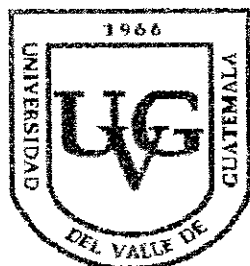


Universidad del Valle de Guatemala  
Facultad de Ciencias y Humanidades  
Departamento de Química Farmacéutica



**EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE CARBAMAZEPINA EN  
TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA DE TRES PRODUCTOS  
COMERCIALIZADOS EN GUATEMALA.**

**Avser Iván Alarcón Estévez**

**BIBLIOTECA  
DE LA  
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

**Guatemala  
2,005**

**EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE  
CARBAMAZEPINA EN TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA  
DE TRES PRODUCTOS COMERCIALIZADOS EN GUATEMALA.**

Universidad del Valle de Guatemala  
Facultad de Ciencias y Humanidades  
Departamento de Química Farmacéutica



**EVALUACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE CARBAMAZEPINA EN  
TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA DE TRES PRODUCTOS  
COMERCIALIZADOS EN GUATEMALA.**


**Trabajo de investigación presentado para optar al grado académico  
de Licenciado en Química Farmacéutica**

BIBLIOTECA  
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA


**Avser Iván Alarcón Estévez**

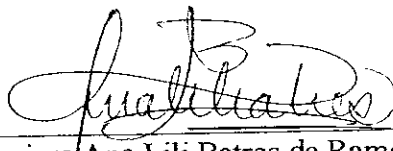
**Guatemala  
2,005**

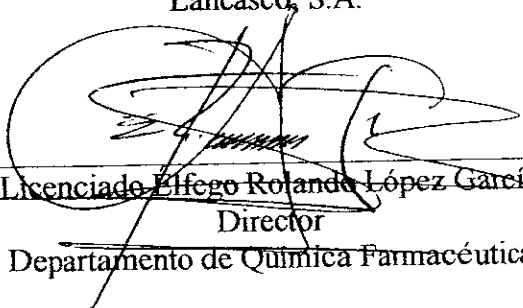
Vo.Bo.

(f)   
Licenciada Perla de León  
Jefe de Producción  
Lancasco, S.A.

Tribunal:

(f)   
Licenciada Perla de León  
Jefe de Producción  
Lancasco, S.A.

(f)   
Ingeniera Ana Lili Batres de Ramos  
Jefe de Control de Calidad  
Lancasco, S.A.

(f)   
~~Licenciado Eliego Rolando López García~~  
Director  
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: 17 de enero de 2005.

## INDICE

	Página
Listado de tablas	IX
Listado de gráficos	X
Resumen	XI
I. Introducción	1
II. Marco conceptual	3
A. Antecedentes	3
1. Correlaciones <i>in vitro-in vivo</i> (IVIC)	3
2. Estudios de disolución de Carbamazepina	4
3. Correlación <i>in vitro-in vivo</i> de la disolución de tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata con perfiles farmacocinéticos	4
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	9
A. Disolución	9
1. Definición	9
2. Factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólidas	9
3. Sistema de clasificación biofarmacéutica	10
4. Test de disolución	11
5. Especificaciones para las pruebas de disolución	12
a. Equipos	13
b. Medio de disolución	14
c. Agitación	15
d. Tiempo	16
B. Perfiles de disolución	16
1. Modelo de acercamiento independiente a través factor de similitud	16
2. Modelo Independiente de la región de confianza multivariada	18

3. Modelos matemáticos de la cinética de liberación de la disolución	18
4. Modelo dependiente de aproximaciones	19
C. Carbamazepina	19
1. Farmacología	19
2. Química	21
IV. Marco metodológico	24
A. Objetivos	24
1. Objetivos generales	24
2. Objetivos específicos	24
B. Hipótesis	25
C. Variables	25
1. Variables independientes	25
2. Variables dependientes	25
D. Población y muestra	26
1. Población	26
2. Muestra	26
E. Procedimiento	26
1. Ensayo cuantificación de Carbamazepina	26
2. Perfil de disolución de Carbamazepina	27
F. Diseño de investigación	28
G. Análisis estadístico	30
1. Estadística descriptiva	30
2. Medidas de exclusión	31
V. Marco operativo	32
A. Recabación y tratamiento de los datos	32
B. Recursos	33
1. Recursos humano	33
2. Materiales	34
3. Aspectos económicos	35
VI. Resultados	36
VII. Discusión de resultados	49
VIII. Conclusiones	53

IX. Recomendaciones	55
X. Bibliografía	56
ANEXOS	58

## LISTADO DE TABLAS

	Página
Tabla No. 1 : Propiedades físicas de las tabletas comerciales de Carbamazepina.	36
Tabla No. 2. : Propiedades químicas de las tabletas comerciales de Carbamazepina.	37
Tabla No. 3 : Absorbancias de las muestras de disolución en los diferentes tiempos del perfil del producto de referencia.	38
Tabla No. 4: Porcentaje disuelto de Carbamazepina con respecto al tiempo en el producto de referencia.	39
Tabla No. 5 : Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta con respecto al tiempo en el producto de referencia.	40
Tabla No. 6 : Absorbancias de las muestras de disolución en los diferentes tiempos del perfil del producto A.	41
Tabla No. 7: Porcentaje disuelto de Carbamazepina con respecto al tiempo en producto A.	42
Tabla No. 8 : Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta con respecto al tiempo en producto A.	43
Tabla No. 9 : Absorbancias de las muestras de disolución en los diferentes tiempos del perfil del producto B.	44
Tabla No. 10: Porcentaje disuelto de Carbamazepina con respecto al tiempo en producto B.	45
Tabla No. 11 : Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta con respecto al tiempo en producto B.	46
Tabla No. 12 : Valores de $f_1$ y $f_2$ para la comparación de los perfiles de disolución.	47
Tabla No. 13 : Ecuación de cinética de disolución para los diferentes productos de Carbamazepina.	48

## LISTADO DE GRÁFICAS

### Anexos

Gráfica No. 1 : Perfil de disolución del producto de referencia.

Gráfica No. 2 : Dispersión de los porcentajes disueltos de Carbamazepina en función del tiempo para el producto de referencia.

Gráfica No. 3 : Perfil de disolución de producto A.

Gráfica No. 4 : Dispersión de los porcentajes disueltos de Carbamazepina en función del tiempo para producto A.

Gráfica No. 5 : Perfil de disolución de producto B.

Gráfica No. 6 : Dispersión de los porcentajes disueltos de Carbamazepina en función del tiempo para producto B.

Gráfica No. 7 : Perfiles de disolución de los tres productos comerciales de Carbamazepina.

Gráfica No. 8 : Predicción de perfiles de disolución en base a su ecuación Weibull.

## RESUMEN

La absorción de un fármaco, desde una forma de dosificación sólida, después de su administración oral, depende de la liberación del principio activo de la presentación medicinal, la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.

La Carbamazepina un anticonvulsivante y analgésico específico para la neuralgia trigeminal es clasificada en términos biofarmacéuticos en la clase BCS (Clasificación Biofarmacéutica) II, por lo que el principal problema de disponibilidad del medicamento esta relacionado con su solubilidad. En varios estudios se reportan diferencias entre su disolución (en tabletas de liberación inmediata) y los parámetros farmacocinéticos, principalmente los relacionados a la fase de absorción. Estos cambios en disolución y absorción están asociados principalmente a efectos adversos y biodisponibilidad de la misma.

Este trabajo tuvo como objetivo fundamental, evaluar los perfiles de disolución de tres marcas comerciales (referencia y dos genéricos A y B) de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina, comercializadas en Guatemala. Con dichos perfiles se determinó el cumplimiento de disolución de dichas tabletas con base a las normas establecidas en la USP 27. A través del modelo independiente de comparación (factores  $f_1$  y  $f_2$ ), se efectuó una comparación de los perfiles de disolución de las dos marcas genéricas con respecto al de referencia. También se elaboró una ecuación de la cinética de disolución de los tres productos; y finalmente, basados en estudios previos de correlaciones *In vitro*/*In vivo*, se estimó un posible desempeño *in vivo* de cada producto.

Se determinó que los tres productos (referencia y dos genéricos) cumplen con las especificaciones físico-químicas (dureza, desintegración y cuantificación) establecidas por la USP 27 para las tabletas de Carbamazepina. Sin embargo, sólo los productos de referencia y el producto A cumplen con uno de los test de disolución descritos en la USP 27.

Utilizando el criterio de que el factor  $f_2$  es el más significativo en la comparación de perfiles de disolución, se determinó que ambos perfiles producto A y producto B no son equivalentes frente al de referencia.

Como modelo de cinética se demostró que todas cumplen con una cinética Weibull, para disolución de activo dependiente de la cuantificación.

Basados en los requerimientos de biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$  : 0.8-1.25 (mg h/l) y  $C_{max}$  : 0.75-1.35 (mg/l); en un intervalo de confianza del 90%), y una especificación para el test de disolución en SLS 1 % de : "después de 20 minutos, 34-99% disuelto". (Lake, O. et al. 1998), y en la clasificación biofarmacéutica de la Carbamazepina BCS II, se demuestra que los tres productos de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina de 200 mg son probablemente biodisponibles

## I. INTRODUCCIÓN

Actualmente es importante para la farmacodinamia la relación que existe entre las formulaciones y los efectos farmacológicos de los medicamentos, especialmente cuando estas formulaciones son sólidas de administración oral. Dos factores relacionados directamente con estos dos elementos son la desintegración y la disolución del principio activo.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida después de su administración oral, depende de la liberación de la sustancia activa del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.<sup>3</sup>

Se define como disolución al proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución, o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve.<sup>10</sup>

Para determinar la velocidad de disolución de un producto farmacéutico, el análisis más utilizado es el test de disolución *in vitro*. Dicha prueba es un análisis físico-químico utilizado para evaluar la calidad de un producto farmacéutico, en la cual se determina el porcentaje disuelto de una droga en un medio específico a un tiempo determinado.

En años recientes la Food and Drug Administration (FDA) a puesto énfasis en la comparación de perfiles de disolución en el área de excenciones (especificaciones que garantizan el cumplimiento de otras), tanto para la aprobación de productos nuevos (orientada a la biodisponibilidad de los mismos), como en la evaluación de cambios post-aprobación. Con estos perfiles se pretende determinar el porcentaje disuelto de una droga en función del tiempo.

La Carbamazepina, un anticonvulsivante y analgésico específico para la neuralgia trigeminal en varios estudios ha presentado diferencias entre su disolución (en tabletas de liberación inmediata) y los parámetros farmacocinéticos, principalmente los relacionados a la fase de absorción. Estos cambios en disolución y absorción están asociados principalmente a efectos adversos y biodisponibilidad de la misma.

En términos biofarmacéuticos la Carbamazepina se clasifica en la clase BCS (Clasificación Biofarmacéutica) II, por lo tanto se espera una correlación en sus parámetros *in vitro* (especialmente su disolución) y su desempeño *in vivo*, Lake et al <sup>5</sup>, encontró una correlación IVVC (*in vitro/in vivo*), en función de su perfil de disolución en Lauril Sulfato de Sodio 1% y la  $C_{max}$  (Concentración plasmática máxima) evaluada en un estudio de biodisponibilidad.

Este trabajo tuvo como objetivo fundamental evaluar los perfiles de disolución de tres marcas comerciales (referencia y dos genéricas) de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina comercializadas en Guatemala. Con dichos perfiles se determinó el cumplimiento de disolución de dichas tabletas según las normas establecidas en la USP 27. También se elaboró una comparación de los perfiles de disolución de las dos marcas genéricas con respecto al de referencia. Utilizando el modelo independiente para la comparación se determinó la equivalencia química de ambas presentaciones, con respecto al de referencia. Finalmente, basados en estudios previos de correlaciones *in vitro/in vivo*, se efectuó una demostración del probable cumplimiento con las especificaciones farmacocinéticas mínimas necesarias para obtener resultados terapéuticos adecuados.

## II. MARCO CONCEPTUAL

### A. Antecedentes

**1. Correlaciones *in vitro* – *in vivo* (IVIVC).** Previamente se han reportado estudios IVIVC, para varias drogas. Dichos estudios fueron conducidos tanto en animales (ratas y conejos) como en humanos.<sup>13</sup>

Muchos de estos estudios se enfocan en el desarrollo de correlaciones de nivel B y nivel C. El nivel B es una correlación en la cual se compara el promedio de disolución *in vivo* con el promedio de disolución *in vitro*.<sup>13</sup>

La correlación de nivel C describe una relación entre las cantidades de medicamento disuelto en un tiempo determinado y un parámetro farmacocinético.

Los niveles B y C de las correlaciones IVIVC se llevan a cabo con varios propósitos en el desarrollo de formulaciones, por ejemplo, para seleccionar los excipientes mas adecuados pudiendo optimizar los procesos de fabricación, con propósitos de control de calidad, y para caracterizar la relación entre los patrones de liberación de una formulación nueva, con respecto al de referencia.<sup>13</sup>

Sin embargo, estudios recientes se enfocan en el desarrollo de validaciones de correlaciones de Nivel A.

Esta correlación es una relación punto a punto entre la liberación de una droga *in vitro* y la liberación *in vivo*. Debido a que se trata de una correlación no lineal, no se ha establecido una guía formal para la correlación IVIVC de nivel A.<sup>13</sup>

En resumen, la IVIVC se establece para permitir el uso del test de disolución como un indicativo de bioequivalencia.

Una correlación IVIVC validada, es de beneficios significativos para los fabricantes farmacéuticos, debido a que minimiza tiempos y costos adicionales de estudios de biodisponibilidad.<sup>10</sup>

Además, una correlación IVIVC normalmente se espera en medicamentos altamente permeables y velocidad limitada de disolución (Clasificación Biofarmacéutica BCS II). Esta declaración se apoya en la regulación de la

Clasificación Biofarmacéutica de Medicamentos (BCS, por sus siglas en inglés) que anticipa una correlación IVIVC exitosa para medicamentos altamente permeables.

**2. Estudios de disolución de la Carbamazepina.** En la literatura solamente se documentan dos medios de disolución para Carbamazepina de liberación inmediata según la correlación IVIVC : 1% lauril sulfato de sodio en agua (SLS) y 0.1 M de HCl en agua (HCl).

