

BIOEQUIVALENCIA IN VITRO DE TABLETAS DE PROPRANOLOL 40 mg MULTIFUENTE E INNOVADOR

IN VITRO BIOEQUIVALENCE OF PROPRANOLOL TABLETS 40 MG MULTISOURCE AND INNOVATIVE PRODUCTS

Pedro Alva Plasencia¹, David Ruidías¹, Julisa Quiliche¹, Yuri Sánchez¹

RESUMEN

Se realizó este estudio con el objetivo de determinar la bioequivalencia in vitro de tabletas de Propranolol 40 mg, producto multifuente e innovador - Inderal®. Se cuantificó el contenido de clorhidrato de propranolol en ambos productos encontrándose dentro del rango establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos (90-110%). Se caracterizaron los perfiles de disolución de ambas formulaciones en tres medios: pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8; encontrándose un factor de similitud por debajo del rango en los tres medios ensayados ($f_2 < 50$), concluyéndose que las tabletas de Propranolol 40 mg multifuente e innovador -Inderal® no son bioequivalentes in vitro.

Palabras clave: Bioequivalencia, Disolución, Propranolol, Inderal.

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the in vitro bioequivalence of Propranolol 40 mg tablets of multisource product and innovative - Inderal®. Content was quantified Propranolol hydrochloride in two products being within the range established by the U.S. Pharmacopoeia (90-110%). Characterized the dissolution profiles of both formulations in three means: pH 1.2, pH 4.5 and pH 6.8, a factor of similarity was found below the range in all three media tested ($f_2 < 50$), concluding that Propranolol tablets 40 mg multisource and innovative - Inderal ® are not bioequivalent in vitro.

Key words: Bioequivalence, Dissolution, Propranolol, Inderal.

INTRODUCCIÓN

La disolución in vitro es la prueba físico-química más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad inter lote en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad y bioequivalencia de los productos. Diferentes normativas, entre ellas, las de la Food and Drug Administration (FDA) establecen las condiciones bajo las cuales un ensayo de disolución puede utilizarse para obtener una “bioexención” (“biowaiver”), es decir, la posibilidad de sustituir el ensayo de bioequivalencia por un ensayo in vitro de disolución (1,2).

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) clasifica a los principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Adicionalmente, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata pueden clasificarse de acuerdo a que presenten rápida, muy rápida o lenta velocidad de disolución. Estos tres factores gobiernan la velocidad y cantidad de absorción del principio activo desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata. Cuando se cumplen determinados criterios, el SCB puede ser usado como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios in-vitro (bioexenciones) (1,3).

¹ Laboratorio de Tecnología Farmacéutica- Facultad de Farmacia y Bioquímica-Universidad Nacional de Trujillo-PERÚ.

Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:

Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta, Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta, Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja, Clase 4: Solubilidad baja - permeabilidad baja.

El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables, es decir medicamentos pertenecientes a la Clase 1(3).

La FDA recomienda utilizar el enfoque independiente de modelo sencillo llamado factor de similitud (f_2), para comparar los perfiles de disolución (2).

El propranolol (clorhidrato de propranolol) pertenece a la clase 1 del SCB. Éste es un agente bloqueador β -adrenérgico no selectivo muy utilizado en el tratamiento clínico. Fue introducido en el mercado en el año 1968, comercializándose bajo el nombre de Inderal® (medicamento innovador) por el Laboratorio AstraZeneca UK Limited (4).

El propranolol es un antagonista competitivo de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (bloqueador β -adrenérgico no selectivo) y no posee actividad simpaticomimética intrínseca. Utilizado en el tratamiento de la hipertensión, arritmias cardíacas, angina de pecho y en la profilaxis del infarto secundario agudo de miocardio. Además es eficaz en la profilaxis de la migraña, control de crisis agudas de ansiedad, temblor esencial y prevención de hemorragia por varices gastro-esofágicas (5,6).

Los efectos adversos más frecuentes son consecuencias farmacológicas del bloqueo no selectivo de los receptores β -adrenérgicos. Sobre el sistema cardiovascular produce bradicardia e hipotensión, y en el sistema nervioso central causa fatiga, alucinaciones, confusión, disturbios del sueño y la visión. Puede ocurrir broncoespasmo particularmente en individuos susceptibles

(asmáticos). Otros efectos adversos reportados son: disturbios gastrointestinales, reacciones alérgicas y disturbios metabólicos (5,6).

