



## Comparación de perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú

### Comparison of dissolution profiles of Albendazole 200 mg tablets, multisource and innovator commercialized in Peru

Pedro Alva Plasencia<sup>1\*</sup>, Olga Caballero Aquino<sup>2</sup>, Percy Cruzado Lescano<sup>2</sup>, Mayar Ganoza Yupanqui<sup>2</sup>, Ericson Castillo Saavedra<sup>1</sup>, Amarilis Paredes Ayala<sup>3</sup>.

Recibido: 28 de mayo del 2015; Aceptado: 15 de julio del 2015

#### RESUMEN

**Objetivo:** En el presente trabajo se compararon los perfiles de disolución de Albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeico USP. N° 36. **Material y Método:** Se utilizaron tabletas de albendazol de 200 mg, multifuente y producto innovador ZENTEL®. Se usó el aparato de disolución USP tipo II, medio de disolución HCl 0,1 N; 50 rpm, 37°C. Se compararon los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según el modelo de Weibull, también los tiempos medios de disolución (TMD), las eficiencias de disolución (ED%) y el factor de similitud  $f_2$ . **Resultados:** Las diferencias de los tiempos de disolución ( $t_d$ ), los tiempos medios de disolución (TMD) y las eficiencias de disolución (ED%), entre el producto multifuente e innovador, fueron estadísticamente significativas. El factor de similitud  $f_2$  fue 48,11. **Conclusiones:** Se concluye que los perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeico USP no son similares, y por tanto no intercambiables.

**Palabras Clave:** Albendazol; disolución; equivalentes farmacéuticos; perfiles de disolución.

#### ABSTRACT

**Objective:** In this study, using the method of USP solution Pharmacopoeia. No.36, dissolution profiles of Albendazole 200 mg tablets, multisource and innovators, marketed in Peru were compared. **Methods:** Albendazole tablets 200 mg, multisource and innovative products (Zentel®) were used. The dissolution apparatus USP type II dissolution medium 0.1N HCl was used; 50 rpm, 37 ° C. Dissolution times (dt) were compared according to the Weibull model, media of dissolution times (MDT), the efficiencies of dissolution (ED %) and the similarity factor  $f_2$ . **Results:** Differences in the dissolution times (td), means dissolution times (MDT) and efficiencies of dissolution (ED %) between the multisource product and innovative, were statistically significant. The similarity factor  $f_2$  was 48.11. **Conclusion:** Dissolution profiles of albendazole 200 mg tablets, multisource and innovator, marketed in Peru, using the USP dissolution method Pharmacopoeia are not similar, and therefore not interchangeable.

**Keywords:** Albendazole; dissolution; pharmaceutical equivalents; dissolution profiles.

<sup>1</sup> Docente del Departamento de Farmacotecnia. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo – Perú.

<sup>2</sup> Docente del Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo – Perú.

<sup>3</sup> Estudiante de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo – Perú.

\*Autor de correspondencia: pmap2007@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El albendazol es un fármaco antiparasitario perteneciente al grupo de los bencimidazoles que posee tanto acción local como sistémica. Fue aprobado para uso en humanos en 1982 bajo el nombre comercial de ZENTEL®. En la Latinoamérica el albendazol es el fármaco de elección para el tratamiento de ascariasis, enterobiasis, uncinariasis, tricocefalosis, teniasis, estrongiloidosis, himenolepiasis, así como para el tratamiento de la neurocisticercosis.<sup>1</sup>

Actualmente, existe un mecanismo capaz de limitar el gasto farmacéutico, es la producción de medicamentos llamados multifuentes o genéricos, que suelen tener un menor costo que los originales o comerciales, los cuales contienen el mismo principio activo y la misma forma farmacéutica.<sup>2</sup> La calidad de estos medicamentos se determina a través de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) con respecto a los originales o comerciales.<sup>3</sup>

Los estudios de BD y BE en humanos son laboriosos y costosos, por ello organizaciones gubernamentales de muchos países consideran a los ensayos *in vitro*, como una alternativa para reducir costos y evitar estudios en humanos. Estos estudios *in vitro*, respaldados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se sustentan en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), marco científico, que considera la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal de los ingredientes farmacéuticos activos.<sup>3</sup>

Se debe recordar que la absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras su administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad 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*.<sup>4</sup>