Antila et al, encontró diferencia entre la disolución de dos marcas comerciales disponibles de tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata en HCl como medio de disolución. Estas diferencia también se encontraron con respecto a los parámetros farmacocinéticos, principalmente los relacionados a la fase de absorción (encontrados en un estudio de comparación de biodisponibilidad).<sup>1</sup>

Neuvonen, reportó que los efectos adversos centrales son mas significativos cuando se utiliza una tableta comercial de rápida absorción. Estas tabletas fueron caracterizadas por una rápida disolución *in vitro* con HCl<sup>9</sup>. Shaheen et al. desarrolló un estudio comparativo de biodisponibilidad con dos marcas comerciales disponibles. No se encontraron diferencias con respecto a los parámetros farmacocinéticos; este hallazgo también se observó en la disolución *in vitro*, en HCl como medio de disolución.<sup>12</sup>

El test de disolución en SLS de las tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata está incluido en la USP 27. Meyer et al, también mostró, que el test de disolución en SLS da buena correlación IVIVC.<sup>7</sup>

**3. Correlación *in vitro* in vivo de la disolución de tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata con perfiles farmacocinéticos.** Lake, et al.<sup>5</sup> demostró en un estudio de biodisponibilidad randomizado, cruzado de cuatro vías, en pacientes voluntarios, que no hay diferencia significativa en la cantidad absorbida de Carbamazepina ( $AUC_{0-\infty}$ ) de cuatro tabletas de liberación inmediata de diferentes marcas; pero que las mismas muestran diferencias en la

velocidad de su absorción *in vivo*. Dichos productos también mostraron diferencias en la velocidad de disolución *in vitro*, en ambos medios de disolución descritos para la Carbamazepina (1% SLS y 0.1M HCl), el grado de variación de la disolución era el mismo que para el de la absorción. En función de esto, se concluyó que la velocidad de absorción *in vivo* depende de la velocidad de disolución *in vivo*. En el mismo estudio de biodisponibilidad, se encontró que la característica farmacocinética principalmente relacionada con la velocidad de absorción es la  $C_{max}$ . Se demostró que la mayor correlación IVIVC se obtuvo con la  $D_{20}$  (% de Carbamazepina disuelta a los 20 minutos) en SLS versus la  $C_{max}$ . Con esto se determinó que una especificación para el test de disolución en SLS : “34-99% disuelto después de 20 minutos” es adecuada para una correlación IVIVC, y para cumplir los requerimientos de biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$  : 0.8-1.25mg h/l y  $C_{max}$  : 0.75-1.35mg/l; en un intervalo de confianza del 90%). Debido al hecho de que la velocidad de absorción *in vivo* depende de la velocidad de disolución, se concluyó que con estas especificaciones, la bioequivalencia con respecto a ambas velocidades de absorción y cantidad de absorción están aseguradas. Como estas especificaciones son comparables con las especificaciones de la USP 27 “no menos del 75% disuelto después de 1 hora”, se concluye que las especificaciones de la USP 27 son adecuadas para predecir la bioequivalencia de las tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina.<sup>5</sup>

## B. Justificación

La Carbamazepina es un medicamento antiepiléptico ampliamente utilizado en Guatemala. Debido a su estrecho intervalo de concentración sanguínea terapéutica, es necesario evitar grandes fluctuaciones en los niveles sanguíneos de este medicamento. Recientemente, un número de casos se reportan acerca de la pérdida del control de las convulsiones y la aparición de efectos adversos cuando una Carbamazepina de liberación inmediata es intercambiada por otra.<sup>5</sup>

Varios estudios sobre velocidad de disolución de la Carbamazepina de tabletas de liberación inmediata, reportan diferencias significativas en la velocidad

de disolución, dichos cambios también se reflejaron en cambios en sus variables farmacocinéticas, principalmente en su velocidad de absorción. Davidson<sup>2</sup>, reportó los resultados de un estudio mundial de la calidad farmacéutica de las tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata; en este estudio se observaron diferencias en las velocidades de disolución, aún dentro de la misma marca.

Una de las causas de estas variaciones en las velocidades de disolución de la Carbamazepina, es su alta sensibilidad a la humedad que junto a sus propiedades químicas son la causa de un rearrreglo en el polimorfismo de la tableta, que ocasiona un cambio en la velocidad de disolución *in vitro* e *in vivo*.

Todos estos factores aumentan la pregunta, de si la aparición de los efectos adversos y problemas de la biodisponibilidad, son un resultado de las diferencias en las velocidades de absorción, y, si es así, son un resultado en las diferencias en la velocidad de disolución *in vivo*.

Dada la importancia de la disolución de la Carbamazepina, fue necesario efectuar una evaluación completa sobre este parámetro en productos comerciales, tanto para establecer su perfil de seguridad y eficacia, como para determinar su conveniencia (por tratarse de medicamentos genéricos). Dicha evaluación se efectuó mediante la evaluación y comparación de los perfiles de disolución de tres marcas comerciales de tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata (referencia y dos genéricos) con respecto a las normas USP 27 y con respecto a ellos mismos (basados en correlaciones y estudios realizados anteriormente).

### **C. Planteamiento del problema**

La absorción de un fármaco, desde una forma de dosificación sólida, después de su administración oral, depende de la liberación del principio activo de la presentación medicinal, la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.

En términos biofarmacéuticos la Carbamazepina se clasifica en la clase BCS II, por lo tanto el principal problema de disponibilidad del medicamento está relacionado con su solubilidad. Agregado a esto, se reportan que cambios en la

disolución del fármaco están asociados a la aparición de efectos adversos y cambios en sus parámetros farmacocinéticos.

Debido a estas premisas, es importante establecer la cinética de disolución de los productos farmacéuticos de Carbamazepina utilizados en el mercado guatemalteco, y la forma mas adecuada de obtener estos resultados es por medio de la evaluación de los perfiles de disolución de los mismos.

#### **D. Alcances y limitantes del problema**

**1. Alcances del problema.** En este estudio se evaluaron los perfiles de disolución de tres marcas comerciales (referencia y dos genéricos) de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina, comercializadas en Guatemala. Con dichos perfiles se evaluó el cumplimiento de disolución de dichas tabletas en base a las normas establecidas en la USP 27, y se efectuaron comparaciones de dichos perfiles de disolución de las dos marcas genéricas con respecto al de referencia, para establecer su equivalencia y encontrar correlación con sus parámetros farmacocinético *in vivo* (basados en estudios de correlación previos).

#### **2. Limitantes del problema:**

- Las conclusiones se basaron en estudios previos realizados con los perfiles de disolución del producto de referencia.
- Ya que existen grandes cambios entre muchas variables en los análisis (equipo, analista, metodología, etc), existen diferencias con los resultados obtenidos en estudios previos.
- El desempeño *in vitro* es un índice del desempeño *in vivo*, pero no garantiza un cien por ciento su correlación.
- Solamente pudo evaluarse un lote de producción de las tres marcas comerciales de Carbamazepina.

- Existieron muchas limitantes en la metodología de comparación de perfiles de disolución por medio del modelo independiente propuesto por la Food and Drug Administration (FDA).

### III. MARCO TEÓRICO

Los análisis de disolución fueron mencionados por primera vez en la Farmacopea de los Estados USP (United States Pharmacopeia) XVII, y los análisis individuales fueron inicialmente cubiertos en detalle en la USP XVIII, esto para asegurarse de cierto modo una relación proporcional entre la formulación y la disponibilidad de los medicamentos.<sup>3</sup>

Hasta años recientes, la prueba de disolución de un solo punto había sido utilizada para la evaluación de una formulación. En algunos casos, la prueba de disolución de un solo punto puede ser adecuada para estas evaluaciones, sin embargo en años recientes la FDA a puesto mayor énfasis en la comparación de perfiles de disolución en el área de excenciones para la aprobación de nuevos productos (orientada a la biodisponibilidad de los mismos), y en la evaluación de cambios post-aprobación.<sup>3</sup>

#### A. Disolución

**1. Definición.** Disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución, o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve.<sup>10</sup> Farmacológicamente la disolución constituye la segunda etapa por la cual pasa un medicamento para ingresar al sistema circulatorio, durante la cual una droga forma una dispersión molecular acuosa dentro del organismo.

En farmacia definimos velocidad de la disolución, como la cantidad de fármaco que se disuelve por una unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interface líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente.<sup>10</sup>

#### **2. Factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólidas.**

- Características físicas de las formas farmacéuticas sólidas.
- Capacidad de humectación de la forma farmacéutica.

- Capacidad de penetración en el medio de disolución.
- Proceso de hinchazón.
- Desintegración.
- Disgregación.
- Propiedades físico-químicas del fármaco.<sup>10</sup>

**3. Sistema de clasificación biofarmacéutica.** El sistema de clasificación biofarmacéutica BCS (por sus siglas en inglés) es una herramienta científica para clasificar sustancias medicinales, basado en su solubilidad y permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución de un medicamento, las BCS toman en cuenta los tres factores mayoritarios que gobiernan la velocidad y alcance de la absorción de la droga desde la forma de dosificación oral de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Acorde con las BCS, los medicamentos se clasifican como sigue<sup>3</sup>:

Clase 1 : Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad

Clase 2 : Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad

Clase 3: Alta Solubilidad - Baja Permeabilidad

Clase 4: Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

Solubilidad: El tipo de solubilidad, está basado en la dosis con mayor potencia de un producto de liberación inmediata que está sujeta a las excepciones. Un principio activo es considerado altamente soluble cuando la dosis con mayor potencia es soluble en 250 ml o menos, de un medio acuoso bajo el rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250 ml se deriva de los protocolos de estudios típicos de bioequivalencia que prescriben la administración de un medicamento a hombres voluntarios con un vaso de agua (cerca de 8 onzas).<sup>3</sup>

Permeabilidad : La permeabilidad indirectamente está basada en el grado de absorción (fracción de la dosis absorbida, no bioequivalencia sistémica) de un medicamento en humanos y directamente en la velocidad de transferencia de masa a través de una membrana intestinal humana. Alternativamente, se utilizan

sistemas no humanos, capaces de predecir el grado de absorción de una droga en humanos (ej. Métodos de cultivos de células epiteliales *in vitro*). En la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el tracto gastrointestinal, un medicamento se considera altamente permeable cuando se ha determinado que el grado de absorción en humanos es del 90% o más de una dosis administrada basada en una determinación de balance de masas o en una dosis intravenosa de referencia.<sup>3</sup>

**Disolución:** Un medicamento de liberación inmediata es considerado de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del principio activo se disuelve dentro de los primeros 30 minutos, utilizando el Aparato I USP a 100 revoluciones/minuto (o Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 ml en cada uno de los siguientes medios: (1) HCl 0.1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) buffer 4.5; y (3) buffer pH 6.8 de Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.<sup>3</sup>

**4. Test de disolución.** El test *in vitro* más utilizado para determinar la velocidad de liberación de productos farmacéuticos es el test de disolución *in vitro*. Este es utilizado tanto en la industria farmacéutica como por las agencias reguladoras para asegurar la calidad de los productos medicinales.

El test de disolución es una prueba físico-química que evalúa la cantidad de droga disuelta en un medio específico, bajo condiciones estandarizadas durante un período de tiempo determinado.

Dichas pruebas de disolución son de importancia para :

- Ser un indicador del desempeño "*in vivo*".
- Una prueba de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.
- Las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación. Ayuda en la selección de la formulación más deseable para desarrollo.

- Probar la estabilidad del producto.
- Facilitar la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post-aprobación del producto.
- Permitir a las entidades regulatorias a tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y procesos de fabricación.
- Requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.<sup>10</sup>

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

- 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 han probado son biodisponibles y clínicamente efectivos.<sup>10</sup>

**5. Especificaciones para las pruebas de disolución.** Las especificaciones de la disolución *in vitro* se establecen para asegurar la consistencia lote a lote y señalar los problemas potenciales con la biodisponibilidad *in vivo*. Para un producto, las especificaciones de disolución deben estar basadas en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollo del medicamento y el desempeño *in vivo* de los test apropiados hacia esos lotes. En el caso de los productos genéricos, las especificaciones de la disolución son generalmente las mismas que las drogas de referencia.<sup>3</sup>

Existen tres categorías en las especificaciones de los test de disolución para medicamentos de liberación inmediata:

- Especificaciones de un solo punto  
Como un test de rutina para el control de la calidad (Para medicamentos altamente solubles y de rápida disolución).

