad posológica muestra 2	100.38	100.42	103.05	103.45	106.88	106.98
x (% celecoxib/ unidad posológica)	100.96		103.90		107.91	
S	0.78		0.93		1.08	
DSR	0.78		0.89		1.00	

Cuadro No. 6: Disolución de Celecoxib después de 15 minutos de iniciado el Proceso

No. Muestra	Producto A		Producto B		Producto C	
	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto
Disolución 1						
1	3253035	38.20	3569730	41.92	7499249	88.07
2	4544810	53.38	4399979	51.68	8288446	97.34
3	4136888	48.59	2538746	29.82	7375148	86.62
4	4466940	52.46	4770270	56.02	7673793	90.12
5	4096221	48.11	5475740	64.31	7853021	92.23
6	4117681	48.36	4065236	47.74	7745711	90.97
x		48.18		48.58		90.89
Disolución 2						
1	894650	38.28	702384	30.05	2016624	86.28
2	1776932	76.02	978906	41.88	2033901	87.02
3	1664043	71.19	1116305	47.76	2112382	90.37
4	1141052	48.82	1214814	51.97	2167020	92.71
5	1232342	52.72	1312957	56.17	2136601	91.41
6	1127850	48.25	1518761	64.98	2040744	87.31
x		55.88		48.80		89.18

Cuadro No. 7: Disolución de Celecoxib después de 30 minutos de iniciado el Proceso

No. Muestra	Producto A		Producto B		Producto C	
	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto
Disolución 1						
1	6712215	78.39	8405082	98.16	9056409	105.77
2	7289104	85.13	8416884	98.30	8803380	102.82
3	6687747	78.11	8395336	98.05	8066405	94.21
4	6019217	70.30	8105646	94.67	8560253	99.98
5	6177148	72.14	7936768	92.69	8654408	101.08
6	6061273	70.79	8919541	104.17	8727274	101.93
x		75.81		97.68		100.96
Disolución 2						
1	1765455	75.11	2297347	97.74	2268468	96.51
2	1841629	78.35	2313382	98.42	2221612	94.52
3	1703114	72.46	1251568	53.25	2357552	100.30
4	1468070	62.46	2307093	98.16	2388563	101.62
5	2008781	85.46	2233889	95.04	2403083	102.24
6	1846316	78.55	2179926	92.75	2310402	98.30
x		75.40		89.23		98.92

Cuadro No. 8: Disolución de Celecoxib después de 45 minutos de iniciado el Proceso

No. Muestra	Producto A		Producto B		Producto C	
	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto
Disolución 1						
1	7104607	82.51	8691568	100.94	8628612	100.21
2	7875804	91.47	7246423	84.16	8374288	97.26
3	7871957	91.42	8632892	100.26	8720013	101.27
4	7027612	81.62	9075084	105.40	8870609	103.02
5	6092645	70.76	8755012	101.68	8977812	104.27
6	7758184	90.10	8976688	104.25	8704817	101.10
x		84.65		99.45		101.19
Disolución 2						
1	2133754	90.27	2418860	102.34	2374055	100.44
2	2034852	86.09	2392277	101.21	2264016	95.79
3	1937187	81.96	1995869	84.44	2408182	101.88
4	1681388	71.14	2380636	100.72	2445763	103.47
5	1923777	81.39	2491768	105.42	2475797	104.75
6	2166005	91.64	2411417	102.02	2384683	100.89
x		83.75		99.36		101.20

Cuadro No. 9: Disolución de Celecoxib

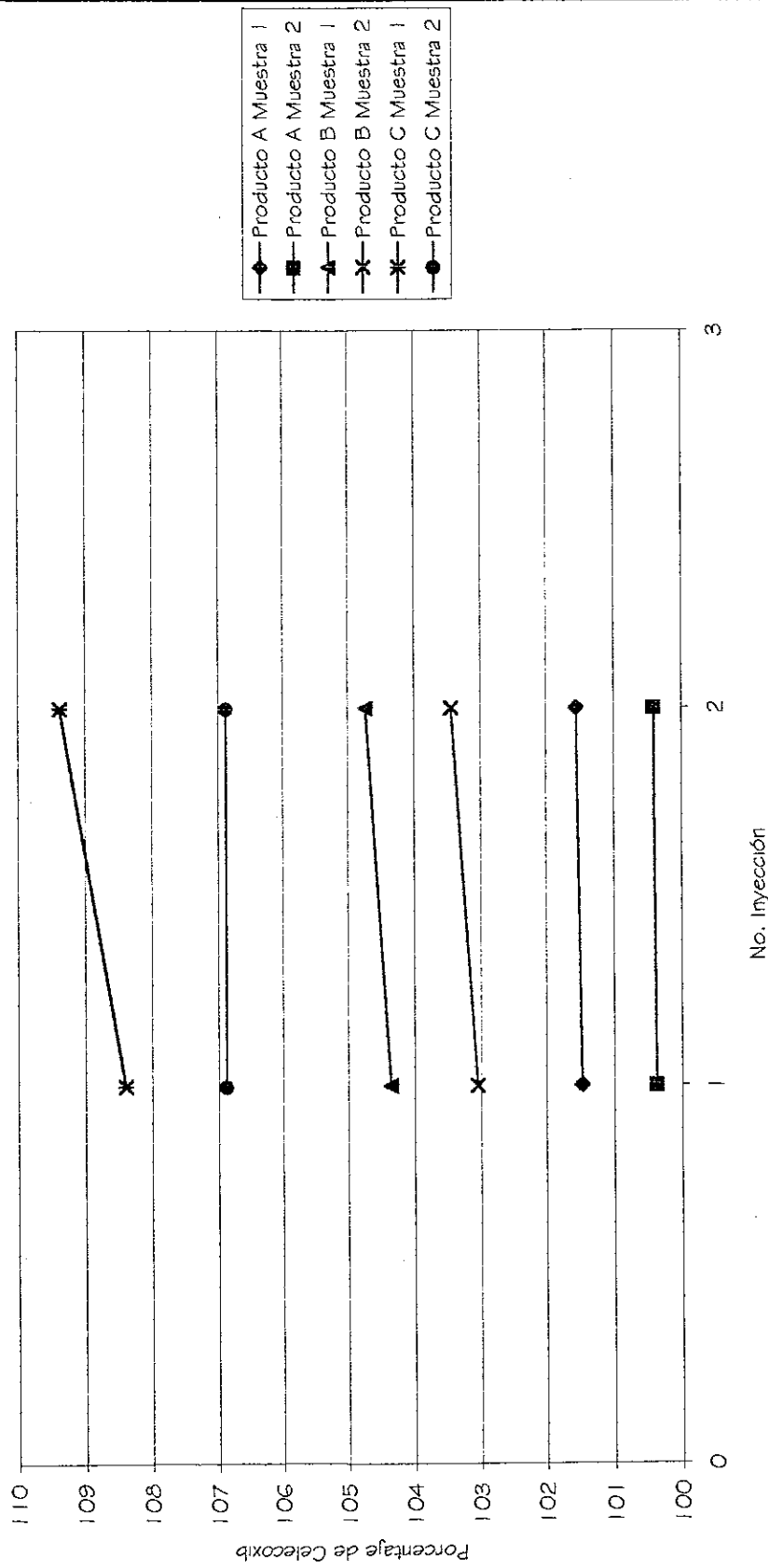
después de 60 minutos de iniciado el Proceso

No. Muestra	Producto A		Producto B		Producto C	
	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto	Área del Pico	% Celecoxib Disuelto
Disolución 1						
1	7403782	85.50	8377021	96.74	8770416	101.29
2	7336564	84.73	8227795	95.02	8221200	94.94
3	8210419	94.82	8799540	101.62	8298758	95.84
4	7368392	85.09	9167727	105.87	8803095	101.66
5	8219294	94.92	8881475	102.57	8882274	102.58
6	7944609	91.75	7325817	84.60	8244948	95.22
x		89.47		97.74		98.59
Disolución 2						
1	2001342	84.20	2479324	104.31	2419503	101.79
2	2253690	94.81	2421265	101.86	2277285	95.81
3	2030119	85.41	2213049	93.10	2409581	101.37
4	1800600	75.75	2424269	101.99	2451864	103.15
5	2273027	95.63	2521335	106.07	2487162	104.64
6	2174977	91.50	2448188	103.00	2400093	100.97
x		87.88		101.72		101.29