La solubilidad del albendazol es baja en disolventes acuosos, siendo este proceso el paso limitante para su absorción. De acuerdo SCB, este fármaco es de clase 2 (baja solubilidad/alta permeabilidad). En el caso de

fármacos de clase 2, la disolución del fármaco puede ser el paso limitante de la velocidad de absorción del fármaco, por lo que es posible encontrar correlación *in vitro* – *in vivo*.<sup>5,6</sup>

En Perú, la prueba de disolución de diferentes medicamentos, se fundamentan en las publicaciones de la United States Pharmacopeia (USP), en donde se establece para albendazol un contenido no menor del 90% y no más del 110% de cantidad declarada, y para el ensayo de disolución declara una tolerancia de no menos del 80% (Q) a los 30 minutos, utilizando como medio, ácido clorhídrico 0,1N en un volumen de 900 mL, y el aparato tipo 2 a 50 rpm.<sup>7</sup>

Para comparar los productos multifuente en estudio (E) e innovador de referencia (R), se confrontan los perfiles cinéticos de liberación-disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ ), que es una medida sencilla para comparar los perfiles de disolución. Además, existen diferentes modelos matemáticos para encontrar la ecuación de velocidad que mejor defina el proceso, los que poseen un fondo físico-químico (orden cero, uno y raíz cubica) y los que carecen de esta premisa (función de Weibull).<sup>8</sup>

Albendazol es un medicamento de amplio uso clínico en nuestro medio por las elevadas cifras de parasitosis, sin embargo existe poca información acerca del comportamiento de la disolución comparada de productos conteniendo este fármaco. Además, en nuestro país aún no se han definido las normas que regulen los estudios de bioequivalencia para la comercialización de medicamentos genéricos y teniendo en cuenta que el SCB nos permite demostrar la equivalencia terapéutica de los medicamentos de la clase 2 mediante estudios de disolución *in vitro*, el objetivo del presente estudio fue comparar los perfiles de disolución de Albendazol en tabletas 200 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeico USP.<sup>3</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

### Material:

Se utilizaron tabletas de albendazol 200 mg multifuente, comercializadas en Perú, producidas por un laboratorio farmacéutico nacional. Como producto de referencia se utilizó al producto ZENTEL® 200 mg del laboratorio Glaxo Smith Kline. Las tabletas de ambos productos fueron adquiridas de un establecimiento farmacéutico autorizado.

### Método: Disolución de albendazol en tabletas, innovador y multifuente

- **Preparación de la curva de calibración:**

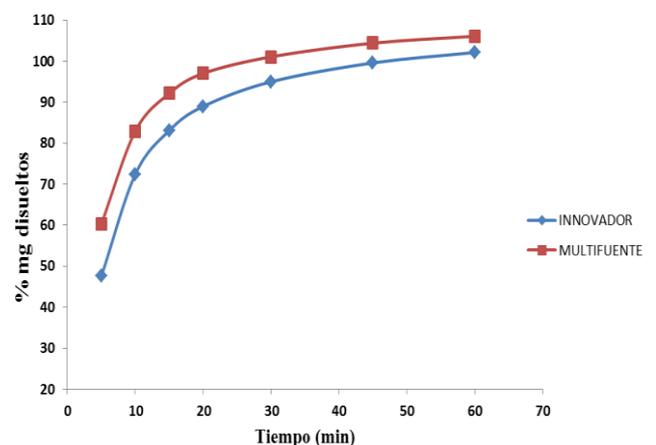
Se pesaron 100 mg de albendazol estándar USP (balanza analítica METTIER TOLEDO AB204-S). Se disolvieron con 15 mL de metanol (Merck) acidificado y se aforó con ácido clorhídrico HCl (Merck) 0,1 N hasta completar 100 mL. Se tomaron 5 mL de esta solución y se pasaron a un matraz aforado de 50 mL y se completó el volumen con HCl 0,1N: obteniéndose una concentración de 0,1 mg/mL. A partir de esta última solución se prepararon soluciones estándares de albendazol a concentraciones de 0,004 mg/mL; 0,008 mg/mL; 0,012 mg/mL; 0,016 mg/mL; 0,020 mg/mL y 0,024 mg/mL. Las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro GÉNESIS 10UV, a una longitud de onda de 310 nm.<sup>7,9</sup>

- **Ensayo de disolución:** Se trabajó con 12 tabletas de la formulación multifuente de albendazol 200 mg de origen nacional y 12 tabletas del producto de referencia o innovador ZENTEL® 200 mg del laboratorio Glaxo Smith Kline, utilizando el aparato tipo II de un equipo de disolución VARIAN 705 DS, a 50 rpm, en un medio HCl 0,1N; un volumen de 900 mL y a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Se tomaron alícuotas filtradas de 10 mL a los tiempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Las muestras se diluyeron 1 en 25 mL con el medio de disolución y se midió la absorbancia a 310 nm. Los valores de respuesta obtenidos se interpolaron con la curva de calibración anteriormente preparada.