- Especificaciones de dos puntos  
Como test de rutina para el control de calidad de cierto tipo de productos (ej. disolución lenta o medicamentos poco solubles en agua como la Carbamazepina).<sup>10</sup>
- Comparación de los perfiles de disolución
  - Para productos aceptados bajo cambios SUPAC (Cambios en la escala del tamaño de lotes de un mismo producto farmacéutico).
  - Para hacer excepciones de bioequivalencia de productos con menor potencia de dosificación.
  - Para hacer otras excepciones y relaciones de los requerimientos de bioequivalencia (*in vivo* *in vitro*)
  - Establecer las condiciones óptimas de disolución *in vitro*, de un producto.<sup>2</sup>

Las variables más importantes a considerar para establecer las condiciones de disolución son <sup>10</sup>:

- Selección del aparato de disolución.
- Selección del volumen y medio de disolución.
- Selección de la velocidad de agitación.
- Temperatura (37°C).
- Duración de la prueba.
- Perfiles de disolución.
- Especificaciones y límites de aceptación.
- Selección y validación del método analítico.

a. Equipos. Los métodos más utilizados en los test de disolución son (1) el método de canasta (Aparato 1) y (2) el método de paletas (Aparato 2). Los métodos de canasta y paletas son simples, robustos, bien estandarizados, y utilizados en todo el mundo. Estos métodos son suficientemente flexibles para permitir análisis de disolución para una variedad de medicamentos. Por estas razones, los métodos de disolución descritos en la U.S. Farmacopea (USP), Aparato 1 y Aparato 2, pueden ser utilizados a menos que se muestren

insatisfactorios. Los procedimientos de disolución *in vitro*, como los cilindros oscilantes (Aparato 3) y las celdas de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP, pueden ser utilizados, si es necesario. Debido a la diversidad de variables biológicas y de formulación, y la naturaleza evolutiva del conocimiento en esta área, tal vez sea necesario realizar diversas modificaciones para obtener adecuadas correlaciones *in vivo* con datos de liberación *in vitro*.<sup>3</sup>

b. Medio de disolución. Los análisis de disolución deben llevarse a cabo bajo condiciones fisiológicas, mientras sea posible. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en 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 físico-químicas del producto medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.<sup>16</sup>

El volumen del medio de disolución es generalmente 500, 900 o 1000 mL. Estas condiciones son deseables pero no obligatorias. Un medio acuoso con un rango de pH entre 1.2-6.8 (potencia iónica de los buffers igual que los de la USP) deben utilizarse. Para simular el fluido intestinal (SIF), un medio de disolución de un pH 6.8 podría ser empleado. Un pH más elevado debe ser justificado según caso por caso y, en general, no debe exceder un pH de 8.0. Para simular el fluido gástrico (SGF), un medio de disolución de un pH 1.2 puede ser utilizado sin enzimas. La necesidad de enzimas en SGF y SIF deben ser evaluados en base a caso por caso y deben ser justificados. Experiencias recientes con productos con cápsulas de gelatina, indican la posible necesidad de utilizar enzimas (pepsina en SGF y pancreatina en SIF) para disolver las películas, si se forman, para permitir la disolución de la droga. El uso de agua como medio de disolución también es no recomendable, porque condiciones del análisis como el pH y la tensión superficial pueden variar dependiendo de la fuente de agua y pueden cambiar durante la disolución por sí misma, debido a la droga en el producto, el uso de un surfactante como lauril sulfato de sodio es recomendado. La necesidad de su uso y la

cantidad del surfactante deben justificarse. El uso de un medio hidroalcohólico es inapropiado.<sup>1</sup>

Todos los análisis de disolución para formas de liberación inmediata deben realizarse a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Los métodos de canasta y paletas pueden ser usados para ejecutar los test de disolución bajo condiciones en varios medios (ej. la disolución inicial puede llevarse a cabo a pH 1.2, y , después de un intervalo de tiempo adecuado, una pequeña cantidad de buffer puede agregarse para aumentar el pH a 6.8). Alternativamente, si se desea la adición de enzimas, pueden agregarse después de estudios iniciales (sin enzimas). El uso del aparato 3 permite hacer cambios de medios fácilmente. El aparato 4 también puede adaptarse para cambios en el medio de disolución durante la corrida del análisis.<sup>3</sup>

Ciertos productos y formulaciones pueden ser sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y puede necesitarse desaereación. En general, las formas de dosificación en cápsula, tienden a flotar durante el análisis de disolución con el método de paletas. En algunos casos, se recomienda que unas pocas vueltas con una hélice de alambre (USP) alrededor de la cápsula pueden ser utilizadas.<sup>3</sup>

La adecuación del aparato de análisis puede llevarse a cabo con estándar de desempeño (ej. calibradores) al menos dos veces al año y después de cualquier cambio significativo o movimiento en el equipo. Sin embargo, un cambio de canastas por paletas o viceversa puede necesitar recalibración. El equipo y metodología de disolución debe incluir las instrucciones de operación relacionadas con el producto como la desaereación del medio de disolución y el uso de una hélice de alambre para cápsulas. La validación para procesos automatizados comparado con los procedimientos manuales deben ser bien documentados.

c. Agitación. En general, deben mantenerse condiciones suaves de agitación durante el análisis de disolución para permitir la diseminación máxima del polvo y detectar productos con pobre desempeño *in vivo*. Utilizando el método de canasta, la agitación común (o la velocidad de agitación) es 50-100 rpm; con el método de paletas, esta es 50-75 rpm.<sup>16</sup>

d. 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.<sup>10</sup>

## B. Perfiles de disolución

Hasta hace poco tiempo, el test de disolución de un solo punto había sido utilizado para evaluar cambios postaprobaciones, como (1) aumento del tamaño, (2) cambios en el sitio de fabricación, (3) cambios en los componentes o en la composición, y (4) cambios en el proceso y/o equipos. Un cambio del producto también aplica a disminuir la dosis de un producto previamente aprobado. En la presencia de cambios menores, la disolución de un solo punto pueden ser adecuado para asegurar que no existe cambios en la calidad y características del producto. Para mayores cambios, la comparación de perfiles de disolución bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del cambio son recomendados. Los perfiles de disolución son considerados iguales en virtud de la totalidad de los perfiles y la similaridad de cada punto muestral en el tiempo de disolución. La comparación de los perfiles de disolución puede llevarse a cabo utilizando un modelo independiente o modelos dependientes.<sup>16</sup>

### 1. Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud.

Un modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia (f1) calcula el porcentaje (%) de diferencia entre dos curvas:

$$f1 = \left\{ \left[ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[ \sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} * 100$$

donde n es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t, y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t.<sup>11</sup>

$$f2 = 50 * \{ \log[1 + 1/n \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2]^{0.5} * 100 \}$$

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

- I. Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno) de los productos analizado y de referencia.
- II. Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) utilizando las ecuaciones.
- III. Para que las curvas se consideren similares los valores de f1 deben estar cercanos a 0 y los valores de f2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f1 abajo de 15 (0-15) y valores de f2 mayores a 50 (50-100) aseguran similitud o equivalencia de las dos curvas y, así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia.<sup>3</sup>

Este método de modelo independiente es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cuatro tiempos de disolución . Como sugerencia más allá de los acercamientos generales, también deben se consideradas las siguientes recomendaciones:

- Las medidas de los lotes analizado y el de referencia se deben tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como referencia debe ser de recientemente fabricación.
- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.

- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej, 15 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben de ser mayores del 10%.<sup>3</sup>

**2. Modelo independiente de la región de confianza multivariada.** En casos donde las variaciones dentro del mismo lote son mas del 15% CV, el procedimiento de modelo independiente es más adecuado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

- Determinar los límites de similitud en términos de estadísticas de dispersión multivariados (MSD) basados en las diferencias entre la disolución interlotes analizados y las de referencia.
- Estimar las MSD entre las medias de disolución de el lote analizado y el de referencia.
- Estimar el intervalo de confianza real del 90% de las MSD del lote analizado y el de referencia.
- Comparar los límites superiores del intervalo de confianza con los límites de similitud del lote analizado se considera similar al de referencia si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud.<sup>3</sup>

**3. Modelos matemáticos de la cinética de liberación de la disolución.** Varios modelos matemáticos se han descrito en la literatura para adecuar los perfiles de disolución. Estos modelos se aplican principalmente para comparar perfiles de disolución.

La serie de datos obtenidos por medio de los perfiles de disolución se utilizan para encontrar el mejor modelo de liberación del medicamento. La FDA recomienda modelos con no mas de tres parámetros, como el lineal, cuadrático, logística, probabilístico y el modelo Weibull. Otros sugieren ajustar los datos a los siguientes modelos de cinética de disolución : orden cero, primer orden, Hixson-Crowell, Higuchi, y la ecuación de Weibull's.<sup>4</sup>

**4. Modelo dependiente de aproximaciones.** Para permitir la aplicación de los modelos matemáticos de disolución en la comparación de perfiles, se sugieren los siguientes pasos.

- Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de los lotes a analizar y el de referencia. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros (como el lineal, cuadrático, logístico, probit, Weibull's).
- Utilizando los datos generados de los perfiles de cada unidad, ajuste los datos al modelo mas apropiado.
- La región de similitud se establece según la variación de los parámetros del modelo calculado del test analizado con el de referencia.
- Calcular las MSD en los parámetros entre el parámetro de los lotes analizados y el de referencia.
- Estimar el intervalo del 90% de confianza de la región de diferencia real entre los dos lotes.
- Comparar los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza está entre los límites de la región de similitud, el test analizado es considerado a tener similar perfil de disolución con el lote de referencia.

### C. Carbamazepina

**1. Farmacología.** La Carbamazepina es un anticonvulsivante y analgésico específico para la neuralgia trigeminal, disponible en tabletas de administración oral de 200 mg. Su nombre químico es H-dibenz[b,f]azepina-5-carboximida.

a. **Mecanismo de Acción.** El mecanismo de acción de la Carbamazepina, sólo está dilucidado en parte. La Carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación de los impulsos excitadores. Es posible que su principal forma de acción sea la suspensión de la descarga repetitiva de los potenciales de acción

que dependen del sodio en las neuronas despolarizadas, mediante el bloqueo de los canales de sodio que dependen del uso (frecuente de descarga) y del voltaje (intensidad de la despolarización).<sup>11</sup>

Si bien, la menor liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales podrían explicar en gran parte los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre los ciclos metabólicos de la dopamina y la noradrenalina podría ser el responsable de las propiedades antimaniacas de la Carbamazepina.<sup>11</sup>

b. Farmacocinética. La Carbamazepina se absorbe casi por completo, aunque con relativa lentitud. Tras dosis orales únicas, los comprimidos tradicionales y los masticables producen las máximas concentraciones plasmáticas de la sustancia inalterada, de doce y seis horas, respectivamente. No hay diferencias clínicamente importantes entre las formas de dosificación orales en lo que respecta a la cantidad de principio activo absorbido. Tras una dosis oral única de 400 mg de Carbamazepina (en comprimidos) la concentración máxima media de la Carbamazepina en el plasma es de aproximadamente 4.5µg/ml.<sup>11</sup>

Cuando los comprimidos CR (liberación controlada) se administran de manera única y repetida, producen concentraciones máximas del principio activo un 25% inferiores que los comprimidos tradicionales; los picos se alcanzan en 24 horas. Los comprimidos CR dan lugar a una reducción estadísticamente significativa del índice de fluctuación, pero no a una C<sub>min</sub> significativamente reducida en el equilibrio dinámico.<sup>11</sup>

La Carbamazepina es mayormente metabolizada en el hígado y uno de sus principales metabolitos es la Carbamazepina-10,11epóxido que es también activo. La Carbamazepina casi siempre se excretada entera en la orina, o algunas veces en la forma de sus metabolitos; parte también se excreta por las heces.<sup>11</sup>

La Carbamazepina se distribuye ampliamente a través del cuerpo unida principalmente (cerca del 75%) a las proteínas plasmáticas. Tiene la propiedad de inducir su propio metabolismo, así que la vida media en el plasma luego de una

simple dosis administrada a sujetos no tratados anteriormente debe ser menor a administraciones repetidas. Una estimación del promedio de la vida media en plasma de Carbamazepina en dosis repetidas es cerca de 10 a 20 horas; ésta se observa que es considerablemente menor en niños que en adultos. El metabolismo de la Carbamazepina es rápidamente inducido por medicamentos inductores de las enzimas microsomales hepáticas (ej. citocromo P450).<sup>11</sup>

Deben monitorizarse las concentraciones plasmáticas como una ayuda en el control de las concentraciones y el rango terapéutico total de la Carbamazepina plasmática, usualmente estimado como inicialmente en 4 a 12.5µg por mL (16 a 50µmol po litro). Algunos sugieren que la medida de la concentración de Carbamazepina libre en plasma prueba ser más confiable, y la medida de su concentración en saliva u otros líquidos vitales (la cual contiene solo Carbamazepina libre) no lo es.

La Carbamazepina atraviesa la barrera placentaria y es excretada por la leche materna.<sup>11</sup>

**2. Química.** La Carbamazepina USP es un polvo blanco a blanco opaco, prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol y acetona. Su peso molecular es de 236.27 g. Es clasificada en la Clase II de la Clasificación Biofarmacéutica establecida por la USP.

Las Tabletas de Carbamazepina 200 mg deben cumplir con los Test de Disolución 2 ó 3.

a. Test de disolución USP 27 para Carbamazepina.

*Medio :* Solución de Lauril Sulfato de Sodio al 1% en agua;  
900 mL.

*Aparato 2:* 75 rpm.

*Tiempo:* 60 minutos

*Procedimiento:* Determinar la cantidad de Carbamazepina disuelta por medio de su absorbancia UV a la longitud de onda de máxima absorbancia cerca de 288 nm

de una porción filtrada del análisis; diluida con medio de disolución (si es necesario) comparándola con una solución standard, con una concentración conocida de Carbamazepina USP RS en el mismo medio. [Nota : el volumen de metanol utilizado para disolver la Carbamazepina en el estándar no debe exceder el 1% del volumen final total de la solución ].<sup>14</sup>

*Especificaciones para tabletas de Carbamazepina 200 mg de liberación que deben ser etiquetados con cumplimiento del test de disolución No. 2*

*Test 2 :* Si el producto cumple con este test, la etiqueta debe indicar que cumple con el test de disolución USP 2.

*Tiempos y tolerancia :* Entre el 45% y el 75% de la cantidad etiquetada de Carbamazepina se disuelve en los primeros 15 minutos; no menos del 75% (Q) de la cantidad etiquetada se disuelve en 60 minutos. Utilizar la tabla 1 de aceptación bajo liberación de la droga, con las siguientes excepciones : a 15 minutos a L<sub>2</sub> ninguna unidad es mayor al 5% fuera del rango; a L<sub>3</sub>, ninguna unidad es mayor a 10% fuera del rango; y no mas de 2 de 24 unidades son mayores al 5% fuera del rango. A 60 minutos a L<sub>2</sub> ninguna unidad es menor a Q-5% a L<sub>3</sub> ninguna unidad es menor a Q-10%; y no mas de 2 unidades de 24 son menores a Q-5%.<sup>14</sup>

*Especificaciones para tabletas de Carbamazepina 200 mg de liberación que deben ser etiquetados con cumplimiento del test de disolución No. 3*

*Test 3 :* Si el producto cumple con este test, la etiqueta debe indicar que cumple con el test de disolución USP 3.