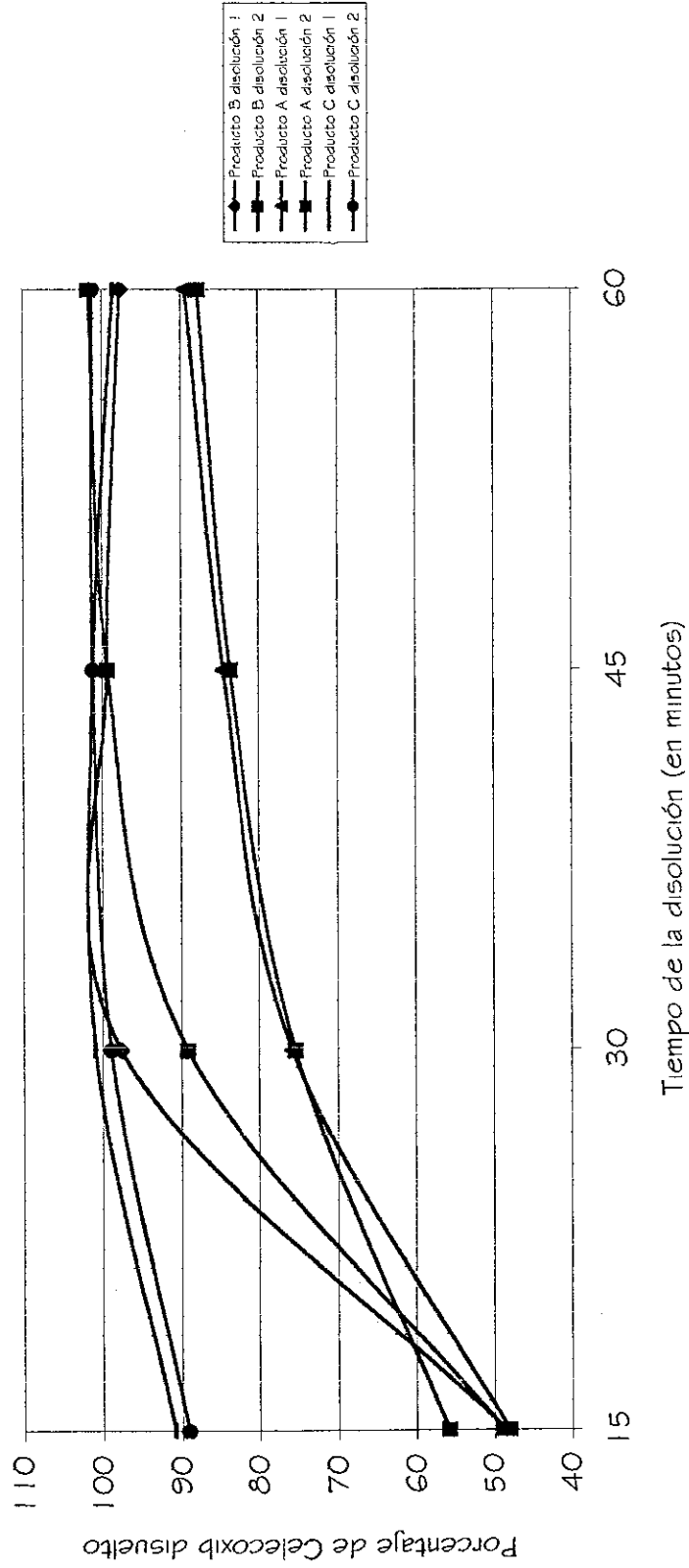
Cuadro No. 10: Evaluación de la Equivalencia Química
de Productos sólidos de Administración Oral a base de Celecoxib
Según Perfiles de Disolución: Determinación de Factores de Similitud y Diferencia

Tiempo		Factor de Diferencia f1 (en %)		Factor de Diferencia f1 (en %)		Factor de Similitud f2 (en%)	
		Producto B respecto al Producto A	Producto C respecto al Producto A	Producto B respecto al Producto A	Producto C respecto al Producto A		
Disolución 1	15 min	6.63	74.69	72.23	20.52		
Disolución 2	15 min	6.21	71.40	73.55	21.49		
X disolución 15 min		6.42	73.05	72.89	21.01		
Disolución 1	30 min	29.21	33.54	40.28	37.28		
Disolución 2	30 min	18.03	30.85	50.68	39.10		
X disolución 30 min		23.62	32.20	45.48	38.19		
Disolución 1	45 min	18.71	20.18	51.93	50.31		
Disolución 2	45 min	18.00	20.19	52.75	50.29		
X disolución 45 min		18.36	20.19	52.34	50.30		
Disolución 1	60 min	10.22	11.18	66.68	64.81		
Disolución 2	60 min	14.70	14.22	59.04	59.75		
X disolución 60 min		12.46	12.70	62.86	62.28		

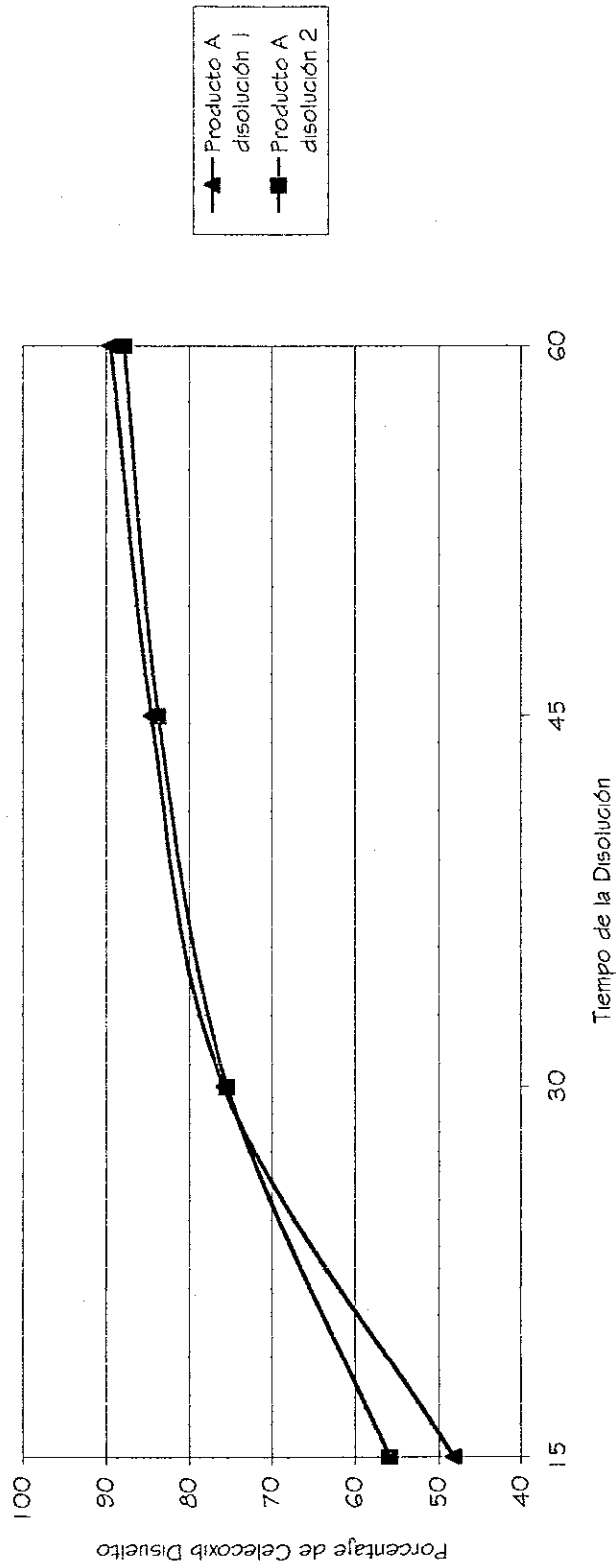
Gráfica No. 1: Cuantificación de Celecoxib en
 Productos de Administración Oral
 (Dosis nominal de Celecoxib: 200 mg)



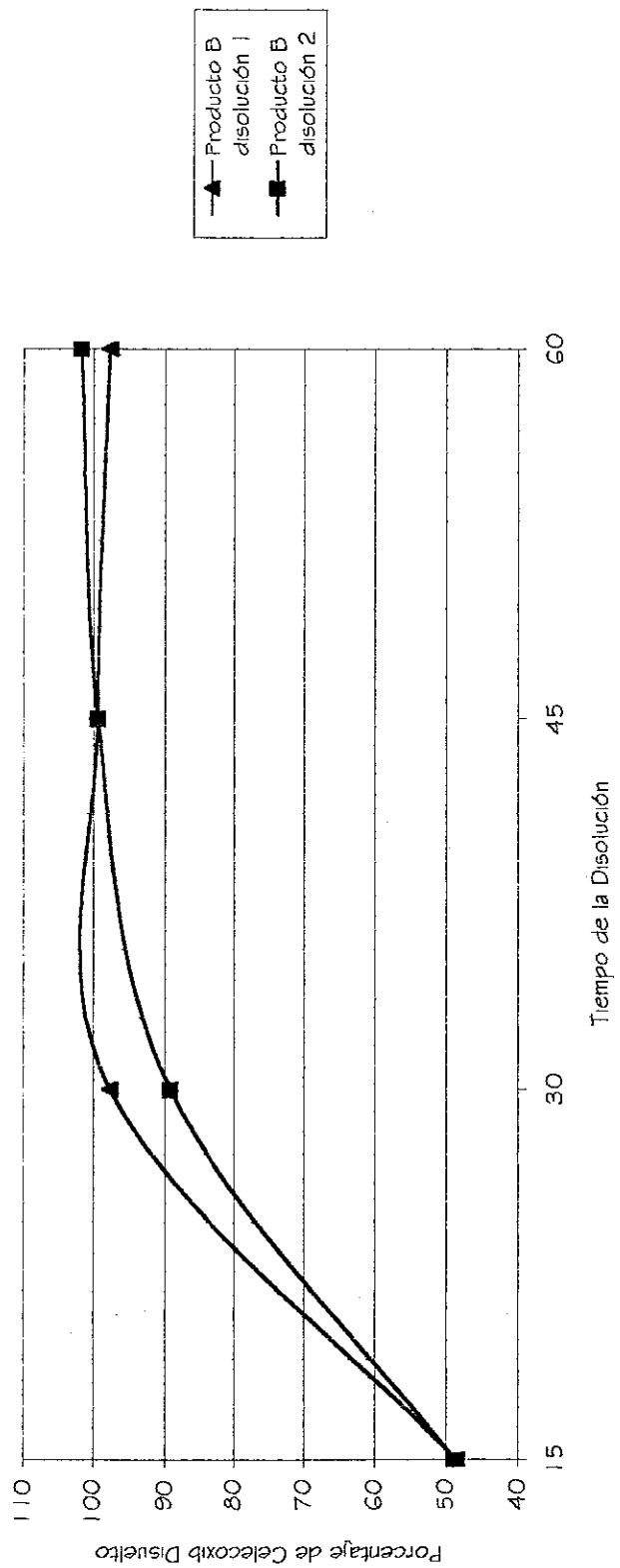
Gráfica No. 2: Perfil de Disolución para Productos Sólidos de Celecoxib para Administración Oral
(Dosis nominal: 200 mg de Celecoxib/unidad posológica)