En nuestro país sólo se promueve la certificación del cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para otorgar el Registro Sanitario. Actualmente se está diseñando una propuesta gradual para establecer criterios y requisitos para el diseño y ejecución de estudios de equivalencia, bioequivalencia y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos que lo requieran (7).

Debido a que en nuestro país todavía no se han definido las normas que regulen los estudios de bioequivalencia para la comercialización de medicamentos Multifuente (genéricos) y teniendo en cuenta que el SCB, nos permite demostrar la equivalencia terapéutica de los medicamentos de la clase 1 mediante estudios de disolución in vitro, siendo estos más factibles de ejecutar, y considerando que el clorhidrato de propranolol es de uso frecuente en nuestro medio, se decidió realizar el presente trabajo, con el objetivo de demostrar la bioequivalencia in vitro de tabletas de Propranolol multifuente 40 mg de liberación inmediata e Inderal®.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

Se trabajaron 60 tabletas de Propranolol 40 mg multifuente de liberación inmediata de un Laboratorio Nacional y 60 tabletas Inderal® 40 mg del Laboratorio Astra- Zeneca Perú como producto de referencia.

Cuantificación de Clorhidrato de propranolol (8)

Se utilizó un método analítico de absorción al ultravioleta, a 290 nm, en medio de ácido clorhídrico (1:100). El equipo utilizado fue un Espectrofotómetro UV-Visible Genesys 10 UV.

Preparación de la Solución de Referencia. Se pesó exactamente alrededor de 15 mg de patrón de trabajo de clorhidrato de propranolol, se colocó en un matraz de 25 mL y se disolvió en 15 mL de

ácido clorhídrico (1:100). Se sonicó durante un tiempo total de 10 minutos, homogeneizando manualmente a los 5 minutos. Se llevó a volumen con ácido clorhídrico (1:100). Se realizó una dilución de 1 mL en 25 mL con el mismo solvente, midiéndose la absorbancia a 290 nm.

Preparación de la muestra. Se pesó y pulverizó 20 comprimidos. Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 15 mg de clorhidrato de propranolol, se disolvió en un matraz de 25 mL con 15 mL de ácido clorhídrico (1:100). Se sonicó durante un tiempo total de 10 minutos, homogeneizándose manualmente a los 5 minutos. Se llevó a volumen con el mismo solvente. Se centrifugó una porción adecuada, durante 10 minutos a 2500 rpm. Se realizó una dilución de 1 mL del sobrenadante en 25 mL del solvente y se midió la absorbancia a 290 nm.

Determinación de los perfiles de disolución (1)

Preparación de la curva calibración. Se elaboró una curva de calibración con cinco diferentes concentraciones: 11, 22, 33, 44 y 55 ug/mL de clorhidrato de propranolol, con los medios de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

Perfiles de disolución. Se trabajó con 12 tabletas para cada formulación, Propranolol Genérico e Inderal. Se utilizó un equipo de disolución VARIAN 705 DS. Medio de disolución: Ácido clorhídrico 0,1 N pH 1,2; 900 mL, Buffer acetato pH 4,5; 900 mL, Buffer fosfato pH 6,8; 900 mL

Aparato USP tipo 2: 50 rpm, Tiempo: 60 minutos, Temperatura: 37°C +/- 0.5°C Se tomaron alícuotas de 5 mL sin reposición de medio fresco a los 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Las lecturas de absorbancia se realizaron en el espectrofotómetro UV a 290 nm.

Análisis estadístico

Para analizar los perfiles de disolución se utilizó el modelo matemático independiente factor de similitud (f2) (9):

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

Donde:

- n:** Es el número de puntos de muestreo.
- R_t:** Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.
- T_t:** Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

RESULTADOS

Tabla 1. Cuantificación de clorhidrato de propranolol en tabletas de Propranolol 40 mg de liberación inmediata multifuente e Inderal®

Medicamento	Cantidad declarada (mg)	Cantidad encontrada (mg)	Porcentaje (%)	Especificación USP
Propranolol genérico	40	37,986	94,966	90 -110 %
Inderal	40	39,188	97,971	90-110 %

Tabla 2. Porcentaje de disolución de tabletas de Propranolol 40 mg de liberación inmediata multifuente e Inderal®