*Tiempos y tolerancia :* Entre el 60% y el 85% de la cantidad etiquetada de Carbamazepina se disuelve en los primeros 15 minutos; no menos del 75% (Q) de la cantidad etiquetada se disuelve en 60 minutos. Utilizar la tabla 1 de aceptación bajo liberación de la droga, con las siguientes excepciones : a 15 minutos a L<sub>2</sub> ninguna unidad es mayor al 5% fuera del rango; a L<sub>3</sub>, ninguna unidad es mayor a 10% fuera del rango; y no mas de 2 de 24 unidades son mayores al 5% fuera del

rango. A 60 minutos a L<sub>2</sub> ninguna unidad es menor a Q-5% a L<sub>3</sub> ninguna unidad es menor a Q-10%; y no mas de 2 unidades de 24 son menores a Q-5%.<sup>14</sup>

b. Estabilidad de Carbamazepina. Estudios de la FDA demuestran que las tabletas de Carbamazepina pueden perder cerca de un tercio de su efectividad si se almacena en condiciones húmedas. Esta pérdida de efectividad se debe a la aparición de la forma trihidratada de la Carbamazepina, la cual conlleva un endurecimiento de la tableta, que ocasiona una pobre disolución y absorción. La forma dihidrato también se observó después de almacenarse bajo condiciones ambientales. Algunos sugieren almacenarse con silica gel para evitar el deterioro físico de las tabletas de Carbamazepina.<sup>11</sup>

## IV. MARCO METODOLÓGICO

### A. Objetivos.

#### 1. Objetivos generales.

- a. Comparar los perfiles de disolución de las dos marcas genéricas contra la de referencia, a través de un modelo independiente, para establecer si existe equivalencia farmacéutica o no entre las mismas.
- b. Evaluar la calidad de los tres preparados farmacéuticos según sus características de disolución y su cumplimiento con las normas USP 27.
- c. Establecer una posible descripción del desempeño *in vivo* de los tres preparados farmacéuticos, basados en los perfiles de disolución y su comparación con estudios previos de correlaciones *in vitro* *in vivo* de Carbamazepina.

#### 2. Objetivos específicos.

- a. Determinar los perfiles de disolución, en términos de porcentaje disuelto, de tres marcas comerciales de tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata.
- b. Determinar si los preparados farmacéuticos cumplen con el *test 2* o el *test 3* de disolución de tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata establecidos por la USP 27.
- c. Determinar los factores de diferencia *f1* y de similitud *f2* en la comparación de los perfiles de disolución de los productos genéricos contra el producto de referencia de Carbamazepina.

- d. Obtener el mejor modelo de cinética de liberación de Carbamazepina en los tres preparados comerciales.
- e. Encontrar si los porcentajes de disolución de Carbamazepina en función del tiempo cumplen con las especificaciones descritas para productos biodisponibles en estudios de correlación *in vitro/in vivo* realizados anteriormente.

## B. Hipótesis

- **Hipótesis.** No existe diferencia significativa entre los perfiles de disolución de las dos marcas genéricas de tabletas de Carbamazepina de liberación inmediata con respecto al perfil de disolución de la marca comercial de referencia.

## C. Variables

### 1. Variables independientes.

- La concentración de Carbamazepina en los tres productos comerciales.
- Los tiempos de muestreo durante la determinación de los perfiles de disolución de los tres productos de Carbamazepina.

### 2. Variables dependientes.

- Porcentaje disuelto de Carbamazepina en los tiempos determinados de las tres preparaciones farmacéuticas.
- Magnitud de los factores de similitud  $f_1$  y diferencia  $f_2$  de la comparación de los perfiles de disolución de los diferentes productos.

## D. Población y muestra

**1. Población.** Tres marcas comerciales (referencia y dos genéricos : Referencia, Producto A y Producto B, respectivamente) de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina, comercializadas en Guatemala.

**2. Muestra.** Para obtener los resultados físico-químicos y perfiles de disolución se evaluaron 37 tabletas, de un mismo lote de fabricación, de producción reciente, de las tres marcas comerciales de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina.

## E. Procedimiento

### 1. Ensayo de cuantificación de Carbamazepina.

- a. Preparación de la muestra. A una muestra de 20 tabletas, se determinó el peso promedio, se redujo a polvo fino y se peso una cantidad de polvo equivalente a una tableta. Se transfirió cuantitativamente a un balón volumétrico de 100 ml con ayuda de 25 ml de metanol, se inmergió en un baño de ultrasonido por 5 minutos, se llevó a volumen con metanol y mezcló. Se filtró a través de papel filtro whatman # 44, descartando los primeros 15 ml del filtrado. Se diluyó 1 mL en 100 mL, llevó a volumen con metanol y se mezcló (20 $\mu$ g/ml).
- b. Preparación del patrón. Se pesaron exactamente 200 mg de Carbamazepina USP y se procedió como en la preparación de la muestra (concentración final 20 $\mu$ g/ml).
- c. Procedimiento. Se midieron las absorbancia de la muestra y el patrón a una longitud de onda de 288 nm. Se utilizó metanol como blanco para ajustar el cero del aparato.

Se calculó la cantidad de Carbamazepina en mg/tab por la fórmula :

$$\text{mg/tab} = \frac{\text{Am} * \text{peso patrón} * \text{peso promedio/tab}}{\text{Ap} * \text{peso muestra}}$$

Donde :

Am = Absorbancia de la muestra

Ab = Absorbancia del patrón

## 2. Perfil de disolución de Carbamazepina.

### a. Condiciones de disolución.

*Medio* : Solución de Lauril Sulfato de Sodio al 1% en agua;  
900 mL.

*Aparato 2*: 75 rpm.

*Tiempo*: Tiempo completo de 90 minutos.

*Valoración* : Se determinó la cantidad de Carbamazepina disuelta por medio de su absorbancia UV a la longitud de onda de máxima absorbancia cerca de 288 nm de una porción filtrada del análisis; diluida con medio de disolución (si es necesario) comparándola con una solución standard, con una concentración conocida de Carbamazepina USP RS en el mismo medio. [Nota : el volumen de metanol utilizado para disolver la Carbamazepina en el standard no excedió el 1% del volumen final total de la solución ].<sup>14</sup>

b. Determinación de los perfiles de disolución. Se determinaron los perfiles de disolución de doce tabletas para cada producto comercial, de la siguiente manera :

- Se colocó el volumen preestablecido de medio de disolución dentro de cada uno de los 6 vasos del disolutor, y llevar a 37°C.
- Pesaron individualmente 6 tabletas y se colocaron dentro de cada uno de los vasos.
- Se inició el ciclo de disolución con las condiciones establecidas.
- Luego de 15 minutos parar la agitación y se tomó una alícuota de 20 mL de cada uno de los vasos.
- Se filtró cada una de las 6 alícuotas a través de un filtro con poro de 45 µm.
- Se repuso 20 mL en cada uno de los vasos, con medio de disolución a 37°C, y se inició la secuencia de disolución nuevamente.
- Se colocó una alícuota de 2 mL de cada una de las 6 muestras filtradas en un balón aforado de 50 mL, y se llevó a volumen con medio de disolución.
- Se repitieron los últimos 4 pasos a los 30, 45, 60, 75 y 90 minutos.
- Se prosiguió con la valoración de las diluciones de las 36 muestras, según lo indica la metodología de la USP 27, leyendo sus absorbancias a 288 nm y comparándolas con un patrón de concentración conocida de Carbamazepina.
- Se efectuó por completo este procedimiento para cumplir con las doce unidades analizadas.

## F. Diseño de investigación

1. Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud para la comparación de perfiles de disolución. El modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f1) calcula el porcentaje (%) de diferencia entre dos curvas, y el (f2) el de similitud :

$$f1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} * 100$$

donde  $n$  es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo  $t$ , y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo  $t$ .<sup>11</sup>

$$f2 = 50 * \{ \log[1 + 1/n \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2]^{0.5} * 100 \}$$

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

- Se determinaron los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno) de los productos analizado y de referencia.
- Se utilizaron los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, se calculó el factor de diferencia ( $f1$ ) y el factor de similitud ( $f2$ ) utilizando las respectivas ecuaciones.
- Para que las curvas se consideren similares los valores de  $f1$  deben estar cercanos a 0 y los valores de  $f2$  deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de  $f1$  abajo de 15 (0-15) y valores de  $f2$  mayores a 50 (50-100) aseguran similitud o equivalencia de las dos curvas y, así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia.<sup>16</sup>

Este método de modelo independiente del producto analizado y el de referencia es el mas adecuado para la comparación de dos curvas, cuando hay disponibles tres o cuatro puntos en los tiempos de muestreo de disolución. También se consideraron las siguientes recomendaciones<sup>3</sup>:

- Las medidas de los lotes analizado y el de referencia fueron tomadas bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles fueron los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como de referencia fueron de reciente fabricación.

- Solamente se consideró una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Para permitir los datos promedios, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej, 15 minutos) no fueron mas del 20% y los otros puntos no fueron mas del 10%.<sup>3</sup>

## G. Análisis estadístico

### 1. Estadística descriptiva.

- a. Media: es la suma de todos los valores dividido entre el número de valores:

$$X = \frac{\sum X_a}{N}$$

- b. Varianza: se denota como  $s^2$ . La varianza de un conjunto de valores  $n$  observados que poseen una media  $x$  es la suma de las desviaciones cuadradas dividido entre  $n-1$ , y es una media de la dispersión de los datos:

$$s^2 = \frac{\sum (x_1 - X)^2}{n-1}$$

- c. Desviación estándar ( $s$ ): se define como la raíz cuadrada positiva de la varianza.

$$s = \sqrt{s^2}$$

- d. Intervalo de confianza: Devuelve el intervalo entre el cual se encuentra un porcentaje de la población (el porcentaje depende de la  $t$  que se tome). El intervalo se determina multiplicando la varianza por un valor

estadístico  $t$  (para los grados de libertad de la muestra :  $n - 1$ ), y se divide dentro de la raíz cuadrada del número total de datos.

$$LC_{\%} = \frac{X \pm ts}{\sqrt{N}}$$

## 2. Medidas de exclusión.

- a. Prueba Q: En esta prueba el valor absoluto de la diferencia  $d$  (resultado  $x_d$  menos el vecino más próximo  $x_n$ ), entre la dispersión  $w$  de la serie completa para dar la cantidad  $Q_{exp}$ .

$$Q_{exp} = \frac{d}{w} = \frac{(x_d - x_n)}{(x_1 - x_n)}$$

## V. MARCO OPERATIVO

### A. Recabación y tratamiento de los datos.

1. Se determinaron las características físicas de las tabletas, de los tres diferentes productos, y se compararon con las requeridas por la USP 27 : Dureza, desintegración y friabilidad.
2. Se cuantificó la cantidad Carbamazepina en los tres productos analizados, a través de una metodología espectrofotométrica (Ver sección de ensayo de cuantificación)
3. Se determinaron los perfiles de disolución de los tres productos (12 unidades de cada uno), bajo condiciones USP 27 :

*Medio :* Solución de Lauril Sulfato de Sodio al 1% en agua;  
900 mL.

*Aparato 2:* 75 rpm.

*Tiempos:* 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos.

*Valoración:* Se determinó la cantidad de Carbamazepina disuelta por medio de su absorbancia UV a la longitud de onda de máxima absorbancia cerca de 288 nm de la porción filtrada bajo el análisis. La cantidad de Carbamazepina se determinó por medio de la siguiente fórmula :

$$\% = \frac{[(\text{Abs muestra}/\text{Abs patrón}) \times 17.9 \times 900] + \sum_{t=1}^{t-1} (\%_t \times 17.9 \times 20)}{17.9 \times 900}$$

donde :

Abs muestra es la absorbancia de la muestra a un tiempo determinado

Abs patrón es la absorbancia del patrón

$\%_t$  es el porcentaje disuelto de Carbamazepina al tiempo t.

4. Se utilizaron los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, se calcularon los factores de diferencia (f1) y de similitud (f2) utilizando las respectivas ecuaciones.

$$f1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} * 100$$

$$f2 = 50 * \{\log[1 + 1/n \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2]^{-0.5} * 100\}$$

donde n es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t, y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t. <sup>16</sup>

5. Para que las curvas se consideraran similares los valores de f1 debieron estar cercanos a 0 y los valores de f2 debieron estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f1 arriba de 15 (0-15) y valores de f2 mayores a 50 (50-100) aseguran similitud o equivalencia de las dos curvas y, así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia. <sup>16</sup>
6. Se determinaron por regresiones estadísticas el modelo matemático mas adecuado para la explicación de los tres perfiles de disolución de los tres diferentes productos.

## B. Recursos

### 1. Recursos humanos.

- Autor : Avser Iván Alarcón Estévez.
- Asesor : Licda. Perla de León.
- Coasesora : Ing. Ana Lili Batres de Ramos
- Colaboradores : Lic. César Guerra.  
Analista. Julia García.

## 2. Materiales.

### a. Equipo.

- Espectrofotometro Ultravioleta-Visible.
- Disolutor.
- Desintegrador.
- Ultrasonido.
- Balanza analítica.
- Friabilizador.
- Durómetro.
- Campana de extracción.
- Potenciómetro.
- Estufa eléctrica.
- Termómetro.

### b. Cristalería y material auxiliar.

- Balones aforados de 25, 50, 100, 250 y 1000 mL.
- Erlenmeyers de 25, 50 y 100 mL.
- Pipetas volumétricas de 2, 5, 10, 25, 50 y 100 mL.
- Beakers de 50, 100, 500 y 100 mL.
- Embudos de vidrio.
- Varillas de vidrio.
- Quitazato de 1000 mL.
- Cubetas plásticas de 5000 mL.
- Papel filtro marca Whatman con tamaño de poro de 0.45  $\mu\text{m}$ .

## c. Reactivos.

- Metanol grado reactivo.
- Etanol grado reactivo.
- Lauril Sulfato de Sodio dodecahidratado grado reactivo.
- Agua destilada.
- Patrón secundario de Carbamazepina.

**3. Aspectos económicos.**

- Reactivos .

Reactivo	Cantidad a utilizarse	Costo unitario Q.	Costo total Q.
Metanol	1.0 L	48.16/ 1L	48.16
Etanol	0.5 L	84.76/ 1L	42.38
Lauril Sulfato de Sodio Dodecahidratado	0.500 Kg	2,421.76/ 1 Kg	1,210.88
TOTAL			1,301.42

- Material auxiliar.

Producto	Cantidad a utilizarse	Costo unitario	Costo total
Papel Filtro Whatman poro 45µm	150 Unidades	222.40 / 100 Unidades	333.6

## VI. RESULTADOS

Tabla No. 1 : Propiedades físicas de las tabletas comerciales de Carbamazepina.