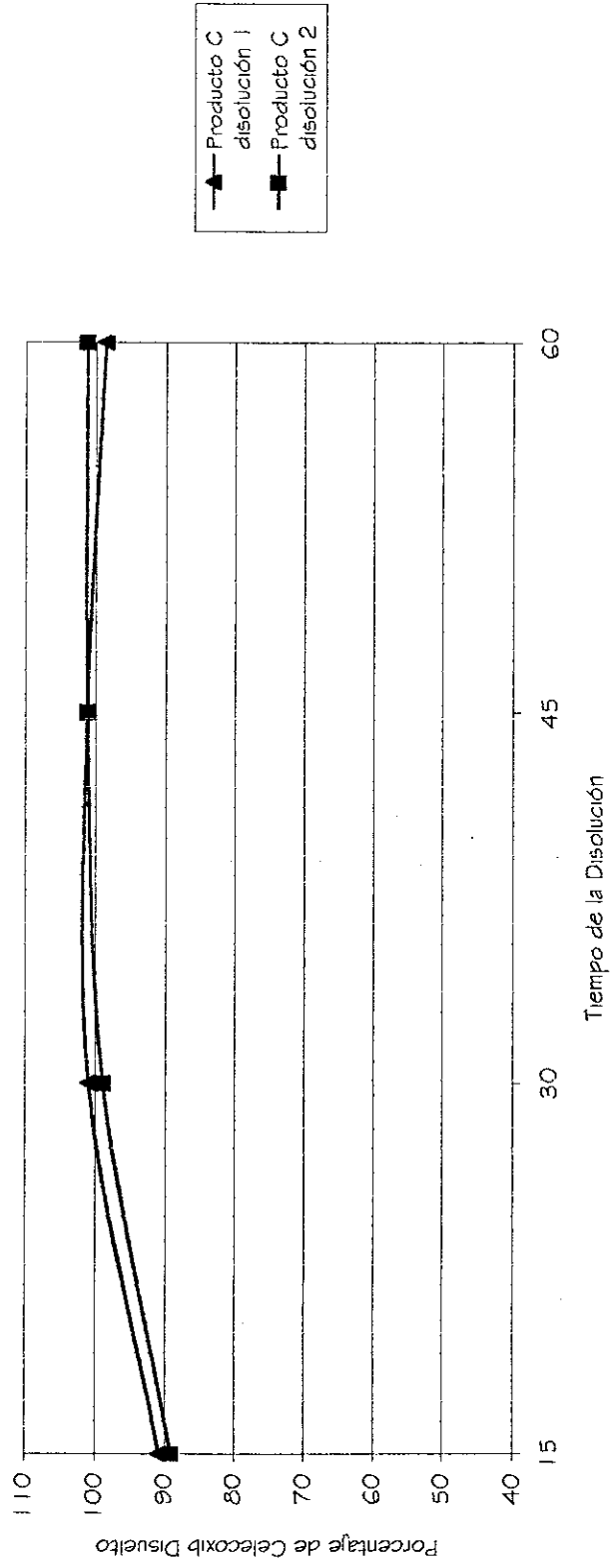
Gráfica No. 3: Perfil de Disolución para el
Producto A a base de Celecoxib
(Dosis nominal de Celecoxib: 200 mg)



Gráfica No. 4: Perfil de Disolución para el
Producto B a base de Celecoxib
(Dosis nominal de Celecoxib: 200 mg)



Gráfica No. 5: Perfil de Disolución para el
Producto C a base de Celecoxib
(Dosis nominal de Celecoxib: 200 mg)



VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo principal de este trabajo consistió en determinar la disponibilidad *in vitro* y equivalencia terapéutica de los productos sólidos genéricos cuyo principio activo es Celecoxib, en dosis nominal de 200 mg, para administración oral, registrados y comercializados en Guatemala respecto al producto innovador, para lo cual se determinaron los perfiles de disolución *in vitro* de los medicamentos, cuantificando la cantidad de principio activo disuelto en los medios gastrointestinales simulados después de 15, 30, 45 y 60 minutos de iniciado el proceso.

De los resultados obtenidos a partir de los perfiles de disolución, puede observarse que el producto A (producto innovador) es el producto que muestra un menor porcentaje de disolución de Celecoxib en cada tiempo evaluado de la prueba (42.03%, 75.61%, 84.20% y 88.68%, en promedio, para los tiempos de 15, 30, 45 y 60 minutos, respectivamente. Ver cuadros No. 6-9 y gráficas No. 2-3 de la sección de resultados).

El producto de referencia no cumple con los criterios de disolución en primera ó segunda fase durante los primeros 15 minutos de iniciado el proceso de disolución *in vitro*; sin embargo, a partir de los 30 minutos (generalmente la tolerancia mínima aceptada por la farmacopea de Estados Unidos en la variable de tiempo para las evaluaciones de disolución *in vitro*) cumple con los criterios de porcentaje de agente activo que debe disolverse en segunda fase, las cuales indican que, para doce unidades evaluadas, debe ser igual o mayor a Q y ninguna unidad debe estar por debajo de Q - 15% de agente activo disuelto, y en donde Q equivale a 70-80% de la dosis nominal de Celecoxib (ver cuadro No. 2).

El producto B (producto genérico) muestra durante el tiempo uno del proceso (15 minutos de iniciada la disolución *in vitro*), un comportamiento de entrega de agente activo similar al producto de referencia, puesto que no cumple con los criterios de primera o segunda fase de disolución impuestos por la farmacopea (48.69% de Celecoxib disuelto al tiempo uno del proceso). Sin embargo, después 30 minutos de iniciado el proceso, el producto B muestra un comportamiento de disolución más acelerado que el producto innovador, ya que el porcentaje de Celecoxib disuelto (93.46%) cumple con las especificaciones de primera fase de disolución impuestas por la farmacopea de Estados Unidos, las cuales indican que la cantidad de agente activo disuelta no debe ser menor a $Q + 5\%$ de la dosis nominal (ver cuadro No. 2).

Para el producto C, puede observarse en los cuadros No. 6-9 de la sección de resultados que el porcentaje de droga disuelta cumple con las especificaciones de primera fase de disolución de la USP después de los primeros 15 minutos de iniciado el proceso de la disolución, siendo el producto que cumple con mayor rapidez con los criterios de disolución *in vitro* impuestos por la farmacopea.

Estas diferencias en cuanto a porcentajes de Celecoxib disueltos a lo largo de la prueba, están determinadas en gran medida por los tiempos de desintegración de las formas farmacéuticas, y como puede observarse en el cuadro No. 3 de la sección de resultados, es el producto C el que muestra menor tiempo de desintegración (cuatro a cinco minutos), mientras que los productos A y B, por ser cápsulas, tienden a flotar sobre los medios líquidos, lo que reduce el área de contacto de la forma farmacéutica con el medio, y por lo tanto, aumenta su tiempo de desintegración, con resultados de siete a ocho minutos de desintegración para ambos productos. Dado un tiempo de desintegración retardado, se tiene una menor área de contacto entre los granulados de Celecoxib con los medios gastrointestinales simulados, y por lo tanto, una disolución más retardada del activo en el medio acuoso.

Además de las diferencias en las formas farmacéuticas, existen otros factores que pueden alterar el proceso de disolución y absorción del principio activo, tales como el tamaño de las partículas de los granulados y la forma cristalina de las materias primas usadas, así como los excipientes utilizados, los cuales pueden facilitar o retardar la desintegración y disolución del medicamento.

Es importante notar que el producto de referencia A es el producto que presenta menores valores de cuantificación (100.96% de Celecoxib), seguido por el producto B (103.90% de Celecoxib), mientras que el producto C presenta la mayor cuantificación con valores de hasta 109% de la dosis nominal de Celecoxib (ver cuadro No. 4 de la sección de resultados), lo cual concuerda con los valores de disolución de Celecoxib obtenidos en cada tiempo de muestreo durante la determinación del perfil de disolución (ver cuadro No. 6-9 de la sección de resultados), dado que una menor cuantificación de activo en la forma farmacéutica, implica una menor cantidad de medicamento disponible para disolverse (*in vitro* e *in vivo*) y absorberse (*in vivo*) en el tiempo mínimo requerido.

Con los datos obtenidos a partir de los perfiles de disolución, se determinaron las equivalencias químicas de los medicamentos genéricos respecto al producto innovador, encontrándose valores de f_1 (factor de diferencia) en el tiempo cuatro que indica la equivalencia química de los productos, así como valores de f_2 (factor de similitud) en el mismo tiempo del proceso (60 minutos) que muestra resultados similares. Los tiempos uno a tres muestran resultados contradictorios.

Utilizando los valores de disolución de Celecoxib obtenidos después de 60 minutos de someter cada producto a un proceso de disolución *in vitro*, se observa que, si se compara contra la disolución promedio del producto A, los valores de f_2 son superiores a 50, lo cual permite establecer a partir de los factores de similitud

que los productos genéricos de Celecoxib B y C presentan equivalencia química con al producto de referencia A.