- **Análisis de datos:** Los porcentajes del albendazol liberado en el tiempo para el medicamento multifuente y el medicamento innovador se evaluaron según los modelos cinéticos: orden cero, uno, raíz cúbica (Hixon-Crowell) y función de Weibull. Determinando el modelo de mejor ajuste mediante el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y el ensayo de Akaike. Se compararon, los tiempos promedios de disolución  $t_d$  (modelo Weibull) de las tabletas multifuente (E) versus innovador (R) utilizando la prueba t de Student, con un  $\alpha = 0,05$ .<sup>8,10</sup>

Además se compararon los perfiles de disolución de los dos productos con el factor de similitud  $f_2$ . También se encontraron y compararon el tiempo medio de disolución (TMD) y eficiencia de disolución hasta los 30 minutos (ED%), utilizando la prueba t de Student, con un  $\alpha = 0,05$ .<sup>8</sup>

## RESULTADOS



Tiempo (min)	5		10		15		20		30		45		60	
	%	C.V.%	%	C.V.%	%	C.V.%	%	C.V.%	%	C.V.%	%	C.V.%	%	C.V.%
INNOVADOR	47,5	7,3	72,4	1,9	83,1	2,7	89,0	2,6	95,0	2,2	99,6	2,3	102,1	2,0
MULTIFUENTE	60,3	2,3	82,9	3,7	92,1	3,4	97,0	3,2	101,1	2,5	104,4	2,1	106,1	1,7

**Figura 1:** Perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg (n=12) producto innovador (R) y multifuente (E); en medio pH 1,2.

**Tabla 1.** Valores de coeficientes de determinación ( $r^2$ ) y criterios de información de Akaike (AIC) para diferentes funciones de modelo de la disolución de albendazol en tabletas 200 mg producto innovador (R) y multifuente (E); en medio pH 1,2

Función de Modelo	$r^2$		Número de datos (n)		Parámetros de ajuste (p)		(AIC)
	R	E	R	E	R - E	R	
Orden cero	0,7230	0,8955	6	4	1	47,5932	25,2232
Orden uno	0,9772	0,9980	6	4	2	-26562	-15,998
Raíz cúbica	0,9693	0,9891	6	4	1	-5,9986	6,1062
Raíz cuadrada	0,8460	0,9479	6	4	1	44,0710	33,5916
Weibull <sup>a</sup>	0,9882	0,9987	6	4	2	-16,7637	-22,7334

**a:** Modelo que explica mejor el fenómeno de disolución para los productos R y E.

**Tabla 2.** Comparación de los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD - minutos) y las eficiencias de disolución (ED%) de albendazol en tabletas 200 mg producto innovador (R) y multifuente (E); en medio pH 1,2

PRODUCTO	$t_d$ (min)		TMD		ED%	
	E	R	E	R	E	R
	5,55	7,95	6,16	7,28	79,45	75,72
C.V%	5,95	6,40	4,96	5,38	1,28	1,72
t Student	1,72		1,72		1,72	
g.l:22; $\alpha=0,05$	P < 0,05 <sup>a</sup>		P < 0,05 <sup>a</sup>		P < 0,05 <sup>a</sup>	

**a:** diferencia significativa.

**C.V. %:** Coeficiente de variación porcentual.

**Tabla 3.** Promedios de los porcentajes de Albendazol disueltos en medio pH 1,2; contenidos en tabletas de 200 mg, multifuente (E) e innovador (R), y su factor de similitud

(Minutos)	E		R	
	(%)	C.V.%	(%)	C.V.%
5	60,28	2,32	47,53	7,30
10	82,93	3,72	72,44	1,94
15 <sup>a</sup>	92,12	3,41	83,07	2,68
20	97,00	3,18	88,96	2,61
30	101,07	2,46	94,98	2,22
45	104,40	2,08	99,58	2,29
45	106,08	1,73	102,12	1,98