Característica	Producto de referencia	Producto A	Producto B
Descripción física	Tableta blanca, redonda, ranurada.	Tableta blanca, redonda, ranurada.	Tableta blanca, redonda, ranurada (4 divisiones).
Empaque primario	Blister Polimero (transparente)-Aluminio	Foil Aluminio-Aluminio	Blister Polimero (transparente)-Aluminio
Diámetro de la tableta	0.915 cm	1.2 cm	1.1 cm
Ancho de la tableta	0.375 cm	0.5 cm	0.39 cm
Peso promedio por tableta	0.280 g	0.560 g	0.360 g
Desviación estándar de peso promedio	0.002292 g (0.82%)	0.015939 g (2.84%)	0.001963 g (0.54%)
Dureza promedio	5.0 US Stokes	9.3 US Stokes	12.5 US Stokes
Tiempo de desintegración (8 unidades)	2 min 14 seg - 3 min 08 seg	15 seg - 16 seg	1 min 39 seg - 7 min 12 seg

Tabla No. 2 : Propiedades químicas de las tabletas comerciales de Carbamazepina.

Característica	Producto de referencia	Producto A	Producto B
Peso promedio por tableta	0.280 g	0.560 g	0.360 g
Peso muestra	0.2811 g	0.5600 g	0.3603 g
Peso patrón de Carbamazepina	200.2 mg	200.2 mg	200.2 mg
Absorbancia patrón	0.9840	0.9840	0.9840
Absorbancia muestra	0.9759	1.0200	1.0429
Carbamazepina/tableta	197.85 mg/tableta	207.52 mg/Tableta	212.01 mg/Tableta
% Carbamazepina/tableta	98.92%	103.76%	106.00%

Tabla No. 3 : Absorbancias de las muestras de disolución en los diferentes tiempos del perfil del producto de referencia.

Muestra	Tiempo/Absorbancia									
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.	Abs.	Abs.	Abs.
Patrón 1		0.8794	0.8803	0.8807	0.8750	0.8777	0.8759			
Patrón 2		0.8789	0.8796	0.8789	0.8586	0.8736	0.8749			
Patrón 3		0.8931	0.8935	0.8953	0.8965	0.8965	0.8990			
1	0	0.5576	0.6140	0.6356	0.7159	0.7460	0.7531			
2	0	0.5931	0.6377	0.6638	0.6769	0.6927	0.6848			
3	0	0.6328	0.6934	0.6512	0.7244	0.7096	0.6885			
4	0	0.5687	0.6157	0.6877	0.6557	0.6532	0.6562			
5	0	0.5848	0.6451	0.6730	0.7024	0.7308	0.7476			
6	0	0.5904	0.6436	0.6668	0.6816	0.6925	0.6933			
7	0	0.5439	0.5815	0.6156	0.6807	0.7826	0.7987			
8	0	0.5620	0.5945	0.6418	0.6655	0.6518	0.6633			
9	0	0.6109	0.6660	0.6860	0.7202	0.7008	0.6857			
10	0	0.5790	0.6527	0.6778	0.6922	0.6909	0.6911			
11	0	0.5696	0.6225	0.6559	0.6685	0.6705	0.6640			
12	0	0.6844	0.7653	0.7862	0.8074	0.7881	0.7740			
Promedio	0.0000	0.5898	0.6443	0.6701	0.6993	0.7091	0.7084			
Desviación estándar	0.0000	0.0383	0.0489	0.0423	0.0407	0.0450	0.0474			

Tabla No. 4 : Porcentaje disuelto de Carbamazepina con respecto al tiempo en el producto de referencia.

Muestra	Tiempo/Porcentaje de Carbamazepina disuelta													
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	0	63.41	71.16	75.13	86.38	91.38	94.25							
2	0	67.44	73.94	78.48	82.15	85.43	86.44							
3	0	71.96	80.37	77.29	87.79	87.68	87.23							
4	0	64.67	71.38	81.08	79.67	80.82	82.96							
5	0	65.48	73.65	78.23	83.08	87.99	91.44							
6	0	67.14	74.61	78.83	82.70	85.43	87.44							
7	0	61.89	67.48	72.89	83.69	95.75	99.44							
8	0	63.95	69.01	75.95	82.06	80.88	83.74							
9	0	69.51	77.26	81.28	88.85	87.05	86.98							
10	0	65.88	75.67	80.24	85.45	85.71	87.37							
11	0	64.81	72.21	77.64	82.54	83.15	84.00							
12	0	77.87	88.74	93.12	99.69	97.95	98.21							
Promedio	0.00	67.00	74.62	79.18	85.34	87.44	89.13							
Desviación estándar	0.00	4.38	5.66	5.02	5.23	5.33	5.52							

Tabla No. 5 : Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta con respecto al tiempo en el producto de referencia.

Muestra	Tiempo/Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta													
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	0	5.36	4.64	5.11	1.23	4.51	5.75	0	5.36	4.64	5.11	1.23	4.51	5.75
2	0	0.66	0.91	0.88	3.74	2.29	3.01	0	0.66	0.91	0.88	3.74	2.29	3.01
3	0	7.40	7.70	2.38	2.87	0.29	2.12	0	7.40	7.70	2.38	2.87	0.29	2.12
4	0	3.48	4.34	2.40	6.64	7.57	6.92	0	3.48	4.34	2.40	6.64	7.57	6.92
5	0	2.27	1.30	1.20	2.65	0.63	2.60	0	2.27	1.30	1.20	2.65	0.63	2.60
6	0	0.20	0.02	0.44	3.09	2.29	1.90	0	0.20	0.02	0.44	3.09	2.29	1.90
7	0	7.63	9.57	7.95	1.93	9.51	11.58	0	7.63	9.57	7.95	1.93	9.51	11.58
8	0	4.56	7.53	4.08	3.84	7.50	6.04	0	4.56	7.53	4.08	3.84	7.50	6.04
9	0	3.75	3.53	2.65	4.11	0.45	2.40	0	3.75	3.53	2.65	4.11	0.45	2.40
10	0	1.67	1.40	1.33	0.13	1.98	1.97	0	1.67	1.40	1.33	0.13	1.98	1.97
11	0	3.27	3.23	1.94	3.28	4.90	5.75	0	3.27	3.23	1.94	3.28	4.90	5.75
12	0	16.23	18.91	17.60	16.82	12.03	10.20	0	16.23	18.91	17.60	16.82	12.03	10.20
Promedio	0.00	4.71	5.26	4.00	4.20	4.49	5.02	0.00	4.71	5.26	4.00	4.20	4.49	5.02
Desviación estándar	0.00	4.32	5.23	4.77	4.29	3.88	3.30	0.00	4.32	5.23	4.77	4.29	3.88	3.30

Tabla No. 6 : Absorbancias de las muestras de disolución en los diferentes tiempos del perfil del producto A.

Muestra	Tiempo/Absorbancia											
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.					
	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.					
Patrón 1		0.8931	0.8935	0.8953	0.8965	0.8965	0.8990					
Patrón 2		0.8690	0.8696	0.8716	0.8682	0.8691	0.8715					
Patrón 3		0.8931	0.8935	0.8953	0.8965	0.8965	0.8990					
1	0	0.6081	0.6795	0.7405	0.7846	0.7842	0.7707					
2	0	0.6787	0.7230	0.7601	0.7816	0.8176	0.8307					
3	0	0.6276	0.6920	0.7606	0.7524	0.7862	0.8146					
4	0	0.6988	0.7449	0.7138	0.7668	0.7529	0.7593					
5	0	0.6126	0.6815	0.7436	0.7968	0.8260	0.8232					
6	0	0.6589	0.7239	0.7573	0.7689	0.7562	0.7630					
7	0	0.6422	0.6838	0.7083	0.7285	0.7378	0.7720					
8	0	0.5947	0.6746	0.7069	0.7728	0.7915	0.7833					
9	0	0.6928	0.7512	0.7749	0.7767	0.7843	0.7865					
10	0	0.6480	0.7124	0.7489	0.7913	0.7840	0.8958					
11	0	0.6261	0.7622	0.7809	0.8082	0.7940	0.7905					
12	0	0.6624	0.7293	0.7530	0.7818	0.7768	0.8097					
Promedio	0.0000	0.6459	0.7132	0.7457	0.7759	0.7826	0.7999					
Desviación estándar	0.0000	0.0336	0.0305	0.0246	0.0209	0.0252	0.0384					

Tabla No. 7 : Porcentaje disuelto de Carbamazepina con respecto al tiempo en producto A.

Muestra	Tiempo/Porcentaje de Carbamazepina disuelta													
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	0	68.09	77.56	85.91	92.56	94.46	94.66							
2	0	81.90	89.20	95.92	100.78	107.38	109.66							
3	0	75.74	85.32	95.76	97.01	103.27	107.35							
4	0	84.33	91.90	90.42	98.97	99.46	100.88							
5	0	73.93	84.01	93.63	102.29	108.11	108.50							
6	0	79.51	89.26	95.53	99.18	99.82	101.29							
7	0	73.91	80.28	84.65	89.10	91.95	97.53							
8	0	66.59	76.98	82.11	91.11	95.12	95.92							
9	0	79.73	88.16	92.60	95.13	97.90	99.91							
10	0	74.57	83.58	89.40	96.53	97.62	112.21							
11	0	72.05	89.25	93.14	98.63	98.97	100.34							
12	0	76.23	85.56	89.95	95.53	96.86	102.37							
Promedio	0.00	75.55	85.09	90.75	96.40	99.24	102.55							
Desviación estándar	0.00	5.27	4.83	4.57	3.95	4.91	5.64							

Tabla No. 8 : Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta con respecto al tiempo en producto A.

Muestra	Tiempo/Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta													
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	0	9.87	8.84	5.33	3.99	4.82	7.70							
2	0	8.41	4.84	5.69	4.54	8.20	6.93							
3	0	0.25	0.27	5.52	0.63	4.05	4.68							
4	0	11.62	8.01	0.37	2.66	0.22	1.63							
5	0	2.15	1.27	3.17	6.11	8.94	5.80							
6	0	5.25	4.90	5.26	2.88	0.58	1.23							
7	0	2.17	5.66	6.72	7.57	7.35	4.90							
8	0	11.86	9.53	9.52	5.49	4.16	6.47							
9	0	5.53	3.61	2.03	1.32	1.36	2.58							
10	0	1.29	1.77	1.49	0.13	1.64	9.41							
11	0	4.63	4.89	2.63	2.31	0.28	2.15							
12	0	0.90	0.55	0.88	0.91	2.40	0.17							
Promedio	0.00	5.33	4.51	4.05	3.21	3.67	4.47							
Desviación estándar	0.00	4.21	3.17	2.73	2.36	3.13	2.91							

Tabla No. 9 : Absorbancias de las muestras de disolución en los diferentes tiempos del perfil del producto B.

Muestra	Tiempo/Absorbancia									
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.			
	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.	Abs.		
Patrón 1		0.8931	0.8935	0.8953	0.8965	0.8965	0.8990			
Patrón 2		0.8590	0.8583	0.8387	0.8621	0.8647	0.8597			
Patrón 3		0.8931	0.8935	0.8953	0.8965	0.8965	0.8990			
1	0	0.8129	0.8312	0.8389	0.8112	0.8159	0.7711			
2	0	0.8468	0.8444	0.8318	0.8349	0.8144	0.8055			
3	0	0.7476	0.7839	0.7785	0.7827	0.7913	0.7820			
4	0	0.7651	0.7995	0.8146	0.8137	0.7824	0.7767			
5	0	0.7699	0.8027	0.8013	0.7974	0.8006	0.7824			
6	0	0.7103	0.7880	0.7886	0.7868	0.7866	0.7682			
7	0	0.8336	0.8545	0.8180	0.8547	0.8249	0.8163			
8	0	0.7548	0.8093	0.7970	0.8158	0.8055	0.7913			
9	0	0.8149	0.8589	0.8226	0.8378	0.8447	0.8148			
10	0	0.8068	0.7550	0.8390	0.8418	0.8369	0.8142			
11	0	0.7807	0.8653	0.8335	0.8640	0.8556	0.8344			
12	0	0.7538	0.8169	0.7864	0.8383	0.8273	0.7996			
Promedio	0.0000	0.7831	0.8175	0.8125	0.8233	0.8155	0.7964			
Desviación estándar	0.0000	0.0402	0.0341	0.0216	0.0261	0.0233	0.0210			

Tabla No. 10 : Porcentaje disuelto de Carbamazepina con respecto al tiempo en producto B.

Muestra	Tiempo/Porcentaje de Carbamazepina disuelta													
	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
1	0	91.02	95.05	97.79	96.66	99.19	95.98	0	91.02	95.05	97.79	96.66	99.19	95.98
2	0	99.92	101.50	102.23	104.66	104.39	105.57	0	99.92	101.50	102.23	104.66	104.39	105.57
3	0	88.21	94.12	95.54	97.97	100.99	102.06	0	88.21	94.12	95.54	97.97	100.99	102.06
4	0	85.63	91.38	94.88	96.68	95.20	96.27	0	85.63	91.38	94.88	96.68	95.20	96.27
5	0	90.84	96.39	98.33	99.87	102.29	102.33	0	90.84	96.39	98.33	99.87	102.29	102.33
6	0	83.81	94.51	96.64	98.39	100.39	100.37	0	83.81	94.51	96.64	98.39	100.39	100.37
7	0	97.05	101.71	101.91	105.68	104.14	105.81	0	97.05	101.71	101.91	105.68	104.14	105.81
8	0	87.87	96.24	99.08	100.79	101.42	102.38	0	87.87	96.24	99.08	100.79	101.42	102.38
9	0	94.87	102.18	102.42	103.70	106.36	105.62	0	94.87	102.18	102.42	103.70	106.36	105.62
10	0	93.93	90.05	104.08	103.92	105.23	105.29	0	93.93	90.05	104.08	103.92	105.23	105.29
11	0	90.89	102.84	103.65	106.69	107.65	107.95	0	90.89	102.84	103.65	106.69	107.65	107.95
12	0	87.76	97.13	97.83	103.39	103.99	103.45	0	87.76	97.13	97.83	103.39	103.99	103.45
Promedio	0.00	90.98	96.93	99.53	101.53	102.60	102.76	0.00	90.98	96.93	99.53	101.53	102.60	102.76
Desviación estándar	0.00	4.75	4.29	3.20	3.58	3.43	3.74	0.00	4.75	4.29	3.20	3.58	3.43	3.74

Tabla No. 11 : Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta con respecto al tiempo en producto B.