Tiempo (min)	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
	Propranolol genérico	Inderal	Propranolol genérico	Inderal	Propranolol genérico	Inderal
3	76,790	15,603	83,927	19,383	85,422	21,658
6	87,182	17,682	88,481	30,049	92,685	33,399
9	88,956	22,679	91,521	39,959	94,526	44,703
12	89,975	28,845	94,531	51,539	97,120	56,002
15	91,190	32,342	95,662	64,993	98,498	67,188
20	92,317	39,519	96,437	76,593	98,737	81,052
30	92,776	51,509	97,866	88,576	99,608	95,356
45	93,203	66,320	97,980	94,236	99,797	99,115
60	93,213	83,129	97,981	96,048	99,787	99,505

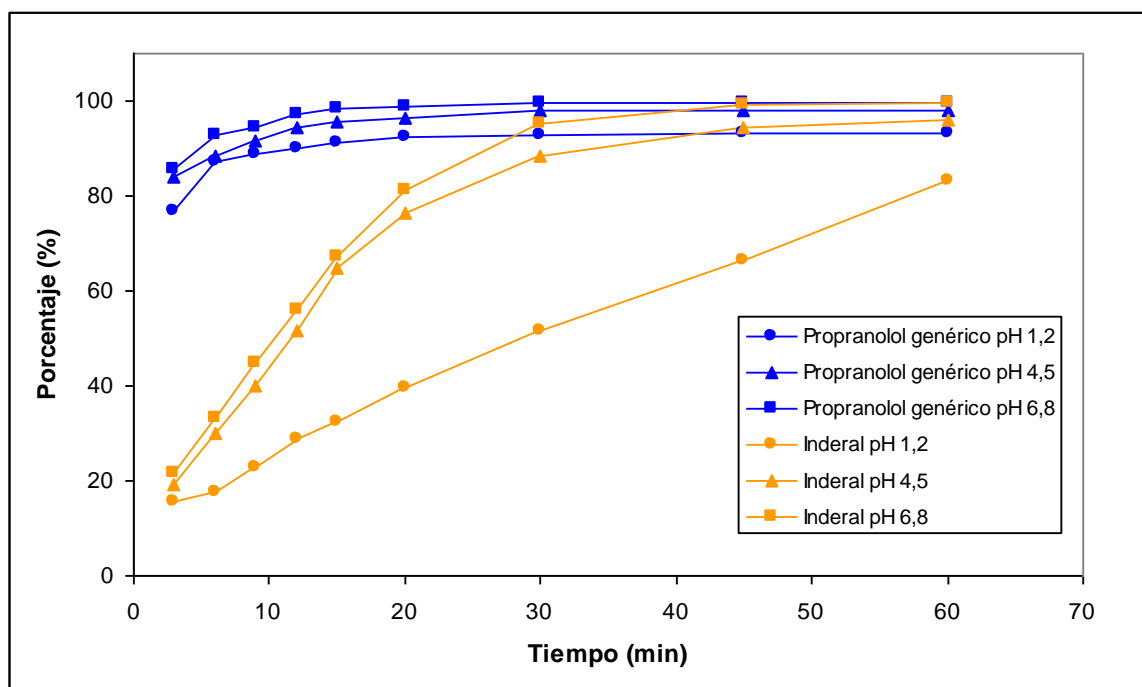


Figura 1. Perfiles de disolución de tabletas de Propranolol 40 mg de liberación inmediata multifuente e Inderal®

En la Figura 1 se representan los perfiles de disolución de las tabletas de Propranolol genérico 40 mg de liberación inmediata e Inderal obtenidos en los tres medios de disolución: HCl 0,1N pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8

Tabla 3. Factor de similitud (f_2) de los porcentajes de disolución de las tabletas de Propranolol 40 mg de liberación inmediata multifuente e Inderal®

Medicamento	Medio de disolución			Rango permitido
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	
Propranolol genérico	11,575	15,379	22,089	50 - 100
Inderal®				

DISCUSIÓN

La cantidad encontrada en ambas formulaciones (tabla 1) es menor a la declarada por el laboratorio fabricante, no obstante estas cantidades se encontraron dentro de las especificaciones establecidas en la Farmacopea de Estados Unidos (USP), es decir entre 90 a 110% (10).