En cuanto a los valores de diferencia encontrados a los 60 minutos de la disolución *in vitro* de los productos de Celecoxib, puede observarse, en el cuadro No. 3 de la sección de resultados que los valores del factor de diferencia se encuentran por debajo del límite establecido (f1 no mayor a 15), aunque individualmente, los valores de f para la disolución dos se encuentran muy cercanos al límite superior de las especificaciones. De estos resultados para el factor de diferencia, puede deducirse que los productos genéricos evaluados cuentan con una equivalencia química respecto al producto innovador.

De acuerdo con los valores de factores de similitud y diferencia encontrados en el tiempo cuatro de la disolución *in vitro* para determinar la equivalencia química de los medicamentos genéricos B y C con el producto innovador A puede concluirse que los productos son equivalentes químicos.

Asimismo, con base en los resultados obtenidos de los perfiles de disolución de los productos B y C, es probable que los productos posean una equivalencia biológica y/o clínica respecto al producto de referencia, dado que los valores de cuantificación y porcentajes de disolución obtenidos a lo largo de la prueba para los productos B y C son mayores que los resultados obtenidos con el producto A (que cumple *in vivo* con la acción farmacológica del Celecoxib), y puede decirse que los productos genéricos evaluados cumplirán con la acción farmacológica a la cual se les destina, puesto que cuentan con una disponibilidad *in vitro* adecuada.

Para asegurar la equivalencia clínica de los productos en estudio dentro de la población a la cual se les destina, es necesario realizar una vigilancia después de la comercialización, con el fin de identificar reacciones adversas ó efectos tóxicos, así como la actividad terapéutica de los productos en los pacientes guatemaltecos.

VIII. CONCLUSIONES

1. Los productos de Celecoxib comercializados y evaluados en Guatemala cumplen con los criterios de disponibilidad *in vitro*, puesto que cumplen con el ensayo de disolución *in vitro* en términos de magnitud (porcentaje mínimo) de agente activo disuelto después de 30 minutos de iniciado el ensayo.
2. De los resultados obtenidos para los factores de similitud y diferencia para la determinación de la equivalencia química de los productos genéricos evaluados respecto al producto innovador de Celecoxib (que cuenta con estudios clínicos), se observan datos que establecen la equivalencia química entre productos; lo que ~~permite aprobar la hipótesis del estudio~~ permite aprobar la hipótesis del estudio.
3. Dado que los productos genéricos presentan resultados de disponibilidad *in vitro* adecuados, incluso mejores que los resultados obtenidos de disponibilidad *in vitro* con el producto innovador, puede decirse que es probable que los productos genéricos presenten equivalencia biológica y/o clínica con el producto innovador, y cumplan con la acción terapéutica a la cual se les destina.
4. A partir de los perfiles de disolución obtenidos, puede observarse que las diferencias en la formulación de los productos influyen en gran medida en la disponibilidad *in vitro* del agente activo.
5. Los productos genéricos evaluados y el producto innovador cumplen con los parámetros de cuantificación y disolución establecidos por la USP, y por lo tanto, pueden utilizarse en el mercado al cual se les destina con la seguridad que al paciente se le administrará la dosis de medicamento necesaria para obtener un efecto farmacológico.

IX. RECOMENDACIONES

1. El uso del equipo de disolución No. 1 (canastas) se recomienda para cápsulas o tabletas con altos tiempos de desintegración. Con el fin de lograr determinar la equivalencia química de los productos, se sugiere sustituir las paletas (Equipo No. 2) por canastas, y verificar si hay mejoras en los tiempos de disolución y porcentajes de Celecoxib disuelto tanto para el producto innovador como para los medicamentos genéricos, así como determinar si todos los productos evaluados cumplen con los criterios de disolución en primera fase después de los primeros 30 minutos de la evaluación *in vitro*.
2. Dadas las variaciones que pueden presentarse durante la manufactura de lotes distintos de un mismo producto, se recomienda determinar los perfiles de disolución de al menos tres lotes distintos, utilizando doce unidades posológicas de cada lote, así como los factores de similitud y diferencia, para cada producto estudiado, con lo cual se logra asegurar la equivalencia química de los productos genéricos de Celecoxib respecto al producto innovador.
3. Con el fin de determinar la equivalencia clínica de los productos genéricos estudiados, se recomienda llevar a cabo estudios de vigilancia después de la comercialización del producto, con lo cual también se logra identificar posibles efectos adversos, reacciones tóxicas o efectos secundarios dentro de la población a la cual se destina el medicamento.

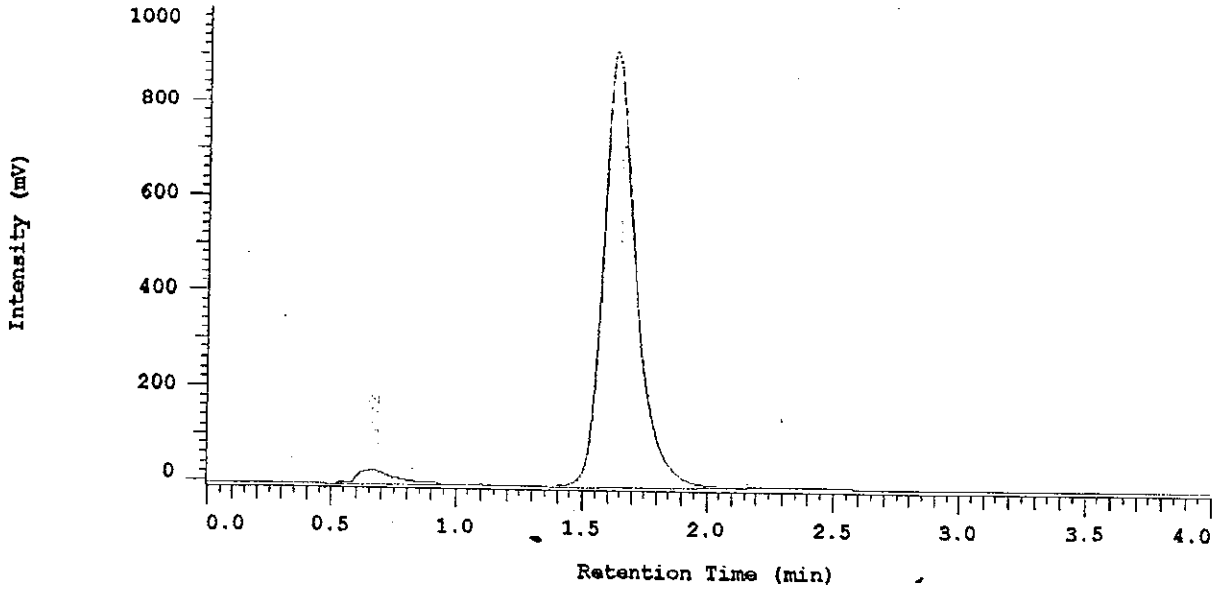
X. BIBLIOGRAFÍA

1. *Biofarmacia*. 1983. Editorial El Manual Moderno. México D.F. 487 pp.
2. Freund, Rudolf; W. Wilson. 1997. *Statistical Methods*. United States of America, Academic Press, Inc. 684 pp.
3. *Guía de validación en HPLC*. 1993. Guatemala, Perkin Elmer Anaquí. 10 pp.
4. Hardman, Joel, *et al.* 1996. *Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. México, McGraw-Hill Interamericana.
5. Helman, J. 1984. *Farmacotecnia teoría y práctica*. México, Compañía Editorial Continental S.A. de C.V. 2624 pp.
6. http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol35_1_01/far020101.htm
7. http://www.atheneum.doyma.es/Socios/sala_1/Lec10inv.htm
8. <http://www.fda.gov/cder/audiences/act/1713bp1.htm>
9. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20998lbl.pdf>
10. <http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc3.pdf>
11. <http://www.home.eznet.net/~webtent/celecoxib.html>
12. http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3427.htm
13. <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>
14. <http://www.rxlist.com/cg/generic/coxib.htm>
15. [http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4\(1\)/F.Jamali/celecoxib.htm](http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4(1)/F.Jamali/celecoxib.htm)

11. <http://www.home.eznet.net/~webtent/celecoxib.html>
12. http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/Top_200/Drugs/e3427.htm
13. <http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi>
14. <http://www.rxlist.com/cgi/generic/coxib.htm>
15. [http://www.uaiberta.ca/~csps/JPPS4\(1\)/F.Jamali/celecoxib.htm](http://www.uaiberta.ca/~csps/JPPS4(1)/F.Jamali/celecoxib.htm)
16. Lachman, Leon; H. Lieterman y J. Kaning. 1986. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3a ed. Philadelphia. Lea & Febiger. 902 pp.
17. *Merck Index*. 2001. Merck & Co. Inc, New Jersey. 13^a ed. 1458 pp.
18. Skoog, Douglas, et al. 2000. *Analytical chemistry : an introduction*. 7a ed. United States of America, Thomson Learning, Inc. 773 pp.
19. Skoog, Douglas, J. Leary. 1994. *Análisis Instrumental*. 4a ed. España, McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A. 935 pp.
20. *United States pharmacopeia, the national formulary*. 2002. United States Pharmacopeial Convention Inc. Toronto, Webcom Limited. Toronto. 2921 pp.