Tiempo/Porcentaje de variación de Carbamazepina disuelta									
Muestra	0 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.		
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
1	0	0.04	1.93	1.75	4.80	3.32	6.60		
2	0	9.82	4.72	2.71	3.08	1.74	2.74		
3	0	3.05	2.89	4.01	3.51	1.57	0.68		
4	0	5.88	5.72	4.68	4.78	7.21	6.32		
5	0	0.15	0.55	1.21	1.64	0.31	0.41		
6	0	7.88	2.49	2.90	3.09	2.16	2.32		
7	0	6.67	4.94	2.39	4.09	1.50	2.97		
8	0	3.42	0.70	0.45	0.73	1.15	0.37		
9	0	4.27	5.42	2.90	2.13	3.67	2.79		
10	0	3.24	7.09	4.57	2.35	2.56	2.47		
11	0	0.10	6.10	4.13	5.08	4.92	5.06		
12	0	3.55	0.21	1.71	1.83	1.35	0.67		
Promedio	0.00	4.01	3.56	2.78	3.09	2.62	2.78		
Desviación estándar	0.00	3.12	2.39	1.36	1.40	1.92	2.19		

Tabla No. 12 : Valores f1 y f2 para la comparación de los perfiles de disolución.

% Disuelto de Carbamazepina en función del tiempo			
Tiempo	Producto de referencia	Producto A	Producto B
15 minutos	67.00	75.55	90.98
30 minutos	74.62	85.09	96.93
45 minutos	79.18	90.75	99.53
60 minutos	85.34	96.40	101.53
75 minutos	87.44	99.24	102.60
90 minutos	89.13	102.55	102.76
Valor f1 (Frente al de referencia)		13.58	24.90
Valor f2 (Frente al de referencia)		48.33	35.04

Tabla No. 13 : Ecuación de cinética de disolución para los diferentes productos de Carbamazepina.

Tiempo	Producto de referencia		Producto A		Producto B	
	% Disuelto Real	% Disuelto Weibull	% Disuelto Real	% Disuelto Weibull	% Disuelto Real	% Disuelto Weibull
15 minutos	67.00	61.96	75.55	73.82	90.98	90.55
30 minutos	74.62	74.27	85.09	87.25	96.93	98.35
45 minutos	79.18	80.91	90.75	92.92	99.53	99.66
60 minutos	85.34	85.14	96.40	95.78	101.53	99.92
75 minutos	87.44	88.08	99.24	97.36	102.60	99.98
90 minutos	89.13	90.23	102.55	98.29	102.76	99.99
Ecuación Weibull	$\% = 100 \times [1 - e^{-(T^{0.49} / 3.9)}]$		$\% = 100 \times [1 - e^{-(T^{0.62} / 4)}]$		$\% = 100 \times [1 - e^{-(T^{0.8} / 3.7)}]$	

## VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La Carbamazepina es un anticonvulsivante y analgésico específico para la neuralgia trigeminal, que ha reportado diferencias entre su disolución (en tabletas de liberación inmediata) y sus parámetros farmacocinéticos, principalmente los relacionados a la fase de absorción. Estos cambios en disolución y absorción están asociados principalmente a efectos adversos y biodisponibilidad de la misma.

El objetivo fundamental de este trabajo fue evaluar los perfiles de disolución de tres marcas comerciales (referencia y dos genéricos A y B) de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina, comercializadas en Guatemala, con la finalidad de determinar su cumplimiento de disolución con base a las normas establecidas en la USP 27, comparar los perfiles de disolución de las dos marcas genéricas con respecto al de referencia, y, basados en estudios previos de correlaciones *in vitro/in vivo*, obtener una posible demostración del cumplimiento con las especificaciones farmacocinéticas necesarias para obtener resultados terapéuticos adecuados.

Inicialmente se evaluaron las propiedades físicas de estos tres productos. Fue necesario hacer énfasis a dos factores físicos importantes, su dureza, ya que al exponerse a condiciones húmedas estas tienden a transformarse en su forma trihidratada que conlleva al endurecimiento de la tableta, y la desintegración, que está relacionada directamente con su disolución. Se observó que los tres productos cumplen con los requisitos USP 27 de dureza, evidenciando su estabilidad en el empaque. La desintegración de los tres productos también cumplen con el tiempo de desintegración establecido por la USP 27 (0-15 minutos), aunque es necesario hacer ver que el tiempo máximo se obtuvo con las tabletas del producto B (7 min. 12 seg. de desintegración).

De los resultados de los perfiles de disolución se observa que el producto que presenta los menores porcentajes disueltos de Carbamazepina a los diferentes tiempos es el de referencia y el que presenta una disolución más rápida es el producto B. Los porcentajes de error promedio de estos resultados se encuentran entre 3.30-5.23% para el producto de referencia, 2.36-3.17% para el producto A y 1.36-3.12 para el producto B.

A pesar de que el producto B muestra el mayor tiempo de desintegración, presenta el menor tiempo de disolución, lo cual involucra a otros factores (tamaño de partícula, forma cristalina u otras técnicas de fabricación) como factores predisponentes de su disolución.

De acuerdo a las especificaciones de la USP 27 se obtuvo que el producto de referencia y el producto A cumplen con el test 3 de disolución de Carbamazepina 200 mg, que especifica que entre el 60% y el 85% de la cantidad etiquetada de Carbamazepina se disuelve en los primeros 15 minutos, y no menos del 75% (Q) de Carbamazepina se disuelve en los primeros 60 minutos, ambos porcentajes de disolución se observan en las tablas No. 4 y 7 de la sección de resultados. Sin embargo, el producto B no cumple con ninguno de los dos test de disolución de Carbamazepina 200 mg establecidos por la USP 27, ya que a los 15 minutos este presenta un porcentaje de Carbamazepina disuelto de 90.0%. Las posibles causas de este alto porcentaje de Carbamazepina disuelta en el producto B son su alto contenido de cuantificación (106.00%), así como las propiedades físicas de su formulación.

Al comparar los perfiles de disolución de los productos genéricos A y B con el de referencia, a través de los factores  $f_1$  de diferencia y  $f_2$  de similitud, se obtuvo para el producto A un factor de diferencia  $f_1$  de 13.58 y un factor de similitud  $f_2$  de 48.33. Según los criterios de comparación de perfiles de disolución establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) este valor de  $f_1$

demuestra que no existe diferencia significativa entre ambas curvas, sin embargo el valor  $f_2$  no comprueba que exista similitud. Basados en el criterio de que el factor  $f_2$  es el más significativo en la comparación de perfiles de disolución, concluimos que ambos perfiles (producto A y referencia) no son equivalentes. El producto B con un factor de diferencia  $f_1$  de 24.90 y un factor de similitud  $f_2$  de 35.04, no presenta equivalencia con la curva de disolución del producto de referencia. Esta diferencia de perfil del producto B se asocia principalmente a su rápida disolución. Se observa que los tiempos considerados para la comparación de estos perfiles incluían de los 15 a los 75 minutos, excluyendo los 90 minutos del análisis; ya que la FDA establece que solamente debe incluirse un punto más después de haberse cumplido un 85% de liberación de la droga, lo cual ocurre a los 60 minutos para el producto de referencia.

Así, basados en las propiedades fisicoquímicas y los resultados de las especificaciones de las disoluciones de los tres productos se puede decir que el producto A es químicamente equivalente al producto de referencia, no siéndolo así el producto B, ya que este no cumple con ninguno de los 2 test especificados para la disolución de la Carbamazepina.

Al evaluar el modelo de cinética de liberación de Carbamazepina en los tres preparados comerciales se obtuvo que los tres productos cumplen con un modelo Weibull :  $\% = 100 \times [1 - e^{-(T^a / b)}]$ , el cual es representativo para productos cuya liberación es dependiente de la cantidad de principio activo en la dosis. Ya que los tres productos cumplen con esta misma cinética de disolución, se demuestra que el modelo independiente es adecuado para la comparación de los tres perfiles. En la tabla No. 13 de resultados se pueden observar los valores de porcentajes disueltos reales del experimento, así como los valores de porcentajes disueltos predichos por cada una de las ecuaciones determinadas para cada producto. Así

mismo, se puede ver en la gráfica No. 7 que los perfiles predichos por sus respectivas ecuaciones si coinciden con los perfiles reales ya obtenidos.

Se compararon los valores de los perfiles de disolución con los resultados de correlación *in vitro/in vivo* obtenidos en otros estudios. Basados en los requerimientos de biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$  : 0.8-1.25 (mg h/l) y  $C_{max}$  : 0.75-1.35 (mg/l); en un intervalo de confianza del 90%), y una especificación para el test de disolución en SLS 1 % de : “después de 20 minutos, 34-99% disuelto”. (Lake, O. et al. 1998), y en la clasificación biofarmacéutica de la Carbamazepina BCS II, se demostró que los tres productos de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina de 200 mg son probablemente biodisponibles.

Finalmente se concluye que los productos A y el de referencia cumplen con los requerimientos USP 27, son químicamente equivalentes, y son probablemente biodisponibles (basados en correlaciones *in vitro/in vivo*), sin embargo ambos no poseen un perfil de disolución similar. El producto B a pesar de tener una rápida disolución y una probable biodisponibilidad (también basados en correlaciones *in vitro/in vivo*), éste no cumple con los test de disolución USP 27, ni se demostró similitud de su perfil de disolución frente al de referencia, por lo tanto ambos productos (producto B y referencia) no pueden considerarse equivalentes químicos. Esta disolución rápida de la Carbamazepina en este producto puede provocar la aparición de efectos adversos al consumir la misma.

## VIII. CONCLUSIONES

1. Se determinó que los tres productos comerciales de Carbamazepina cumplen con las especificaciones físico-químicas (dureza, desintegración y cuantificación), establecidas por la USP 271.
2. Se determinó que el producto que presenta una disolución más rápida en medio Lauril Sulfato de Sodio 1% en agua, es el producto B, mientras el que se disuelve de forma más lenta es el de referencia.
3. De acuerdo a las especificaciones de la USP 27 se obtuvo que el producto de referencia y el producto A cumplen con el *test* 3 de disolución de Carbamazepina 200 mg; sin embargo, el producto B no cumple con ninguno de los dos *test* de disolución de Carbamazepina 200 mg establecidos en la misma Farmacopea.
4. A partir del factor  $f_1$  de 13.58 se demuestra que no existe diferencia significativa entre la disolución del producto A y el de referencia, sin embargo el factor  $f_2$  de 48.33 no comprueba que exista similitud. Para el producto B con un factor de diferencia  $f_1$  de 24.90 y un factor de similitud  $f_2$  de 37.01, se demuestra que no existe equivalencia entre su perfil de disolución frente al de referencia.
5. Se demostró que los tres productos comerciales de Carbamazepina cumplen con una cinética de disolución Weibull, expresada por :

$$\% = 100 \times [1 - e^{-(T^a / b)}].$$

6. Basados en los requerimientos de biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$  : 0.8-1.25 (mg h/l) y  $C_{max}$  : 0.75-1.35 (mg/l); en un intervalo de confianza del 90%), y una especificación para el test de disolución en SLS 1 % de : “después de 20 minutos, 34-99% disuelto”. (Lake, O. et al. 1998), y en la clasificación biofarmacéutica de la Carbamazepina BCS II, se demuestra que los tres productos de tabletas de liberación inmediata de Carbamazepina de 200 mg son probablemente biodisponibles.
  
7. Puede considerarse que los productos A y el de referencia son equivalentes químicos, con perfiles similares y probablemente biodisponibles (basada en correlaciones *in vitro/in vivo*), por lo tanto son intercambiables. Mientras que el producto B por su rápida disolución no es un producto intercambiable.

## IX. RECOMENDACIONES

1. Para la preparación de las soluciones patrón se debe utilizar un patrón primario, que evitaría el % de error que conlleva utilizar patrones secundarios no certificados.
2. Evaluar los perfiles de disolución de los tres productos en el otro medio propuesto en la literatura HCl 0.1 M, para establecer otras diferencias de disolución entre los mismos.
3. Para cumplir con los requerimientos USP 27 de disolución, y evitar tener una disolución muy rápida del mismo, se debe considerar la evaluación de la formulación del producto B.
4. Es necesario efectuar periódicamente la evaluación de los perfiles de disolución de las tabletas, ya que como se demostró anteriormente su estabilidad está en función de su transformación a la forma trihidratada, con la cual pierden sus propiedades físico-químicas.
5. Deben desarrollarse estudios de correlación *in vitro/in vivo* de los parámetros de la ecuación Weibull encontrada para la disolución de Carbamazepina con su parámetros farmacocinéticas, ya que esta demostrado la relación que existe entre la cinética de disolución Weibull con la cinética de absorción en el cuerpo humano.
6. Para comprobar la correlación *in vitro/in vivo* descrita por Lake, O. et al. 1998, deben realizarse correlaciones punto a punto de los perfiles de disolución de estos productos con los niveles séricos de Carbamazepina a diferentes tiempos.