En la tabla 2 y figura 1 se muestran los porcentajes y los perfiles de disolución de Propranolol genérico e Inderal® en medio pH 1,2. Como se observa el medicamento genérico alcanza más del 85% de principio activo disuelto a los 6 minutos de iniciado el ensayo, mientras que el innovador no logra alcanzar este porcentaje durante el tiempo que duró el ensayo de disolución (60 minutos). Así mismo, se presentan los porcentajes y los perfiles de disolución en medio buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8. En estos medios de disolución ambos medicamentos alcanzaron un porcentaje de disolución mayor al 85 % a los 30 minutos, siendo mayor el porcentaje de disolución y más corto el tiempo en disolverse para el medicamento genérico.

Estas diferencias observadas respecto a los porcentajes de disolución del medicamento genérico como innovador en los diferentes medios ensayados estarían relacionadas con factores fisicoquímicos, de formulación y tecnológicos (11).

Entre los factores fisicoquímicos se encuentra el pH del medio de disolución.

Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH del medio constituye un factor determinante en la solubilidad del principio activo. Se ha reportado que el clorhidrato de propranolol es altamente soluble en el rango de pH de 1-8, por tanto el pH de los medios utilizados no sería un factor limitante en la solubilidad del principio activo ni en su disolución. Así las diferencias encontradas en los porcentajes de disolución en los diferentes medios ensayados, obedecerían fundamentalmente a la influencia de factores de formulación y tecnológicos (12).

Los excipientes utilizados (factores de formulación) en la elaboración de las tabletas de Propranolol genérico en estudio no se han reportado en las referencias bibliográficas, pero sí se han descrito para Inderal: lactosa (diluyente), gelatina (aglutinante), carboximetilcelulosa cálcica (desintegrante), estearato de magnesio (lubricante), hipromelosa (polímero de recubrimiento), glicerol (plastificante), dióxido de titanio (opacificante) y carmín (colorante) (4,13,14).

Los factores tecnológicos también influyen de manera significativa en la disolución de los comprimidos, entre éstos se puede mencionar: recubrimiento de los comprimidos, procedimiento de fabricación, tamaño de granulo, fuerza de compresión, etc. (11)

Las tabletas de Inderal® presentan recubrimiento pelicular; no siendo así las tabletas del medicamento genérico. El polímero utilizado es la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), forma películas que se posan por procedimientos mecánicos y son relativamente fáciles de aplicar. La película resultante puede ser transparente o coloreada con pigmentos autorizados. Este polímero es soluble en medios acuosos, incrementándose su solubilidad a pH mayores a 3. Es por ésta razón que liberación del clorhidrato de propranolol desde las tabletas de Inderal® en el medio de disolución HCl 0,1N pH 1,2 es reducida, alcanzándose tan sólo el 51% aprox. en 30 minutos (4,13,15).

En la tabla 3, se muestran los valores obtenidos para el factor de similitud en los diferentes medios de disolución. Como se observa estos valores no alcanzan el rango establecido, indicándonos que las curvas de disolución de los productos tanto genérico como innovador no son similares, por tanto tampoco bioequivalentes in vitro ni intercambiables.

Si bien la FDA considera que pueden existir diferencias en cuanto a excipientes y mecanismos de liberación del principio activo entre otras condiciones, es preciso considerar que los medicamentos genéricos se producen con la intención de ser intercambiables con los medicamentos innovadores y por tanto deberían de elaborarse de forma similar a éstos. Aunque se desconocen los excipientes utilizados en la elaboración de las tabletas de Propranolol genérico es claramente evidente que la falta de recubriendo en sus tabletas es el principal factor que determina las diferencias encontradas con las tabletas de Inderal®. Estas diferencias en la disolución, se pueden traducir, durante su administración a los pacientes, en una absorción mucho más rápida del medicamento genérico conllevando a un aumento en las concentraciones plasmáticas esperadas, que si bien producen el efecto requerido, podrían presentar una mayor incidencia de efectos adversos (bradicardia, hipotensión, fatiga,

confusión, broncoespasmo, disturbios gastrointestinales, reacciones alérgicas) debido a que el clorhidrato de propranolol es un bloqueador β -adrenérgico no selectivo (5,6).