Anexos

Cromatograma de Estándar de Celecoxib
Inyección No. 1



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel ; 1

Peak Quantitation: AREA

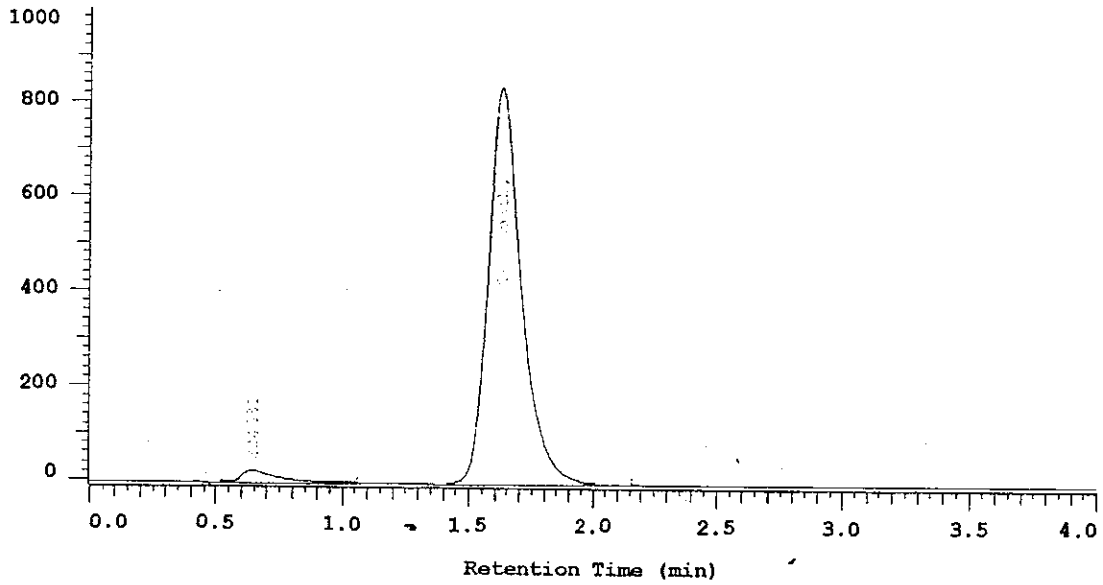
Scale Factor 2: 1.000

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1 Other	BC	Name	Conc 2	R-Factor
2	1.63	8321888	0	BB	Celecoxib	0	
		8321888	0			0	

Quantificación de Celecoxib
Producto A, Inyección No. 1



Developed by: Cinthia Barrientos

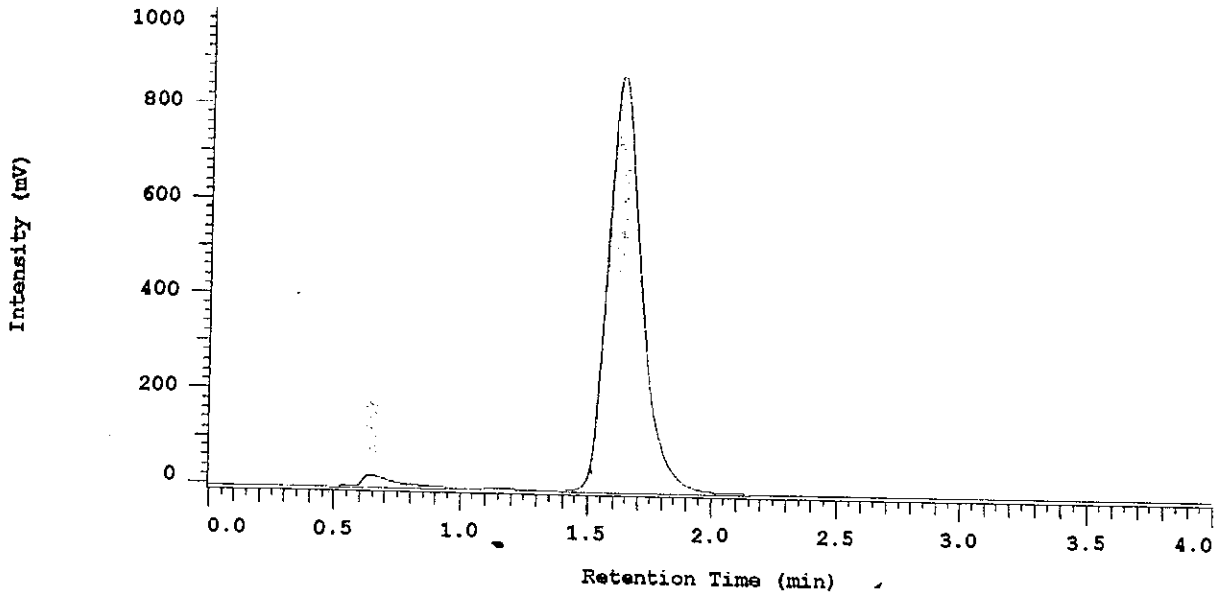
Solvent A: Fase móvil
 Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA
 Calculation Method: EXT-STD
 Scale Factor 1: 1.000
 Scale Factor 2: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
2	1.62	7609227	0	BB	Celecoxib	0	
		7609227	0			0	

Quantificación de Celecoxib
Producto B, Inyección No. 1



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil
Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
columna an-009 detector uv-254 nm

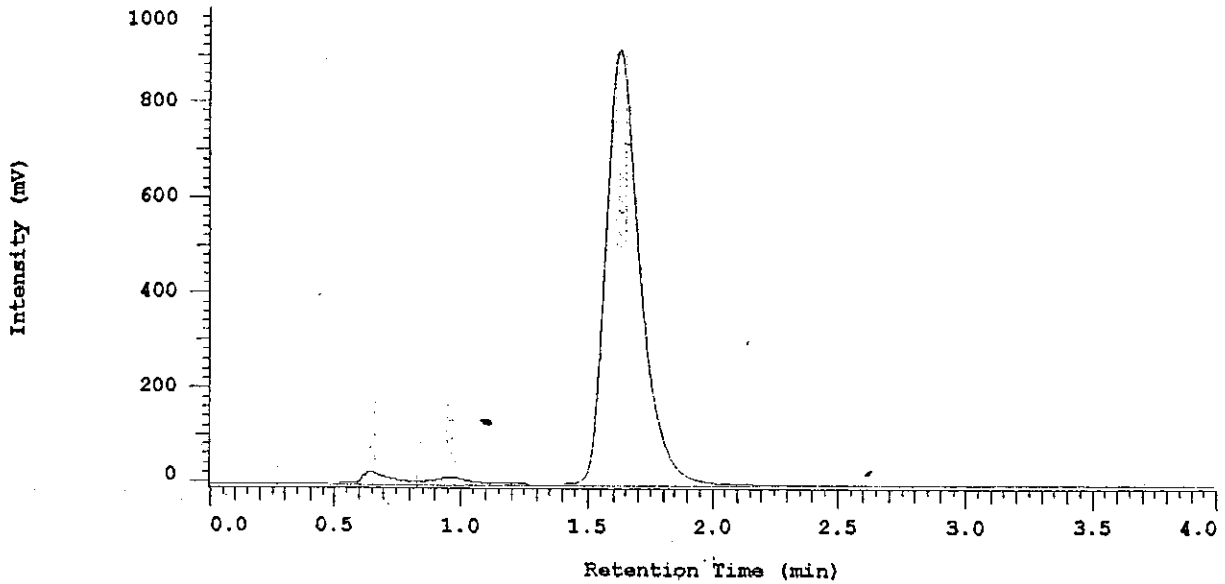
Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA
Calculation Method: EXT-STD
Scale Factor 1: 1.000

Scale Factor 2: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
2	1.62	8179108	0	BB	Celecoxib	0	
		8179108	0			0	

Quantificación de Celecoxib
Producto C, Inyección No. 1



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

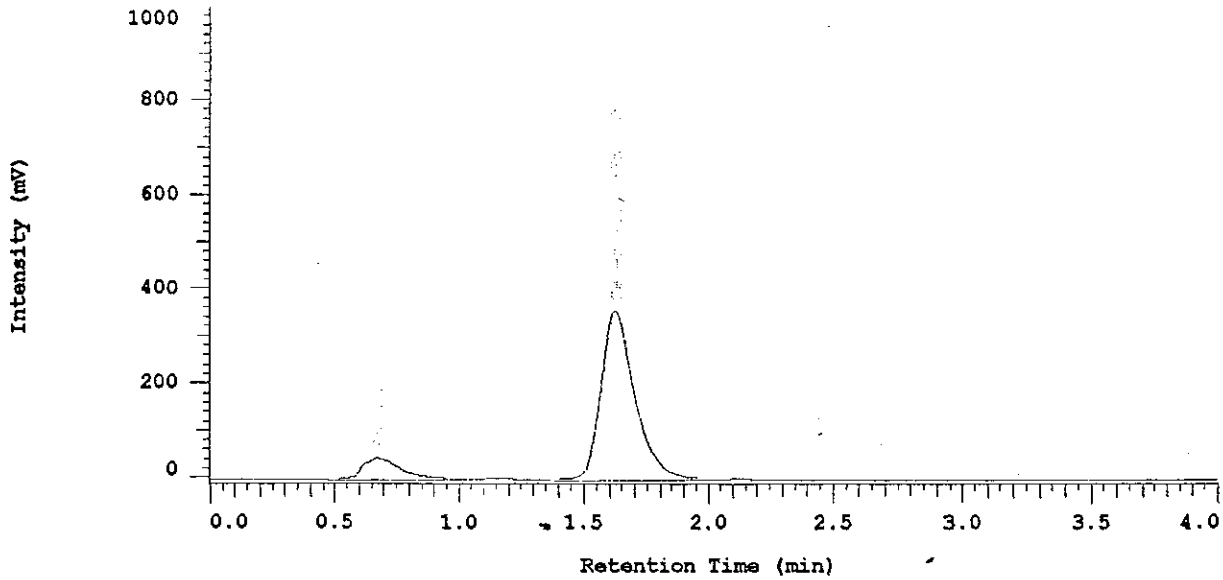
Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA Scale Factor 2: 1.000
Calculation Method: EXT-STD
Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
3	1.63	8525969	0	BB	Celecoxib	0	
		8525969	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto A
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 15 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