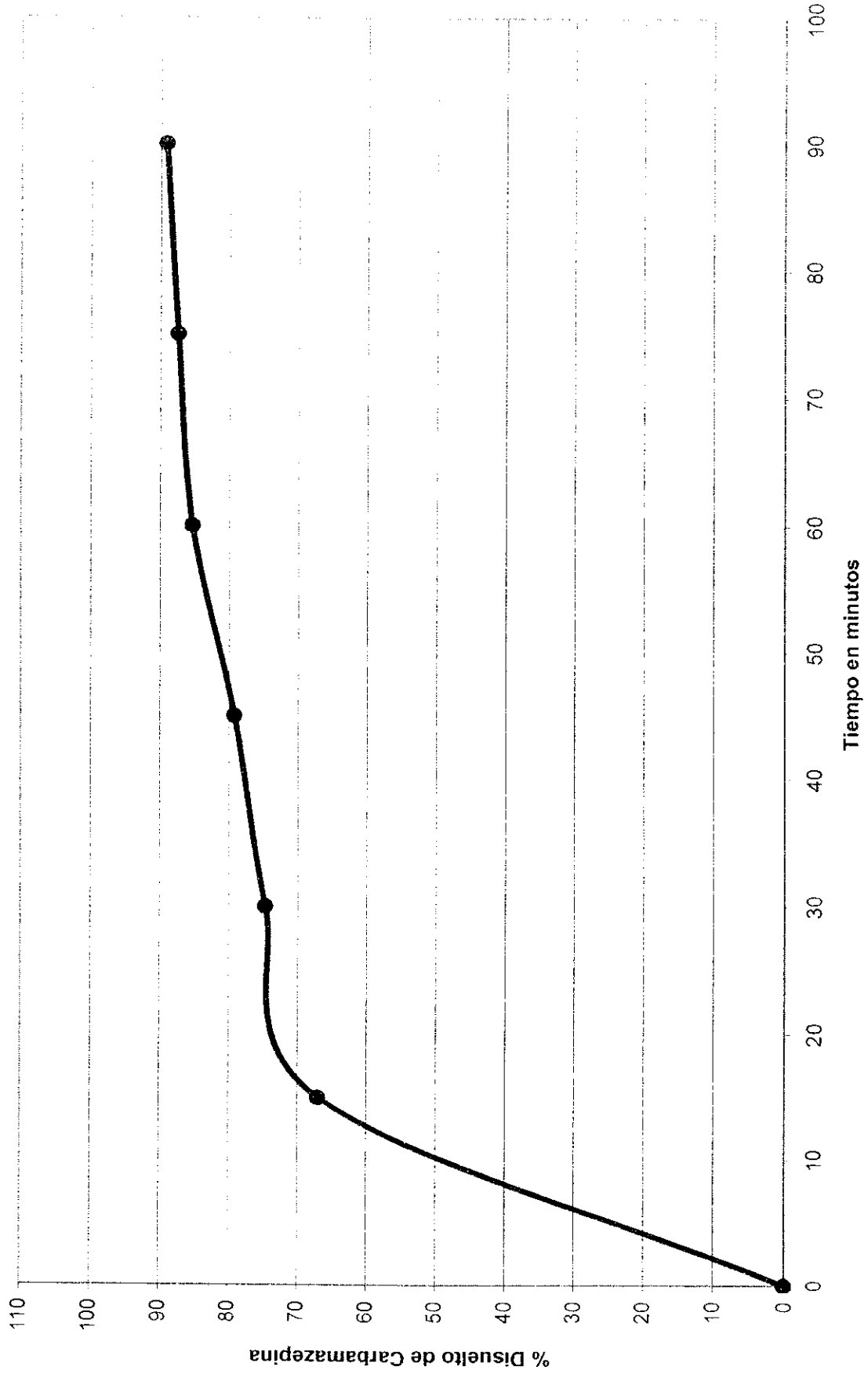
## X. BIBLIOGRAFIA

1. Antilla, P.; Kahela, M.; Panelius, T.; Yrjana, R., y Aaltonen, 1979. Comparative bioavailability of two commercial preparations of carbamazepine tablets, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 15 (1979) 421-425.
2. Davidson A.G., et al. 1993 Multinational survey of the quality of carbamazepine tablets. Medicines testing laboratory, Edimburgh, U.K.
3. FDA. 1997. Guidance for Industry : "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms". 1era ed. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
4. FDA. 2000. Guidance for Industry : "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System". 1era ed. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
5. Lake. O. et al. 1999. In vitro/in vivo correlations of dissolution data of carbamazepine immediate release tablets with pharmacokinetic data obtained in healthy volunteers. Netherland. *European Journal of Pharmaceuticas and Biopharmaceutics* 48 (1999) 13-19.
6. Lee. M. et al. 2002. A comparative Study on the dissolution profiles of commercial hydrochlorothiazide tablets. *Journal of Food and Drug Analysis*, Vol. 10. No. 1. 2002. 18-24.
7. Meyer, M.C.; Straughn, A.B.; Jarv, A.J.; Wood, G.C.; Pelsor, F.R., y Shah, V.P. 1992. The bioinequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures, *Pharm. Res.* 9 (12)(1992) 1612-1616.
8. Montañes, Boix. 1996. Sustitución de equivalentes terapéuticos. Barcelona. *Farmacia Hospitalaria*, 1996; 20 (6): 351-358.
9. Neuvonen, P.J. 1985. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23 (1985) 226-232.
10. PAHO & FDA. 2002. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso Subregional. San Jose, Costa Rica. PAHO & FDA.
11. Parfitt, K. et al. 1999. *The Complete Drug Reference*. 32 Ed. Martindale Pharmaceutical Press. USA. 2315 pp.
12. Shaheen, O. ; Mouti, H. ; Karmi, M., et al., 1989. Comparative bioavailability of two brands of carbamazepine, *Curr. Ther. Res.* 45(1989) 517-524.

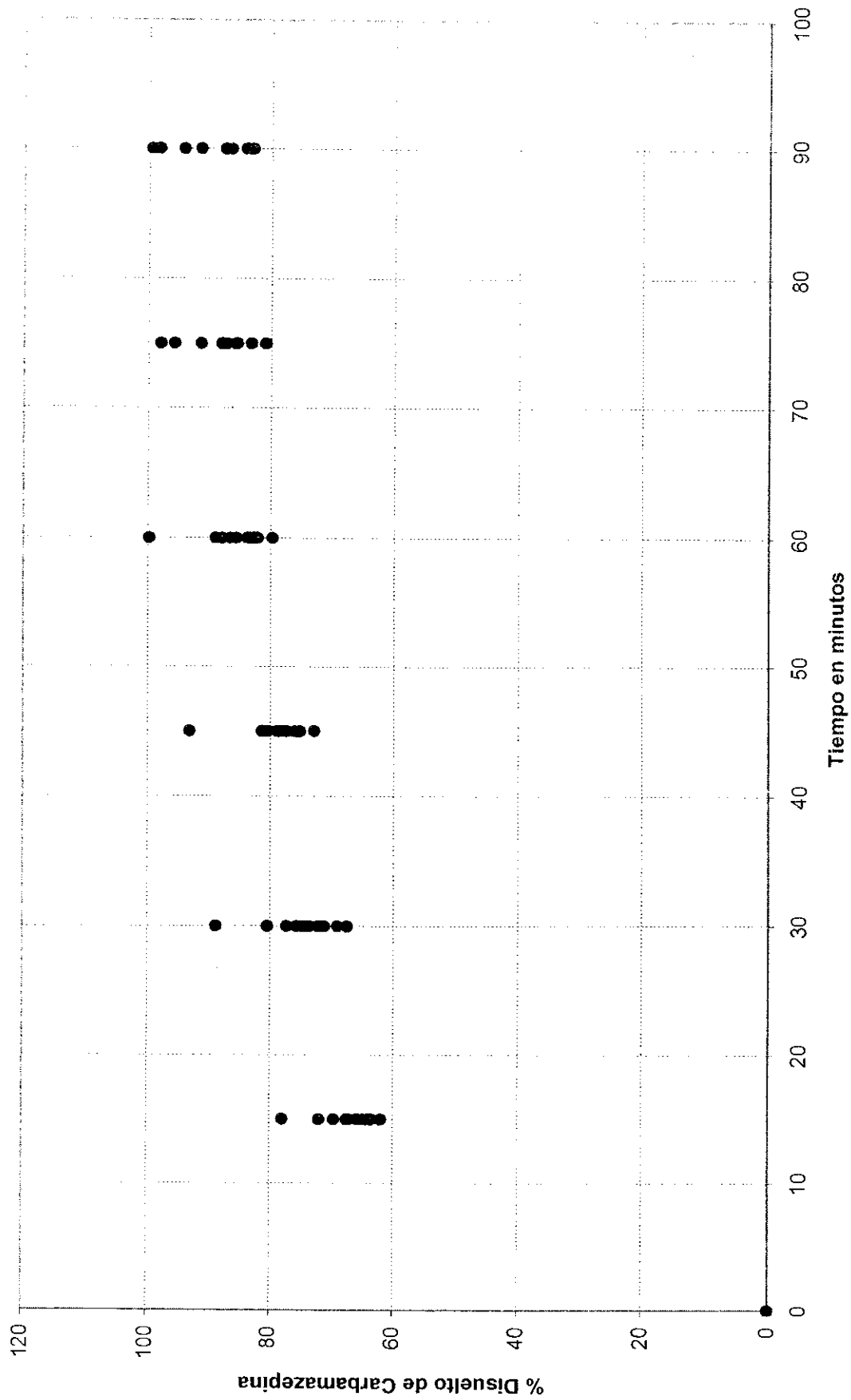
13. Sirisuth, N.; Eddington, N. 1999. In Vitro-In Vivo correlation definition and Regulatory guidance. *International Journal of Generic Drugs*. 1-11 pp.
14. United States Pharmacopeia USP XIV, The National Formulary. 2002. United States Pharmacopeia Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. 2921 pp.
15. United States Pharmacopeia USP 27, The National Formulary. 2004. United States Pharmacopeia Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. 2921 pp.
16. Vecina, G. 2002. Guidance for dissolution testing of oral solid immediate release dosage forms. *Official Journal. E.E.U.U.*

# ANEXOS

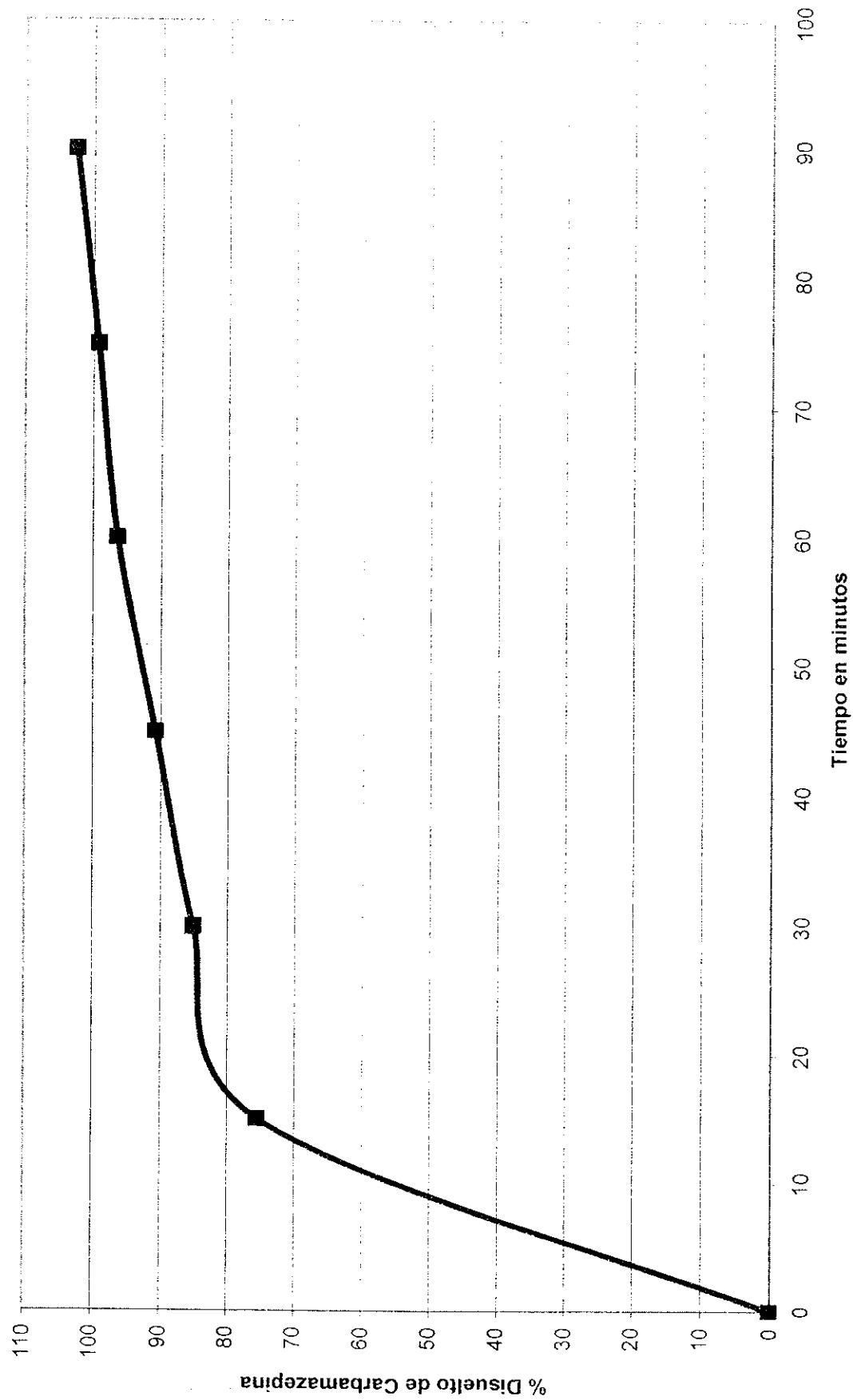
Gráfica No.1 : Perfil de disolución del producto de referencia.