Finalmente, debido a que la legislación de nuestro país no exige estudios de bioequivalencia para otorgar el Registro Sanitario a un medicamento genérico, existen en el mercado farmacéutico peruano un gran número de éstos que muchas veces no cumplen con los requisitos de bioequivalencia con los medicamentos innovadores. Entre las razones de la falta de reglamentos en este ámbito, figuran el costo y tiempo que implica realizar estudios de bioequivalencia in vivo. Si embargo, conociendo que la disolución in vitro de los medicamentos de clase 1 del SCB bajo condiciones fisiológicas, reflejan el proceso de disolución in vivo; siendo éste el principal factor limitante en la absorción de estos medicamentos; sería conveniente realizar y promover la ejecución de este tipo de estudios para sentar las bases de la bioequivalencia de medicamentos en nuestro país, por ser estos más rápidos, fáciles y menos costosos de realizar.

CONCLUSIONES

Del estudio sobre la bioequivalencia in vitro de tabletas de Propranolol genérico 40 mg de liberación inmediata e Inderal® se llegó a la conclusión: Los perfiles de disolución de Propranolol Genérico 40 mg de liberación inmediata e Inderal® no son similares ($f_2 < 50$) por tanto tampoco no bioequivalentes in vitro.

Conflicto de intereses

No se presentan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos Administración de Alimentos y Drogas. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER). Agosto de 2000. Guía para la industria. Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in

- vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. Disponible en:
 URL//<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
2. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos Administración de Alimentos y Drogas. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER). Agosto de 1997. Guía para la industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Disponible en:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
 3. Groupe BCS. Working Group on Biopharmaceutics Classification System (BCS). Disponible en:
 URL//http://www.fip.org/www2/sciences/index.php?page=pharmacy_sciences&pharmacy_sciences=sciences_biovail_groupbcs
 4. Inderal Product Information. AstraZeneca Pty Ltd. 2006. Disponible en:
 URL//http://64.233.169.104/search?q=cache:c-Yl_-jOTB8J:www.pbs.gov.au/pi/appinder10206.pdf+INDERAL+PRODUCT+INFORMATION&hl=es&ct=clnk&cd=3&gl=pe
 5. Productos Farmacéuticos. Cardiólogos on line. Perú Medical. 2004. Disponible en:
 URL//<http://www.cardiologos.org/profarma/pd/pd084.html>
 6. Hardman J, Limbird L. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10 ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México. 2003. p.258-269
 7. Harvey, Jr. Protección a las patentes farmacéuticas; una plataforma para la inversión, competitividad y mejoras en la salud de las Américas. Asociación de Investigación y Fabricación Farmacéutica Americana. USA. Marzo de 1996. Disponible en:
 URL//http://www.sice.oas.org/ip/Phrma_s.asp
 8. Volonté M. Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Clorhidrato de Propranolol. Acta Farm. Bonaerense 24 (4): 538-42 (2005). Disponible en:
 URL//http://www.actafarmbonaerense.com.ar/revistas/trabajos/24_4/08_volonte_h26sjx9j.pdf.
 9. Gudrun F. Guidelines on Dissolution Profile Comparison. Drug Information Journal, Vol. 35, pp. 865-874, 2001. Disponible en:
 URL//<http://www.aapspharmscitech.org/articles/pt0401/pt040107/pt040107.pdf>.
 10. The United States Pharmacopeial. The United States Pharmacopeial Convention. 29° ed. U.S.P. 2006.
 11. CidE. Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos. 1 ed. Ed Boligraf Ltda: Santiago de Chile; 1993. p. 98-1129.
 12. Vogelpoel H, Welink J. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93, No. 8, August 2004. Disponible en:
 URL//http://www.fip.org/files/fip/BPS/BA_BE/Becker%202007.pdf.
 13. Wade A, Weller P. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2° ed. Ed. The Pharmaceutical Press. Inglaterra. 1994. p. 76, 126-134, 199-205, 229-231, 252-259, 280-281, 529-531
 14. Hernández F. Notas Galénicas. Panacea Vol. 2, n. 6. Diciembre, 2001. Disponible en:
 URL//http://64.233.169.104/search?q=cache:Fmiw0x72TTkJ:www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n6_NotasGalenicas.pdf+aglutinantes+diluyentes&hl=es&ct=clnk&cd=14&gl=pe
 15. Aulton M. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2 ed. Ed Elsevier S.A. España. 2004. p. 441-445.