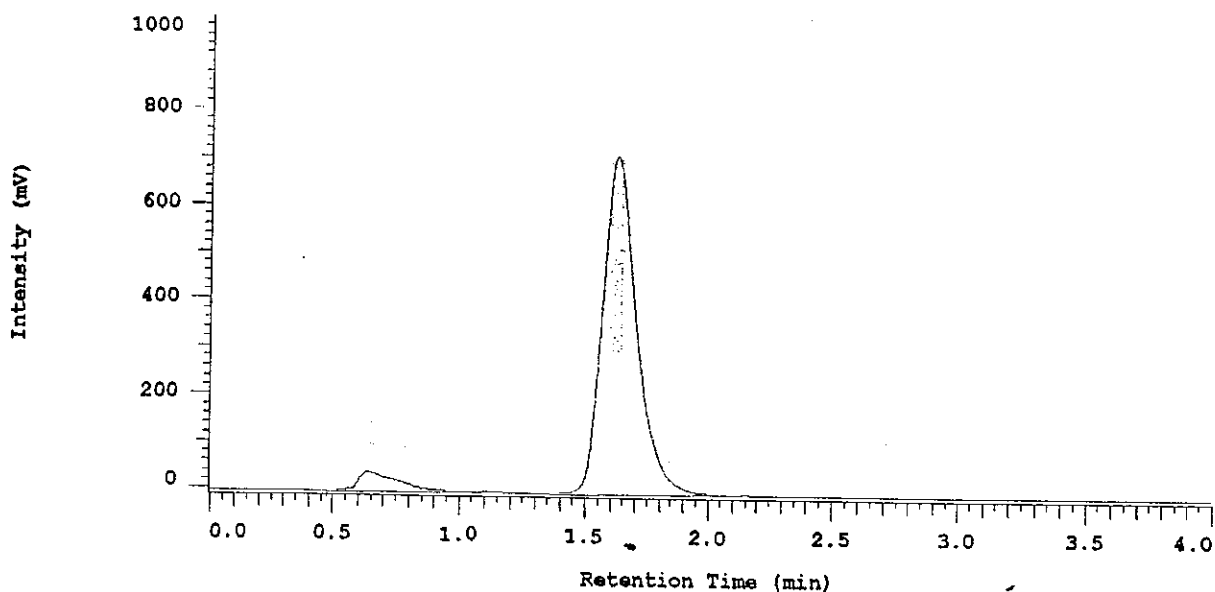
Solvent A: Fase móvil
 Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA Scale Factor 2: 1.000
 Calculation Method: EXT-STD
 Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
2	1.62	3253035	0	BB	Celecoxib	0	
		3253035	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto A
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 30 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

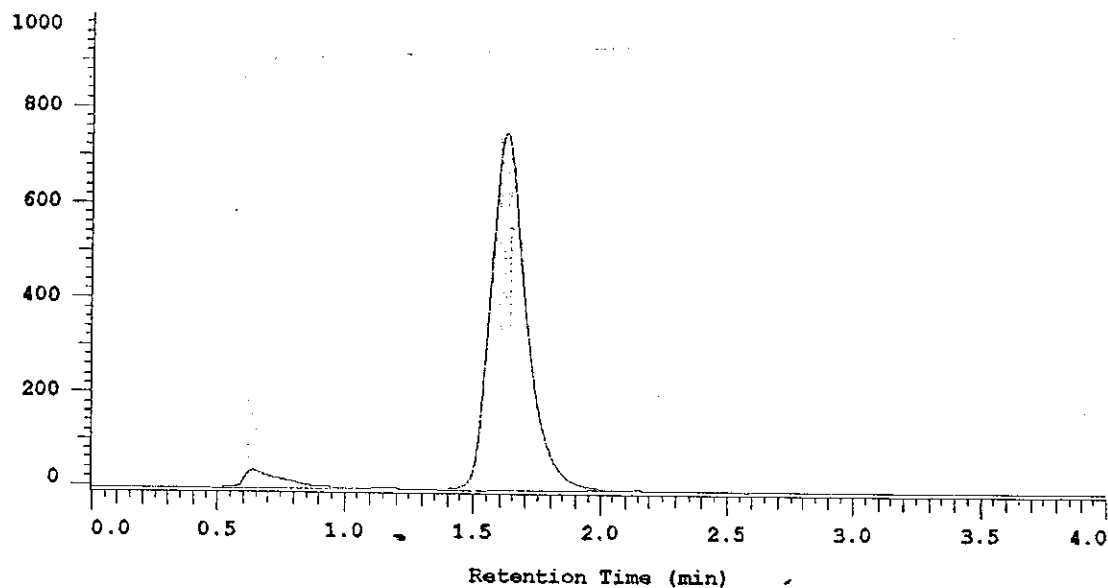
Scale Factor 2: 1.000

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
2	1.62	6712215	0	BB	Celecoxib	0	
		6712215	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto A
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 45 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

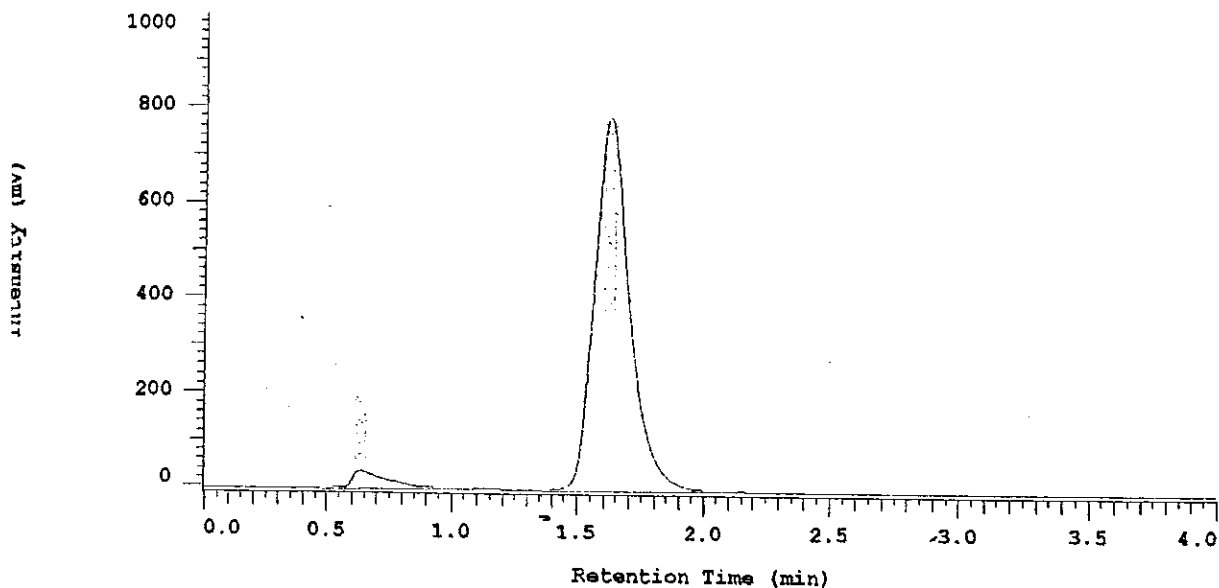
Solvent A: Fase móvil
 Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA Scale Factor 2: 1.000
 Calculation Method: EXT-STD
 Scale Factor 1: 1.000

RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
1.62	7104607	0	BB	Celecoxib	0	
	7104607	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto A
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 60 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

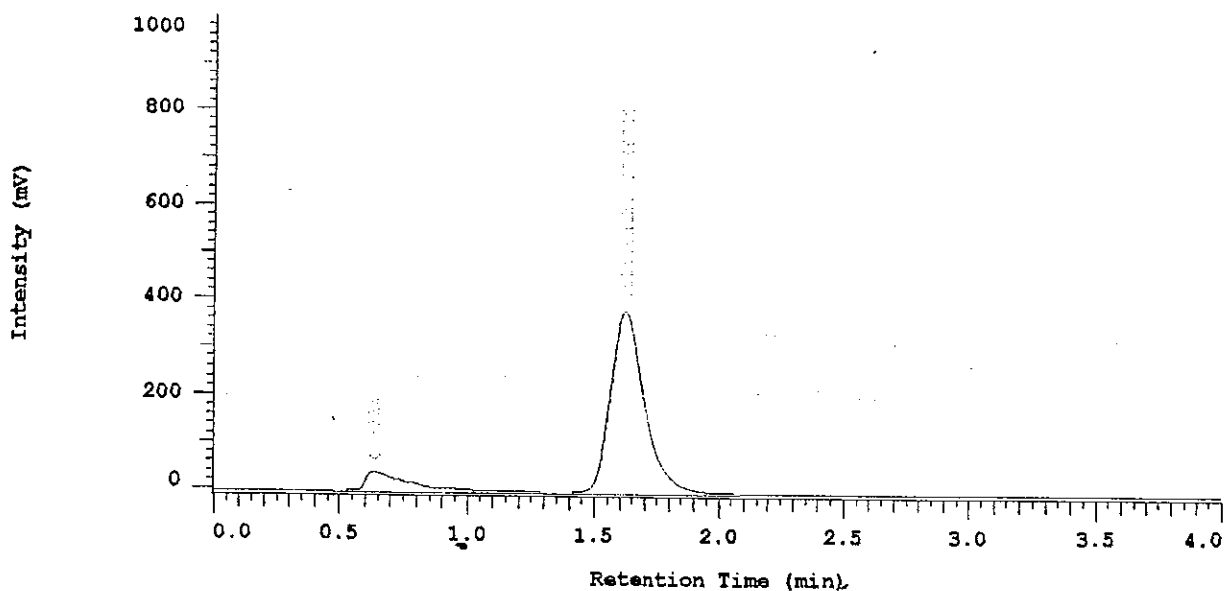
Solvent A: Fase móvil
 Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA Scale Factor 2: 1.000
 Calculation Method: EXT-STD
 Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
2	1.62	7403782	0	BB	Celecoxib	0	
		7403782	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto B
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 15 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