$f_2 = 48,11$

**a:** tiempo hasta el cual se consideró el cálculo de  $f_2$ .

**C.V. %:** Coeficiente de variación porcentual.

## DISCUSIÓN

En la figura 1 se puede apreciar las diferencias en el comportamiento de disolución del producto multifuente (E) en relación al innovador (R), aunque ambos medicamentos se disolvieron más del 80% a los 15 minutos, tal como indica la USP<sup>7</sup>, el medicamento multifuente se disolvió más rápido (92,1%) que el innovador (83,1%); sin embargo no significa que sea mejor, pues lo que se requiere es que sea igual, considerando que los ensayos clínicos se realizaron con el producto innovador, además si el medicamento se disuelve lentamente, el fármaco puede ser absorbido gradualmente en un mayor tiempo y por tanto con acción más duradera.<sup>11</sup>

Los factores de formulación y fabricación de un medicamento influyen directamente en la disolución del principio activo del mismo, tomando en cuenta principalmente las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, los procedimientos y la composición y selección de excipientes. Pueden existir diversas variaciones en estos factores lo que se refleja en los resultados obtenidos.<sup>12</sup>

Los valores de coeficientes de determinación ( $r^2$ ) y criterios de información de Akaike (AIC) para los modelos cinéticos de orden cero, orden uno, Higuchi, Hixson-Crowell (raíz cúbica) y Weibull, de la disolución de albendazol en tabletas 200 mg producto innovador (R) y multifuente (E), en medio pH 1,2; se describen en la tabla 1. Los mayores valores de  $r^2$  son para el modelo de Weibull;  $r^2$  igual a 0,999 para el producto E y 0,988 para R. El mismo comportamiento resultó con el AIC, con valores menores para el modelo de Weibull; -22,7334 para el producto E y -16,7637 para R. Cuando se aplica la ecuación empírica de Weibull al proceso de disolución de fármacos o a su liberación desde las formas farmacéuticas, ésta expresa la fracción acumulada del fármaco en solución a un tiempo "t". Este modelo utiliza como parámetro al tiempo ( $t_d$ ) que tarda en disolverse el 63,2% de la dosis ( $t_d$ ).<sup>8</sup>

Cuando se aplica a la disolución del fármaco o a su liberación desde las formas farmacéuticas, la ecuación de Weibull,

modelo empírico no deducido de algún fundamento cinético, expresa la fracción acumulada del fármaco en solución a un tiempo "t". Este modelo utiliza como parámetro al tiempo que tarda en disolverse el 63,2% de la dosis ( $t_d$ ).<sup>8</sup>

Entre los métodos denominados modelo independiente utilizados para comparar perfiles de disolución, se encuentran el tiempo medio de disolución (TMD), la eficiencia de disolución (ED%) y el factor de similitud  $f_2$ .<sup>8</sup>

En la tabla 2, se comparan los tiempos de disolución ( $t_d$ ) según la función de modelo Weibull, Tiempos medios de disolución (TMD - minutos) y las eficiencias de disolución (ED%) de albendazol en tabletas 200 mg producto innovador (R) y multifuente (E). Los valores promedio de  $t_d$  para tabletas E y R son 5,55 min y 7,95 min. La diferencia de estos valores es significativa ( $P < 0,05$ ). Los valores de TMD fueron de 6,16 para E y de 7,28 para R. Se encontraron valores de ED%; 79,45 para E y 75,72 para R. Para ambos casos la diferencia fue significativa ( $P < 0,05$ ). Estas diferencias confirman que albendazol del producto multifuente disuelve más rápido que del innovador.

El factor de similitud  $f_2$ , es un ensayo para inferir similitud de perfiles de disolución, propuesto por Moore & Flanner y hoy en día es adoptado por la FDA y EMEA.<sup>4,13,14</sup> El  $f_2$  utiliza los porcentajes temporales disueltos de los medicamentos, y cuando presenta valores comprendidos entre **50 y 100** es indicativo de la similitud de las curvas. En la tabla 3 se muestran los promedios de los porcentajes de Albendazol disueltos en medio pH 1,2; contenidos en tabletas de 200 mg, multifuente (E) e innovador (R), y su factor de similitud igual a 48,11; es decir menor de 50 y por tanto se infiere una no similitud entre los perfiles de disolución de ambos productos. Un valor de  $f_2$  igual a 50 corresponde a una diferencia promedio del 10% de todos los puntos muestreados de ambos productos, diferencia no relevante *in vivo*.<sup>5</sup>

En el 2008, Mayet y col. reportaron no haber similitud de 4 productos multifuente de albendazol en tabletas de un estudio de 6 productos comercializados en México.<sup>9</sup>

Todos los resultados conducen a concluir que los perfiles de disolución de Albendazol en tabletas 200 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeico USP, no son similares, y por tanto no intercambiables.