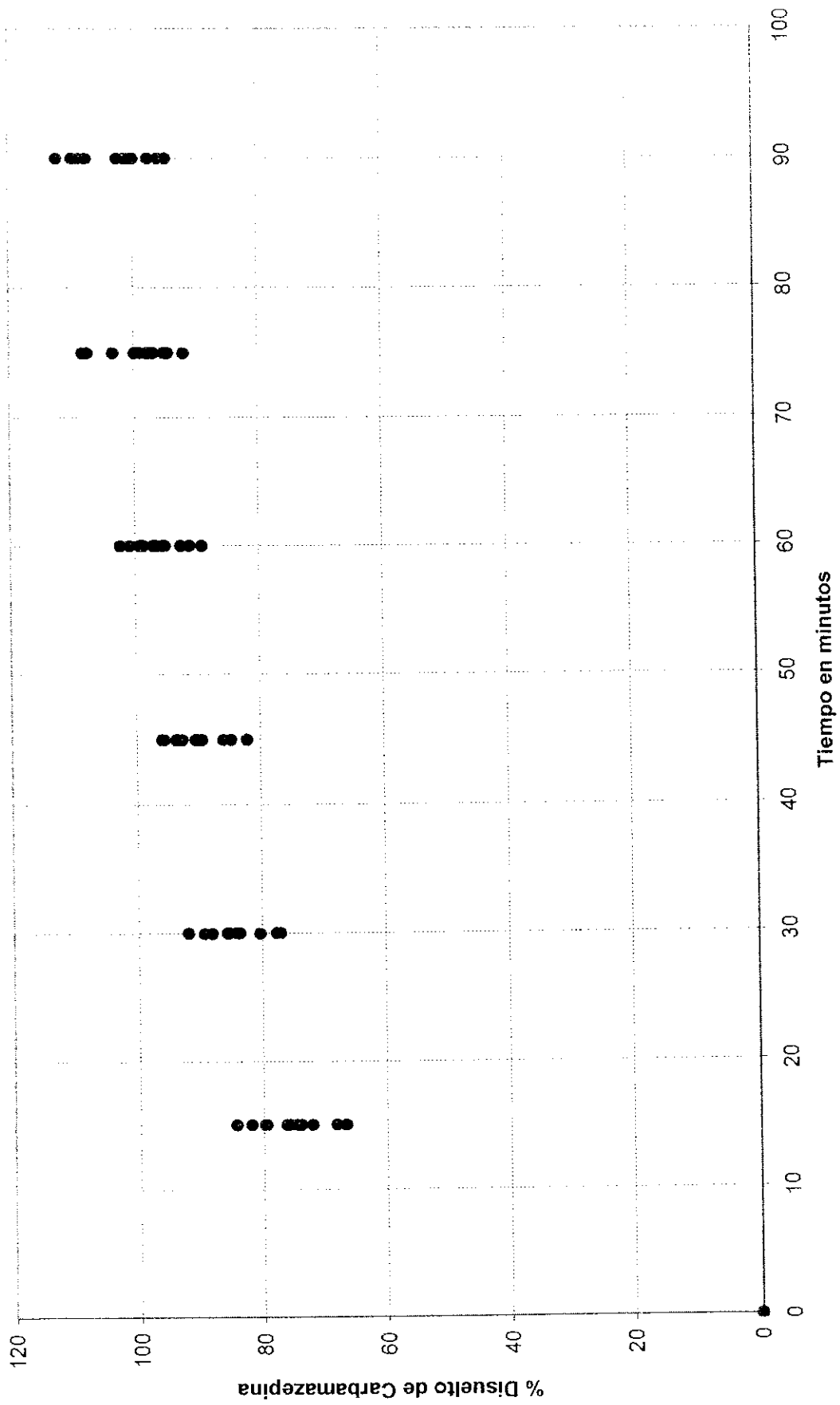
Gráfica No.2 : Dispersión de los porcentajes disueltos de Carbamazepina en función del tiempo para el producto de referencia.



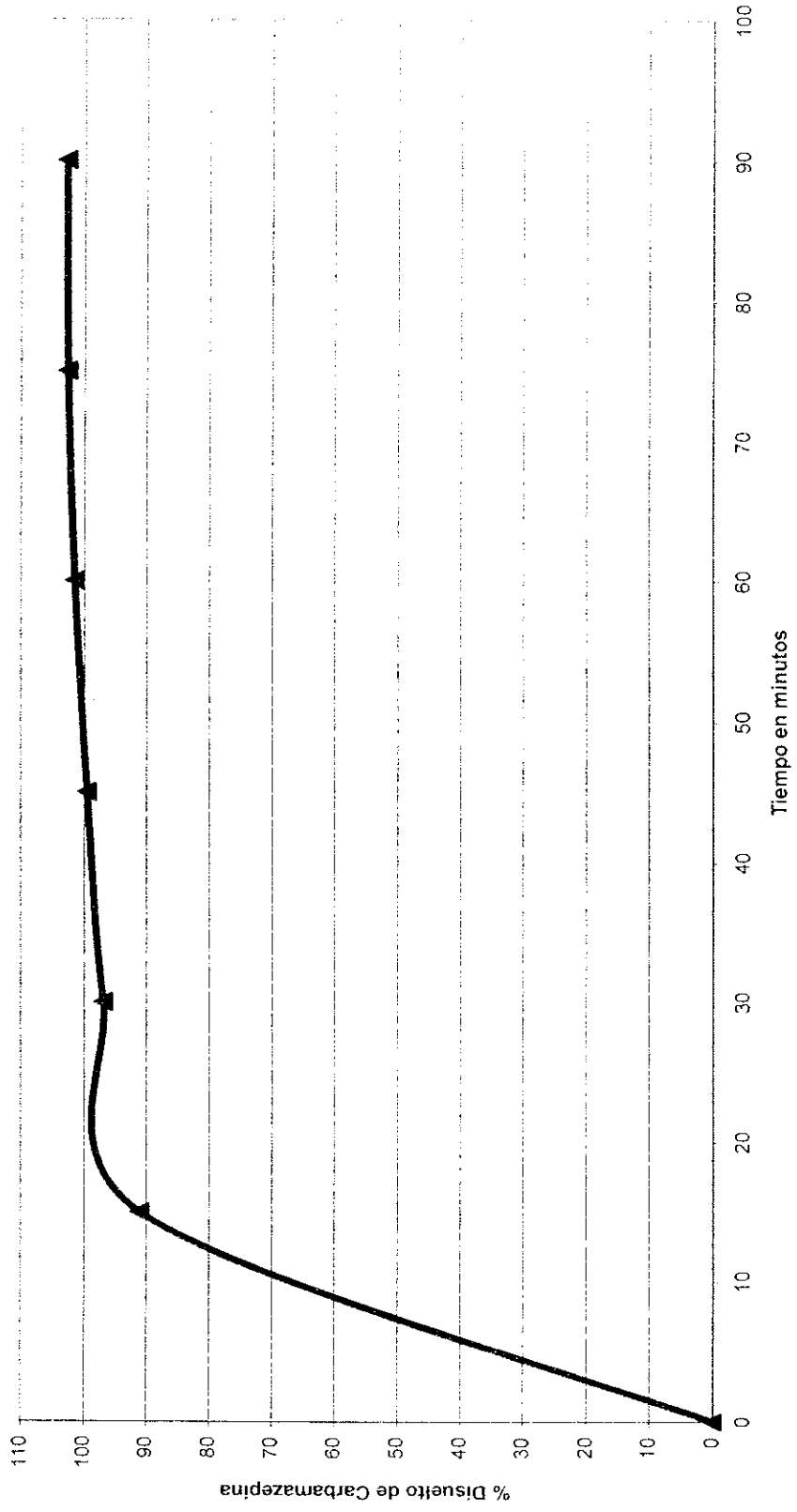
Gráfica No.3 : Perfil de disolución de producto A.



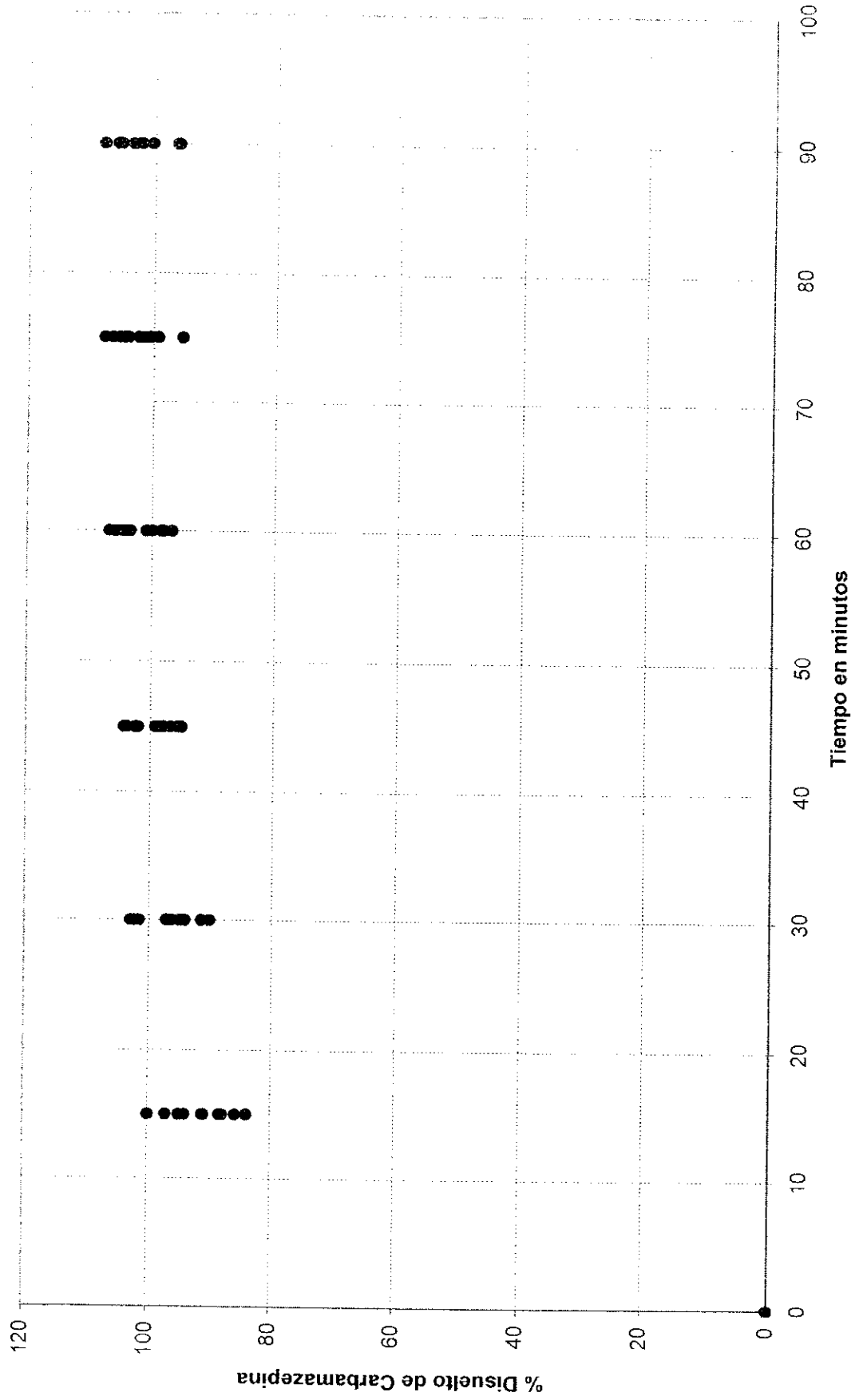
Gráfica No.4 : Dispersión de los porcentajes disueltos de Carbamazepina en función del tiempo para el producto A.



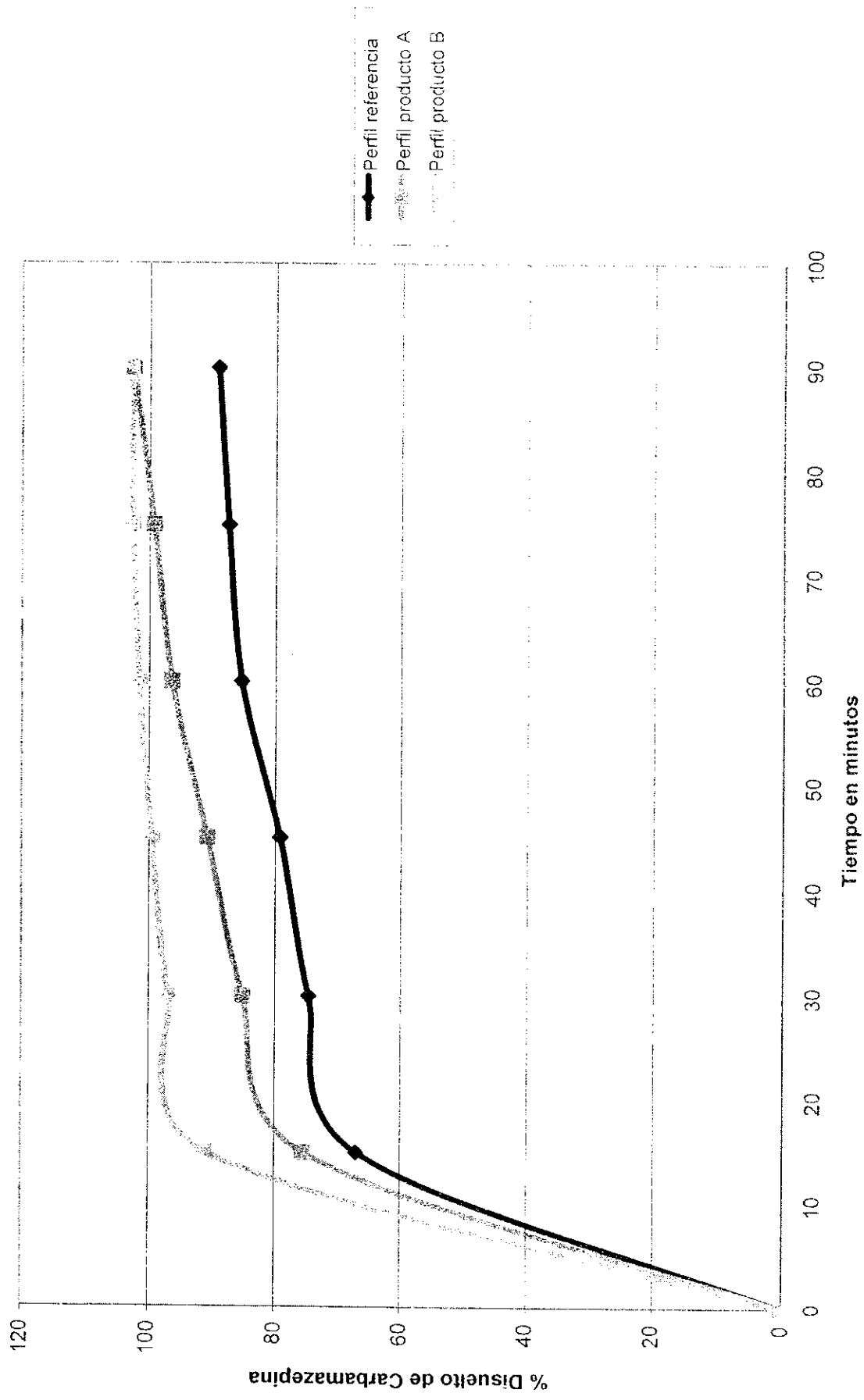
Gráfica No.5 : Perfil de disolución de producto B.



Gráfica No.6 : Dispersión de los porcentajes disueltos de Carbamazepina en función del tiempo para el producto B.



Gráfica No 7 : Perfiles de disolución de los tres productos comerciales de Carbamazepina.



Gráfica No. 8 : Predicción de perfiles de disolución según su ecuación Weibull's.