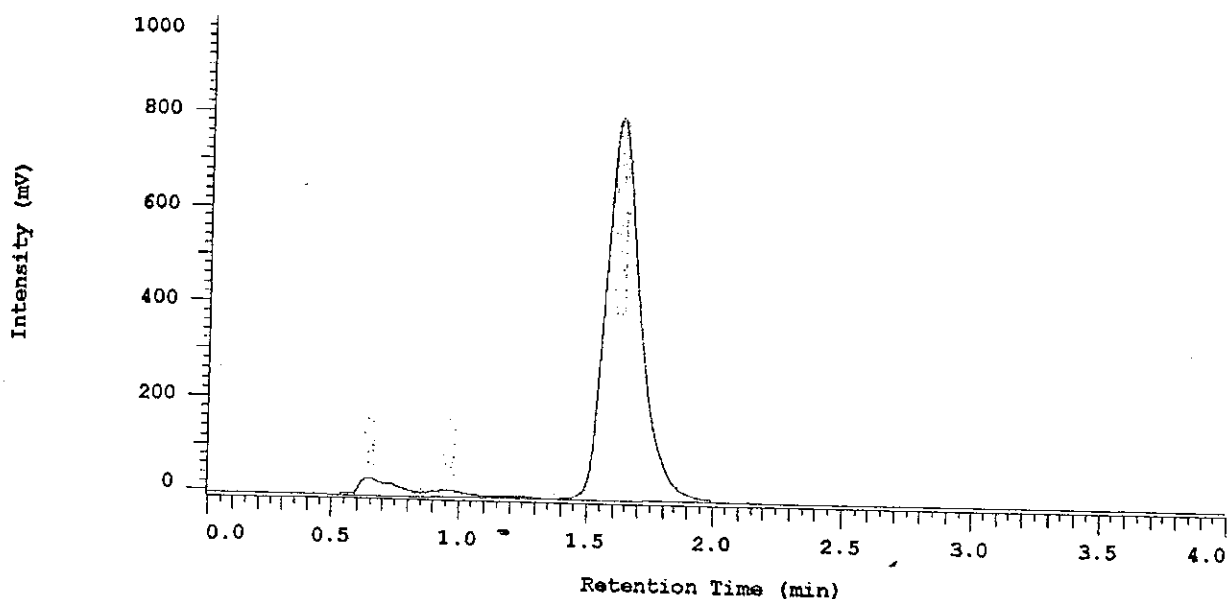
Scale Factor 2: 1.000

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
2	1.62	3569730	0	VB	Celecoxib	0	
		3569730	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto B
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 30 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

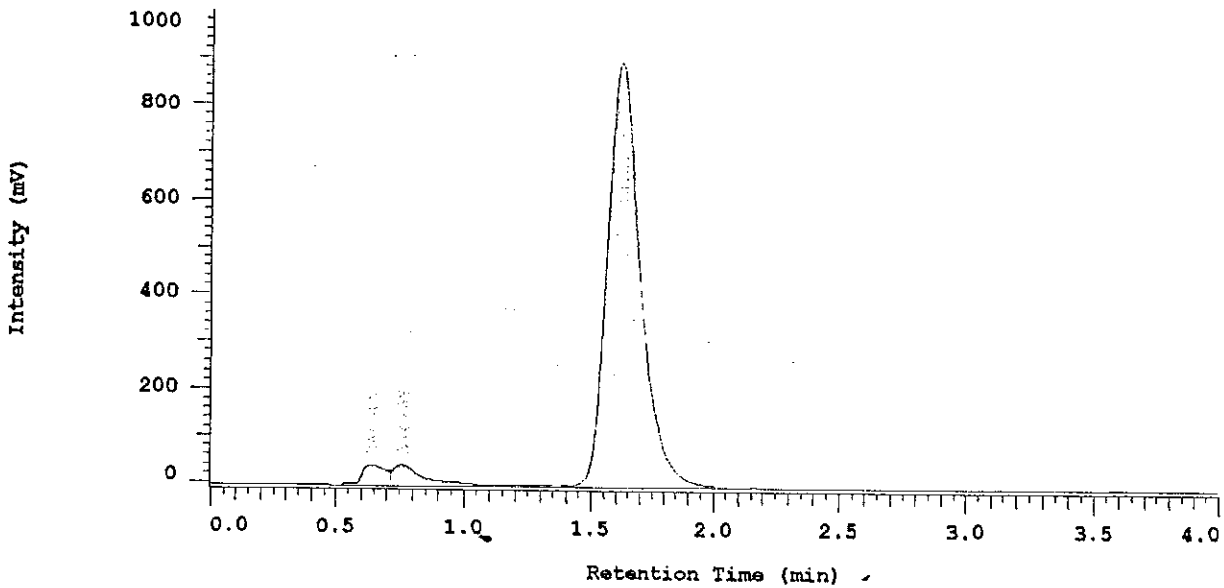
Scale Factor 2: 1.000

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
3	1.62	7499249	0	VB	Celecoxib	0	
		7499249	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto B
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 45 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

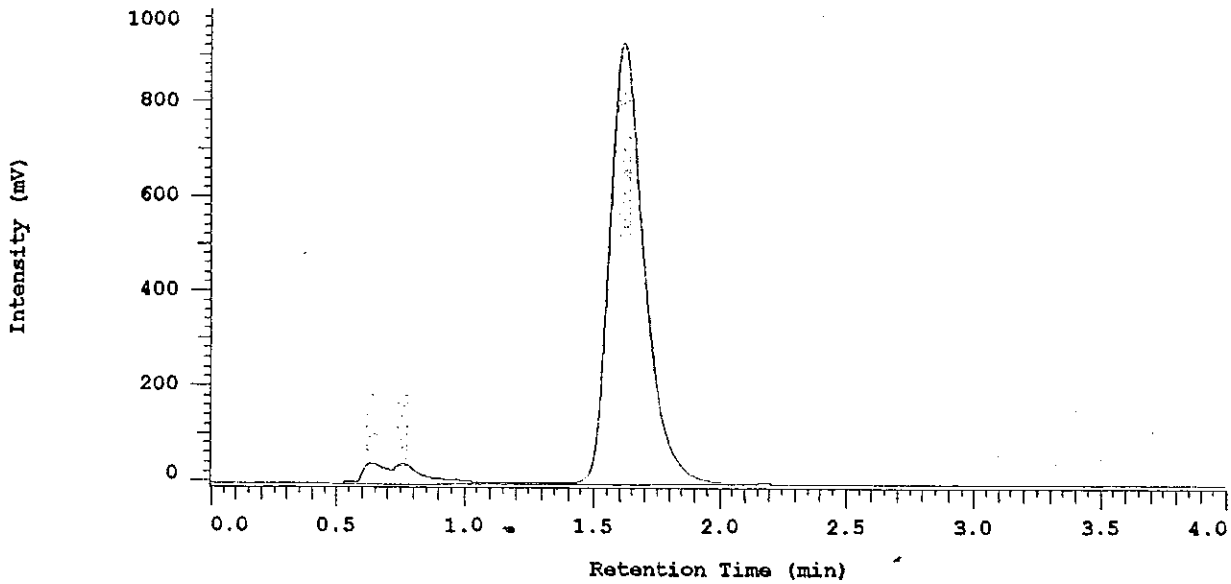
Solvent A: Fase móvil
 Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA Scale Factor 2: 1.000
 Calculation Method: EXT-STD
 Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
3	1.62	8377021	0	VB	Celecoxib	0	
		8377021	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto B
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 60 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

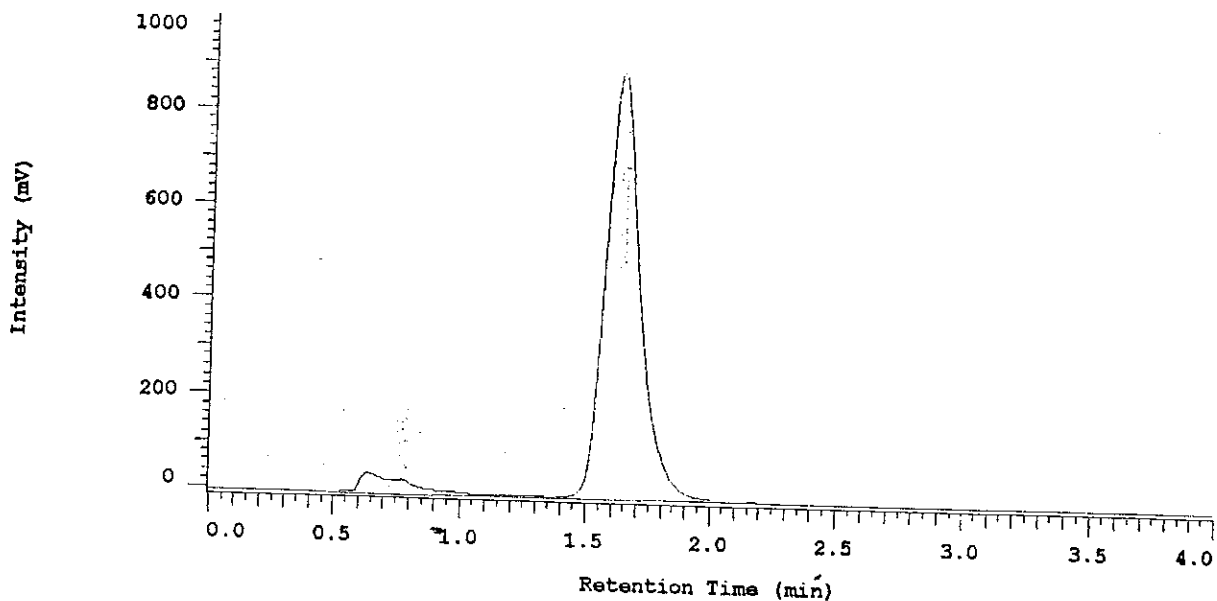
Solvent A: Fase móvil
 Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA Scale Factor 2: 1.000
 Calculation Method: EXT-STD
 Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
3	1.62	8691568	0	VB	Celecoxib	0	
		8691568	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto C
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 15 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

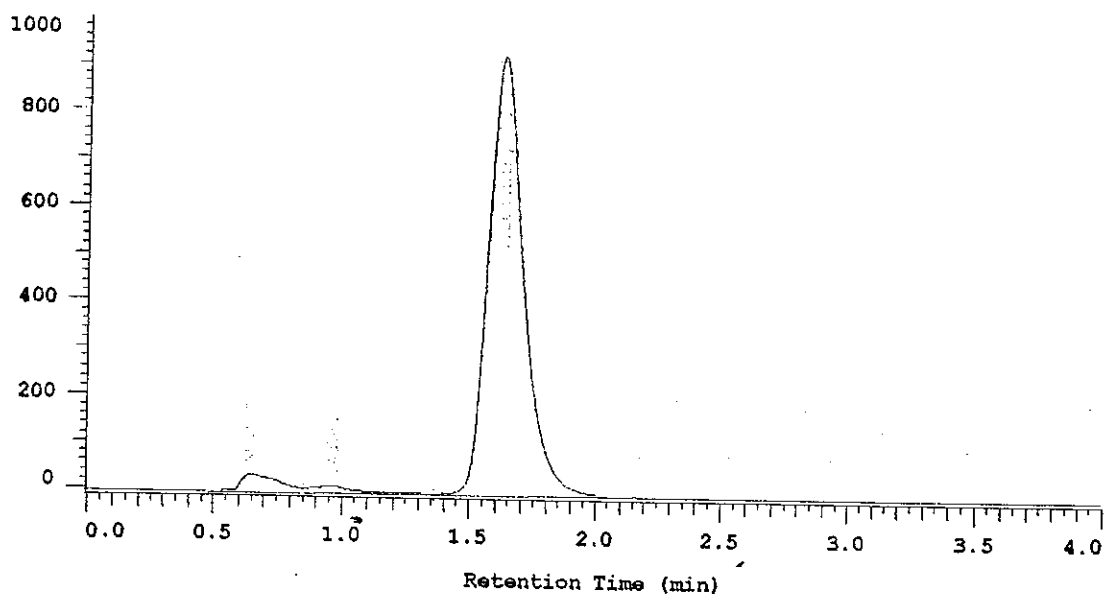
Scale Factor 2: 1.000

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
3	1.62	8405082	0	VB	Celecoxib	0	
		8405082	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto C
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 30 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

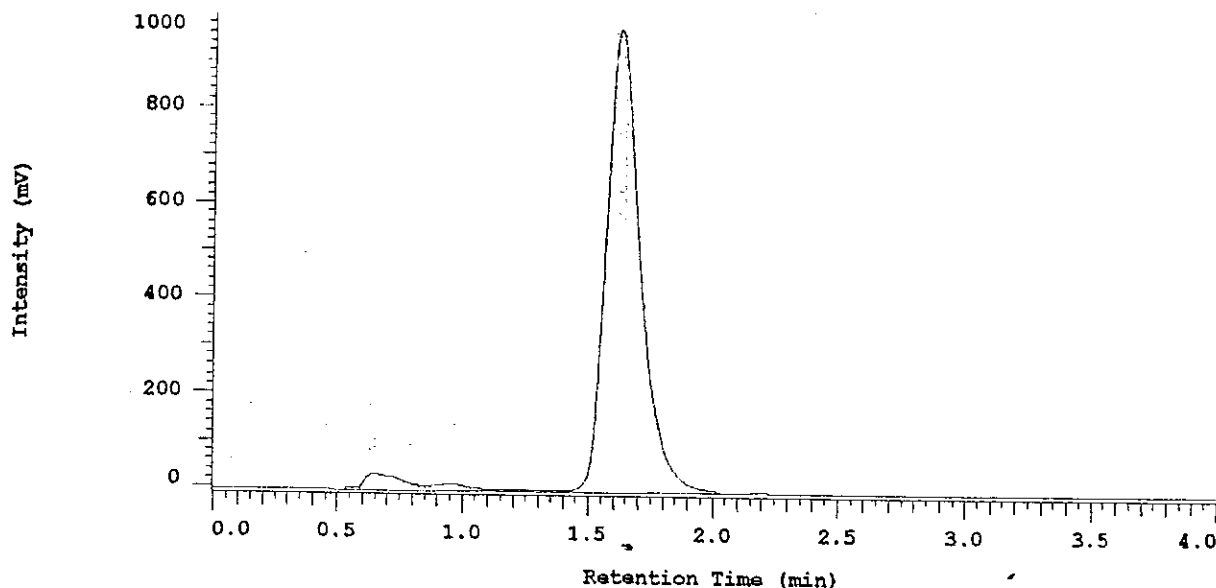
Scale Factor 2: 1.000

Integration Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
1.62	8628612	0	VB	Celecoxib	0	
	8628612	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto C
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 45 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

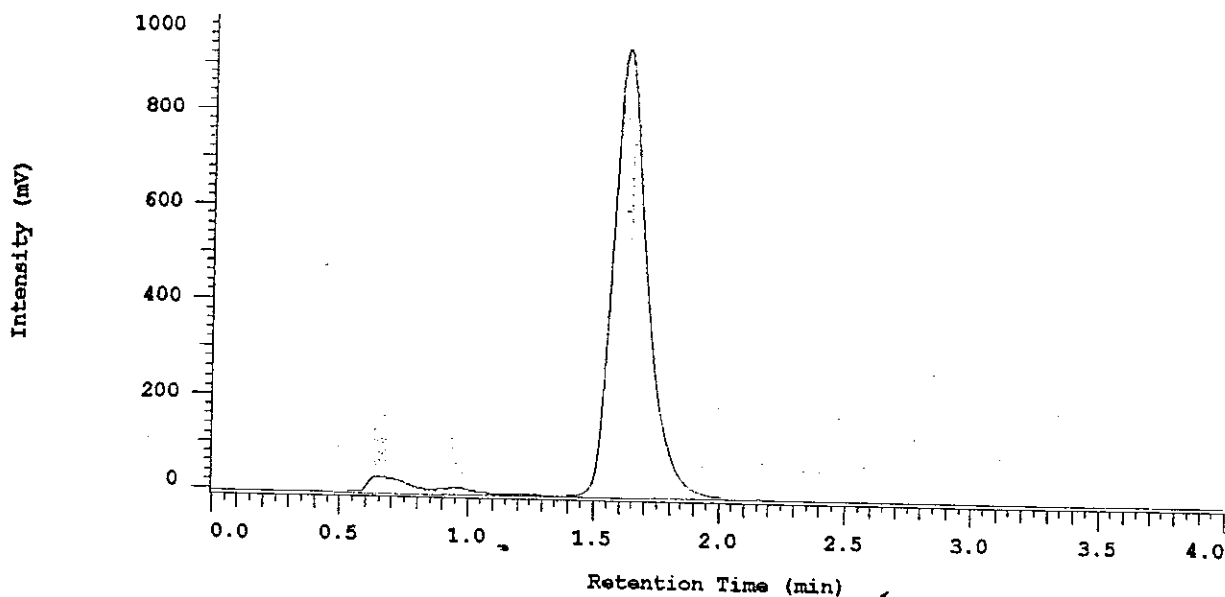
Scale Factor 2: 1.000

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
3	1.62	9056409	0	VB	Celecoxib	0	
		9056409	0			0	

Disolución de Celecoxib: Producto C
 Muestra No. 1, Inyección No. 1
 Tiempo: 60 minutos



Developed by: Cinthia Barrientos

Solvent A: Fase móvil

Method Description: Disolución de celecoxib 200mg , fase móvil
 agua/acetonitrilo /a.fósforico 30/70/.19 flujo 1.5ml/min
 columna an-009 detector uv-254 nm

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Peak Quantitation: AREA

Scale Factor 2: 1.000

Calculation Method: EXT-STD

Scale Factor 1: 1.000

No.	RT	Area	Conc 1	BC	Name	Conc 2	R-Factor
3	1.62	8770416	0	VB	Celecoxib	0	
		8770416	0			0	