### Conflicto de interés

No se presentan conflictos de interés.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jimenez J, Vergel K, Velásquez M, Vega F, Uscata R. Parasitosis en niños en edad escolar: relación con el grado de nutrición y aprendizaje. Rev Horiz Med [revista en internet] 2011 [Acceso 10 de marzo del 2015]; 64(2): 1-8. Disponible: [http://www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2011\\_II/Art1\\_Vol11\\_N2.pdf](http://www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2011_II/Art1_Vol11_N2.pdf)
2. Collazo M. Farmacoeconomía. Eficiencia y uso racional de los medicamentos. Rev. Bras. Cienc. Farm. [revista en Internet] 2004 [acceso 09 de diciembre de 2013]; 40(4): 445-53. Disponible En: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n4/v40n4a02.pdf>
3. World Health Organization. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Technical Report Series, N° 937, 40<sup>th</sup> Report, Annex 7 of WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations [monografía en internet] Genova; 2006 [acceso 10 de marzo del 2015]. Disponible: [http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04\\_093Rev4\\_final.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_093Rev4_final.pdf)
4. Food and drug administration (FDA). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [En Internet]; febrero 2010. [acceso 10 de marzo del 2015]. Disponible: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceCo>

plianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm

5. World Health Organization. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model list of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, N° 937, 40<sup>th</sup> Report, Annex 8 of WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. [monografía en internet] Génova; 2006 [acceso 10 de marzo del 2015]. Disponible: [http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS937/WHO\\_TRS\\_937\\_\\_annex8\\_eng.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf)
6. González N, Sánchez S, Allemandi D y Palma S. Albendazole Solid Dispersions: Influence of Dissolution Medium Composition on *In Vitro* Drug Release. Dissolution Technol. [revista en internet] mayo 2014 [Acceso 10 de marzo del 2015]. Disponible: [http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201405Articles/DT201405\\_A05.pdf](http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201405Articles/DT201405_A05.pdf)
7. Farmacopea de los Estados Unidos de América – USP 36 – NF 31. Vol. 1 [libro electrónico]. Rockville; The United States Pharmacopeial Convention; 2013. p. 2568-2570.
8. Costa P, Sousa J. Modeling and comparison of dissolution profiles. Eur. J. Pharm. Sci. [revista en internet] 2001 [Acceso 10 de marzo del 2015]; 13(1): 123 – 133. Disponible: [http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Modeling-CrusRamirezyVargasPavonyJimenezSolorzano\\_11276.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Modeling-CrusRamirezyVargasPavonyJimenezSolorzano_11276.pdf)
9. Mayet C, Jung-Cook L, Mendoza A. *et al.* Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [revista en internet] 2008 [Acceso 10 de marzo del 2015]; 39(4): 4-8. Disponible: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57911113002.pdf>
10. Akaike H. A new look at the statistical model identification. The institute of Electrical and Electronics Engineers Transactions on Automatic Control [revista en internet] 1974 [Acceso 10 de marzo del 2015]; 19, 716-723. Disponible: [http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4612-1694-0\\_16#page-1](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4612-1694-0_16#page-1)
11. He X. Integration of Physical, Chemical, Mechanical, and Biopharmaceutical Properties in Solid Oral Dosage Form Development. In: Qiu Y, Chen Y, Zhang G, Liu L and Porter W, editors. Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice. New York: Elsevier Inc.; 2009. P. 409 – 437.
12. Gohel M, Parikh R, Brahmabhatt B and Shah A. Preparation and Assessment of Novel Coprocessed Superdisintegrant Consisting of Crospovidone and Sodium Starch Glycolate: A Technical Note. AAPS PharmSciTech 2007; 8 (1) Article 9.
13. Moore J, Flunner H. Mathematical comparison of dissolution profiles. Pharma Tech. 1996; 20: 64-74.
14. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence [monografía en internet] London, Julio 2008 [Acceso 10 de marzo del 2015]. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf)