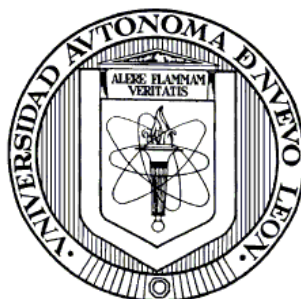


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**Estudio Comparativo del Perfil de Disolución
de Tabletas Genéricas de Metildopa y Aldomet**

Por

Maribel Restituyo Silis

**Como requisito parcial para obtener el grado de
MAESTRIA EN CIENCIAS con orientación en
Farmacia**

San Nicolás de los Garza N.L México junio de 2007

Estudio Comparativo del Perfil de Disolución de Tabletas Genéricas de Metildopa y Aldomet

Aprobación de la Tesis:

Director de Tesis

Secretario

Vocal

Dr. Juan Manuel Barbarin Castillo
Subdirector de Estudios de Postgrado

RESUMEN

Maribel Restituyo Silis

Fecha de graduación julio, 2007

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

**Título del Estudio: Estudio Comparativo del Perfil de Disolución de
Tabletas Genéricas de Metildopa y Aldomet**

**Número de
páginas: 62**

**Candidato para el grado de Maestría en
Ciencias con orientación en Farmacia**

Área de Estudio: Farmacia

Propósito y Método del Estudio: Evaluar la intercambiabilidad entre el medicamento innovador Aldomet y los genéricos de metildopa que han sido instituidos para reducir los costos que representa la producción de medicamentos en el ámbito de salud y determinar si cumplen con ser una alternativa segura y eficaz en su consumo.

Se estudiaron los medicamentos conteniendo metildopa como principio activo: producto innovador, genérico y genérico intercambiable "GI" (elaborado para el sector salud) utilizados para el control de la hipertensión arterial.

En la parte experimental se llevó a cabo lo descrito en la NOM 177 SSA1-1998 que establece las normas y los procedimientos para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable, en base a la cual se compararon los perfiles de disolución de los medicamentos estudiados. Para evaluar la calidad de los productos, se realizaron pruebas fármaco-técnicas basadas en las Farmacopeas mexicana y americana vigentes.

Contribuciones y Conclusión: El estudio es una fuente de información acerca de la calidad biofarmacéutica de algunos medicamentos antihipertensivos conteniendo metildopa como principio activo existentes en el mercado nacional y una base de datos para futuras revisiones de estos productos.

Todos los medicamentos en este estudio pasaron las pruebas de calidad descritas para tabletas, pero al comparar los perfiles de disolución, las tabletas genéricas y las genéricas intercambiables no presentaron similitud, pues se observa una rápida disolución en comparación con el producto innovador, por lo que no cumplen con los criterios de equivalencia *in vitro*.

FIRMA DEL ASESOR: _____

DEDICATORIA

Para mi hija Eimy Chantal, por la inspiración que hiciste nacer en mí, con tu llegada y por que este tiempo que hemos invertido sea de bendición para los dos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios,

Gracias por darme esta oportunidad y por estar a mi lado durante todo este tiempo brindándome tu amor, fuerza y salud en cada momento.

Gracias, por que sin ti no lo hubiera logrado, tu eres fiel en todo.

A Dios sea la gloria y la honra mi Señor y Salvador.

A Secretaria de Relaciones Exteriores,

Gracias por mantener estos tipos de programa brindándole apoyo al ciudadano extranjero para superarse, gracias por haberme elegido y formar parte de la gran cadena de becarios subscripto a esta institución.

Al departamento de Sub-dirección de postgrado,

Gracias, Dr. Barbarin y Kary por su amabilidad y cortesía en su trato que me brindaron desde el primer contacto hasta el final, eso me lleno de seguridad y confianza, que Dios los bendiga.

A mi asesora, Dra. Sandra L. Gracia Vásquez,

Gracias, por que no solo fue maestra, sino amiga con la entera disposición y apoyo tanto usted como su esposo, gracias por su paciencia y por compartir conmigo sus conocimientos. Dios te bendiga.

A los miembros de la Iglesia Dios Esta Aquí

Gracias, a todos ustedes por extenderme su mano amiga y por todo su apoyo brindado tanto para mí como para mi hija, realmente me sentí parte de la familia.

Ustedes forman parte importante en mi vida, y mis oraciones estarán siempre con ustedes.

Que Dios los bendiga y que la fe y el amor que un día sembró en ustedes sigan creciendo en abundancia.

A mi hermana y amiga Yasmina Villareal,

Gracias, por que nunca apartaste de mi tu amistad, y me extendiste tu mano ayudándome con mi gran tesoro, Eimy, se que Dios te puso en mi camino, ha sido de gran bendición conocerte.

Aunque exista distancia entre nuestros países, que eso nunca nos llegué a separar porque mi corazón te olvidara jamás. Te recordare por siempre y sabes que puedes contar conmigo para lo que sea.

Que el amor de nuestro Señor Jesucristo repose siempre sobre ti y conceda tu más profundas peticiones.

Bendiciones por siempre..

De corazón Maribel Restituyo Silis.

A todo el personal del Instituto Interamericano,

Gracias, por sus atenciones, cuidado y amor les pido a Dios que siempre permanezca con ustedes y le de la guía necesaria para seguir con tan importante valor, especialmente a ti Dalia, que Dios te de toda la sabiduría que necesitas para seguir adelante.

TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo | | Página |
|------------|---|--------|
| 1 | Introducción | 1 |
| | 1.1 Antecedentes | 1 |
| | 1.2 Hipótesis | 10 |
| | 1.3 Objetivos de la investigación | 11 |
| | 1.4 Pruebas de control de calidad | 12 |
| | 1.5 Perfiles de disolución | 23 |
| | 1.6 Validación del método analítico | 24 |
| 2 | Materiales y Métodos | 26 |
| | 2.1 Selección de los medicamentos | 26 |
| | 2.2 Reactivos | 28 |
| | 2.3 Equipos | 28 |
| | 2.4 Pruebas de control de calidad | 29 |
| | 2.5 Perfiles de disolución | 36 |
| 3 | Resultados | 38 |
| | 3.1 Pruebas de control de calidad | 38 |
| | 3.2 Perfiles de disolución | 43 |
| | 3.3 Comparación de los perfiles de disolución | 46 |
| 4 | Discusión de resultados | 49 |
| 5 | Conclusiones | 51 |
| 6 | Bibliografía | 52 |
| Apéndice A | Espectros de absorción región visible | 57 |

LISTA DE TABLAS

| Nº de tabla | | Página |
|-------------|---|--------|
| 1 | Determinación de espesor en mm de las tabletas. | 38 |
| 2 | Determinación de dureza en kp de las tabletas | 38 |
| 3 | Determinación de friabilidad de las tabletas en por ciento | 39 |
| 4 | Determinación de identidad longitud de onda en nm | 39 |
| 5 | Variación de peso en mg de las tabletas | 39 |
| 6 | Determinación de uniformidad de contenido de las tabletas en % | 40 |
| 7 | Determinación del principio activo por tableta en % | 40 |
| 8 | Determinación de desintegración con respecto al tiempo | 41 |
| 9 | Determinación del % disuelto | 42 |
| 10 | Por ciento disuelto de metildopa vs. tiempo para las tabletas de Aldomet | 43 |
| 11 | Por ciento disuelto de Metildopa vs. Tiempo para tabletas del GI | 44 |
| 12 | Por ciento disuelto de Metildopa vs. Tiempo para tabletas Hipermessel | 45 |
| 13 | Comparación de los datos de los perfiles de disolución de las tabletas de metildopa | 46 |

LISTA DE FIGURAS

| No de figura | | Página |
|--------------|---|--------|
| 1 | Estructura química de la metildopa | 6 |
| 2 | Durómetro y medidor de espesor Vankel | 13 |
| 3 | Friabilizador Vankel | 14 |
| 4 | Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer | 15 |
| 5 | Balanza analítica AND A &D Weighing | 16 |
| 6 | Desintegrador Vankel | 19 |
| 7 | Tableta de Aldomet | 27 |
| 8 | Tableta GI del sector salud | 27 |
| 9 | Tableta genéricas Hipermessel | 27 |
| 10 | Disolutor Vankel | 35 |
| 11 | Paleta del disolutor aparato 2 | 36 |
| 12 | Linealidad del sistema para cuantificar metildopa en tabletas | 41 |
| 13 | Linealidad del método para cuantificar metildopa en tableta | 41 |
| 14 | Perfil de disolución de tabletas Aldomet | 43 |
| 15 | Perfil de disolución de tabletas GI | 44 |
| 16 | Perfil de disolución de tabletas Hipermessel | 45 |
| 17 | Comparación de los perfiles de disolución Aldomet vs. GI | 47 |
| 18 | Comparación de los perfiles de disolución Aldomet vs. Hipermessel | 47 |
| 19 | Comparación de los perfiles de disolución | 48 |

Lista de abreviaturas y unidades

GI = Genérico intercambiable

FEUM = Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

$\mu\text{g} / \text{mL}$ = microgramos /mililitro

CV= Coeficiente de variación

DER = Desviación estándar relativa

Desv. Std = Desviación estándar

mm= milímetros

rpm =Revoluciones por minuto

FDA= Food and Drug Administration

T_{MAX} = Tiempo máximo

C_{MAX} = Concentración máxima

SRef = Sustancia de referencia

% = Por ciento

Fig. = Figura

pKa = Constante de disociación de la sustancia

UV-Vis = Ultravioleta-visible

ENSANUT= Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ENSA = Encuesta Nacional de Salud

HTA = Hipertensión arterial

IMSS = Instituto Mexicano de Seguro Social

Glosario

Medicamentos = Se llama así a toda sustancia de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Medicamento de referencia = Medicamento innovador que guarda todos los derechos y protección que se da oficialmente le otorga la patente.

Medicamento genérico intercambiable = es la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

Medicamento genérico = Medicamento comúnmente conocido por el nombre genérico del principio activo y que carece de pruebas de intercambiabilidad con el medicamento innovador; son de propiedad pública y no están protegidos por una patente.

Principio activo = Es el ingrediente activo de un preparado farmacéutico y el que posee la propiedad farmacológica y terapéutica en la formulación de un medicamento.

Material de referencia = material o sustancia en el cual uno o mas valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y bien definidos, para ser utilizados para la calibración de aparatos, la evaluación de un método de medición o para asignar valores a los materiales.

Hipertensión gestacional = Se define como el aumento de hipertensión arterial sin la presencia de otros síntomas de preeclampsia desde el primer trimestre de gestación. En algunas mujeres ésta puede ser una manifestación temprana de preeclampsia, mientras que en otras mujeres puede ser un signo temprano de hipertensión crónica no conocida.

Biodisponibilidad = a la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

In vivo= El término se refiere a procesos biológicos que ocurren dentro de un organismo vivo.

Equivalencia química = es la semejanza de un mismo principio activo con una dosis nominal idéntica, en dos medicamentos destinados a una vía de administración común y forma farmacéutica parecida (tableta y cápsula) y cumplen con las mismas normas

fisicoquímicas oficiales, por ejemplo, la valoración del principio activo y tiempo de disgregación.

Equivalencia farmacéutica = cuando dos formas farmacéuticas de la misma especie, contienen el mismo principio activo a una dosis nominal idéntica. Y cumplen con lo establecido en la farmacopea, por ejemplo, la cinética de liberación *in vitro* del principio activo.

Equivalencia farmacológica = se refiere a la incorporación de dos moléculas químicamente distintas en dos medicamentos, que conducen a una misma actividad intrínseca, lo que indica la presencia *in vivo* de un mismo sustrato molecular activo. Las sales o ésteres de un mismo principio activo poseen esta equivalencia, en la medida en que una parte de la actividad no es imputable al agente salificante o esterificante.

CAPÍTULO 1

1.1 Antecedentes

La calidad de los productos farmacéuticos es sin duda un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de la población, su bienestar y calidad de vida. Aunque la producción de éstos ha significado un aumento en el gasto de costo de la salud, en México como en otros países, se están buscando alternativas para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades y una de ellas ha sido la producción de medicamentos genéricos que se comercializan a bajo precio y se expenden en farmacias exclusivas u otros canales informales conocidos como mercado de impulso, del que no se dispone de información económica sólida. Sobre estos medicamentos existe preocupación de la comunidad médica y la población general acerca de la calidad de éstos, específicamente en lo que respecta a la potencia de ellos, lo que se traduce en un aspecto terapéutico inadecuado, que a su vez representa un riesgo para la salud y además una fuga de recursos.^{1,2}

Un medicamento genérico es un producto farmacéutico fuera de patente, que puede ser comercializado por agentes diferentes a sus descubridores bajo el nombre de su principio activo. El concepto se aplica solo al ingrediente activo, pero no así a los aditivos ni al método de manufactura, mismos que podrán variar con cada fabricante.³

A fin de garantizar la eficacia y seguridad, el medicamento genérico deberá poseer en teoría las mismas propiedades del innovador y al igual que los medicamentos de marca deberán cumplir con las pruebas de control de calidad.

En base a la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en México, tanto en el sector privado como en el sector salud, cumplen con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia; la sustitución de un medicamento de marca por uno genérico, no deberá implicar ningún riesgo para la salud.⁴

Sin embargo, hay evidencia empírica de la existencia de diferencias terapéuticas entre éstos medicamentos y los de marca, así mismo, entre los consumidores existen muchas dudas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos genéricos. Esto puede ser atribuido a diferencias en los procesos de manufactura y excipientes utilizados.^{5, 6}

Existe desconfianza acerca de prescribir medicamentos según el nombre genérico. Con frecuencia el profesional de salud prescribe una marca definida, sin considerar su costo⁷ ya que desea evitar la posibilidad de adquirir un producto de calidad dudosa que no cumpla con el efecto farmacológico, y/o represente un riesgo para el paciente, sin embargo, la decisión final en la adquisición del medicamento la tiene el consumidor, quien generalmente toma la opción mas económica.^{8, 9}

Los argumentos a favor del uso de los medicamentos genéricos se basan, en su mayor parte en la posibilidad del beneficio económico para el paciente.

Los argumentos en contra, regularmente incluyen preocupación acerca de la equivalencia terapéutica cuando se cambia de un producto (patentado o no) a otro, además muchos nombres genéricos son difíciles de recordar y de pronunciar.¹⁰

Dos medicamentos se consideran “equivalentes terapéuticos” si son equivalentes farmacológicos, equivalentes químicos y equivalentes farmacéuticos, que a una posología idéntica, producen la misma eficacia terapéutica controlada.^{11, 12}

La equivalencia terapéutica no implica necesariamente bioequivalencia, ya que las diferencias en excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la disolución o en la biodisponibilidad de dos formulaciones orales. Se considera que dos medicamentos son bioequivalentes, cuando no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.¹³⁻¹⁵

Para que los medicamentos genéricos no constituyan ningún riesgo para el paciente se debe demostrar su intercambiabilidad con el medicamento innovador.¹⁵

La Norma Oficial Mexicana No.177 SSA1-1998 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Entre otras pruebas, se realiza la evaluación de los perfiles de disolución, que comprende la determinación experimental de la velocidad a la cual el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.¹⁶

Se ha considerado que la caracterización de los perfiles de disolución *in vitro* es esencial para evaluar las propiedades de la formulación de una tableta y para comparar las formulaciones de referencia con las de estudio; ya que al existir una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, es posible predecir el comportamiento *in vivo*.¹⁷

La evaluación satisfactoria del perfil de disolución permite una predicción de buena biodisponibilidad *in vivo*, es decir, el medicamento alcanzará el nivel terapéutico en el tiempo adecuado.^{18, 19}

En esta investigación se ha elegido metildopa como sustancia de estudio, utilizada en el control de hipertensión arterial, uno de los padecimientos más relevantes que afecta a la población en México,²⁰ y de la cual se disponen tabletas del producto innovador, genéricas y genéricas intercambiables (GI) elaboradas para el sector salud.

La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad crónica que más frecuentemente atienden los médicos del primer nivel de atención primaria de todo el mundo. La identificación oportuna y el tratamiento adecuado de la hipertensión arterial son fundamentales para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, así como la morbilidad y la mortalidad asociada con estos padecimientos.²¹

En México la prevalencia de hipertensión global es de 30.7% de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000; en el caso de los hombres es de un 32.6% y 29.0% para mujeres. Después de los 50 años de edad, la prevalencia de hipertensión supera el 50%. Se estima en más de 15 millones los hipertensos entre los 20 y 69 años de edad. Es importante

destacar que más de la mitad de la población con HTA lo ignora y de acuerdo a Rosas-Peralta la tasa de población hipertensa va en aumento.²²

Al realizarse la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT), los resultados continúan siendo alarmantes, donde la prevalencia de hipertensión arterial en la población global resultó de 30.8%. La mayor parte de los diagnósticos en las mujeres eran ya conocidos por ellas, mientras que la mayor parte de los hombres fueron diagnosticados al aplicar esta encuesta.²³

La hipertensión es una complicación frecuente del embarazo, se presenta aproximadamente en el 10% de todos los embarazos y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las madres y neonatos a nivel mundial.²⁴

Los fármacos antihipertensivos pueden dañar al feto, ya sea indirectamente, disminuyendo el flujo sanguíneo placentario, o de manera directa alterando su circulación cardiovascular.²⁵ La elección del tratamiento para la hipertensión en el embarazo requiere mayor atención para no causar daños ni a la madre ni al feto.²⁶

El fármaco más utilizado para disminuir la hipertensión gestacional es la metildopa. De acuerdo a la NOM-030-SSA2-1999, para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial se considera el fármaco de primera elección debido, a los beneficios que ofrece, al no afectar la circulación fetal ni placentaria durante el primer trimestre de embarazo haciendo que su uso sea seguro.²⁷

Metildopa como sustancia activa y medicamento

La metildopa es α -metil-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina que corresponde a la siguiente estructura

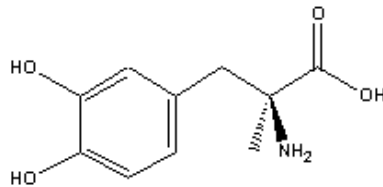


Figura 1. Estructura química de metildopa²⁸

Es un pro-fármaco que ejerce su efecto antihipertensivo a nivel central a través del metabolito activo α -metil norepinefrina.

La dosis inicial habitual de metildopa es de 250 mg dos veces al día, y hay poco efecto adicional con más de 2 g/día.²⁹

Cuando se administra por vía oral, la metildopa se absorbe mediante un transportador aminoácido activo. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan de dos a tres horas después de la ingestión oral.³⁰

La metildopa se excreta en la orina principalmente como un conjugado sulfato (50 a 70%) y como medicamento original (25%). La fracción restante se excreta como otros metabolitos, entre ellos metildopamina, metilnoradrenalina y productos o-metilados de esas catecolaminas.

Su vida media es breve, y su efecto máximo se alcanza en 6-8 horas, lo que permite dosificarla una o dos veces al día.³¹

Además de disminuir la presión arterial, los metabolitos activos de la metildopa actúan sobre los receptores α_2 -adrenérgicos en el tallo cerebral para inhibir los centros de los cuales depende la vigilia y la agudeza mental.

Así la metildopa produce sedación, en gran parte transitoria y otras consecuencias adversas que no se relacionan con su efecto farmacológico, tal es el caso de la hepatotoxicidad, a veces relacionada con fiebre, es un efecto tóxico infrecuente pero en potencia grave de la metildopa.

En tratamientos más prolongados (mínimo un año) la metildopa puede causar anemia hemolítica, y menos frecuente puede aparecer leucopenia, trombocitopenia, aplasia eritrocítica, síndrome parecido a lupus eritematoso, erupciones cutáneas liquenoides granulomatosas, miocarditis, fibrosis retroperitoneal, pancreatitis, diarrea y malabsorción.³²

El estudio de Fernández-Marcote describe los efectos adversos inducidos por la metildopa después del primer mes de tratamiento, sin consumir otro medicamento y con la exclusión de otras enfermedades hepato-biliares indicando que la metildopa provoca elevación de las transaminasas asintomática en el 5% y lesión hepática en menos del 1% de los casos. La hepatotoxicidad por α -metildopa fue descrita por Elkington en 1969 por lo que es necesario conocer los efectos secundarios y monitorear la función hepática tras la iniciación del tratamiento.³³

Por lo tanto es de importancia evaluar la calidad de las tabletas con metildopa como sustancia activa ya que diferentes formulaciones y procesos de manufactura dan lugar a diferentes velocidades de absorción, lo que modifica el tiempo de presentación del efecto farmacológico que puede dar lugar a repercusiones importantes en los pacientes que consuman este fármaco, principalmente mujeres embarazadas.³⁴

La liberación de metildopa de una tableta va a depender de la facilidad para disolverse o solubilizarse bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad en el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del rendimiento *in vivo*.³⁵

Aspectos biofarmacéuticos generales de las tabletas

La FDA (Food & Drug Administration) exige que el producto genérico sea comparable con una diferencia en actividad farmacológica de no más o menos de 20-30% al fármaco original. La primera consecuencia de esta regla es que dos productos genéricos del mismo fármaco, pueden ser hasta 60% diferentes entre sí; (uno aprobado 30% más activo, el otro 30% menos activo), lo que implicaría serios efectos indeseados si se intercambian en un mismo paciente indiscriminadamente. Este porcentaje de diferencia está en la *Biodisponibilidad*.³⁶

La biodisponibilidad se entiende desde dos puntos de vista: como una característica del fármaco, que le permite estar disponible para el organismo; y como una característica del medicamento que contiene a dicho fármaco. Así, la biodisponibilidad se define como una característica biofarmacéutica que expresa simultáneamente la cantidad de fármaco absorbido (grado de absorción) y la velocidad con la cual el fármaco se absorbe, a partir de la dosis contenida en una forma farmacéutica administrada a un organismo vivo (humano o animal), para llegar a la circulación general.³⁷

La absorción es un proceso farmacocinético que comprende el ingreso de la molécula de fármaco al organismo, desde su sitio de administración inicial hasta alcanzar la circulación sistémica.

Existen varios factores que condicionan la absorción como también circunstancias que pueden alterar este proceso; la vía de administración, a su vez, impone determinadas características especiales que determinan cambios en el proceso de absorción.

Dentro de estos factores, están las características fisicoquímicas de la molécula y la forma farmacéutica.

Las características fisicoquímicas de la molécula. Incluyen el peso molecular o tamaño de la molécula, carácter ácido o base, el valor de su pKa, el coeficiente de partición lípido/agua.

Forma farmacéutica. La presencia de excipientes y aditivos, que junto al principio activo en una forma farmacéutica dada conforman al medicamento, tienen una influencia significativa en la capacidad de disgregación y disolución de la preparación farmacéutica, condicionando la velocidad de absorción.³⁸

La absorción puede variar significativamente entre diferentes fórmulas de un mismo principio activo, afectando principalmente su biodisponibilidad,³⁹

La disolución es el paso más importante pues está íntimamente relacionado con los procesos de absorción, determinantes en la biodisponibilidad de un medicamento administrado por vía oral.^{40, 41}

1.2 Hipótesis

Existe diferencia de los perfiles de disolución entre los productos genéricos de metildopa y el medicamento Aldomet.

1.3 Objetivos

Objetivo General

Comparar los perfiles de disolución de tabletas de Aldomet® con tabletas genéricas marca Hipermessel y genéricas intercambiables del laboratorio Novag Infancia para establecer la equivalencia *in vitro*.

Objetivos Particulares

- Evaluar la calidad de las tabletas para cada producto según lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) para tabletas de metildopa.
- Reproducir el método descrito en la FEUM para la disolución de tabletas de metildopa
- Aplicar la NOM-177-SSA1-1998 para establecer la comparación de perfiles de disolución entre los medicamentos de prueba.
- Reportar los datos obtenidos a la institución de seguridad social.

CAPÍTULO 2

2.1 Pruebas de control de calidad ^(15, 42- 45)

Espesor

Es una propiedad que permite la reproducción de comprimidos idénticos en apariencia y también para asegurar que cada lote de producción pueda envasarse con determinados componentes. Si los comprimidos son más gruesos que lo especificado, es factible que una cantidad dada ya no os ten frascos de cierto tamaño.

El espesor de los comprimidos puede variar sin que haya cambios en el peso debido a diferencias en la densidad de la granulación y la presión aplicada, así como la velocidad de compresión aplicada a los comprimidos.

El espesor se determina con un calibre o medidor del espesor, que trabaja con milímetros; en algunos aparatos está adaptado al durómetro (Fig. 2).

Puede permitirse una variación de $\pm 5\%$.

Dureza

La dureza de un material se define como su capacidad de resistir la penetración de otro, según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc.

Si el comprimido es muy duro, puede no desintegrarse en el periodo de tiempo establecido o quizás no satisfaga las especificaciones de disolución; si es demasiado blando, no soportará la manipulación durante las sucesivas operaciones del proceso, como cobertura o envase y transporte.

La dureza se determina en un medidor de dureza, llamado durómetro (Fig.2) que mide la fuerza requerida para romper el comprimido cuando se le aplica una fuerza generada por un resorte enrollado. En todo el comprimido la fuerza se mide en Kilolibras (kp) y se considera un valor de 4 kp el mínimo necesario para una dureza satisfactoria.



Figura 2. Durómetro y medidor de espesor Vankel

Friabilidad

Es la capacidad que tienen los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia. Se mide con un friabilizador (Fig. 3) ideado para evaluar su capacidad de resistir el desgaste por rozamiento durante el envase, la manipulación y el transporte.

Se determina pesando una cantidad de comprimidos, que luego se deposita en el aparato donde se exponen a rodamientos y choque repetidos que dan como resultado una caída libre dentro de la maquina.

Después de determinadas rotaciones, los comprimidos se pesan y la pérdida de peso indica su capacidad para soportar este tipo de desgaste.

La friabilidad no debe ser mayor al 1%.



Figura 3. Friabilizador Vankel

Pruebas de identidad

La identidad de un fármaco puede determinarse mediante diversas pruebas que comprenden reacciones de color, espectros de absorción en la región visible⁴⁶ (Fig. 4), técnicas cromatográficas y/o la obtención de espectros infrarrojos tanto de la sustancia de prueba como de la referencia entre otras.



Figura 4. Espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer

Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se puede demostrar por la variación de la masa o de contenido. Los requisitos de variación de la masa deben aplicarse si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50% o más del preparado farmacéutico. Esta

prueba se aplica para asegurar la potencia del fármaco en las tabletas. La uniformidad de contenido depende de: la uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, la segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y la variación del peso de las tabletas.

Variación de masa o peso

El llenado volumétrico de la cavidad matriz determina el peso del comprimido. El peso puede variar debido a problemas de granulación y/o problemas mecánicos, o bien a la falta de uniformidad de los gránulos ya que el llenado siempre es volumétrico.

Se determina pesando con precisión cierta cantidad de tabletas en una balanza analítica (Fig. 5) y calculando la masa promedio.



Figura 5. Balanza analítica AND A & D Weighing

Uniformidad de contenido

Se realiza con el objeto de asegurar que cada unidad posea la cantidad de fármaco determinada, con poca variación de lote a lote. Está basado en el ensayo de los contenidos individuales del ingrediente activo de un número de unidades de dosis únicas, para determinar si los contenidos individuales

están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra y se debe aplicar cuando el principio activo se encuentre en menores proporciones que los establecidos para la variación de masa.

Criterio:

De manera general si el promedio de los límites especificados para el contenido de principio activo en la monografía individual es menor o igual al 100% (como en el caso de las tabletas de metildopa) se aplica lo siguiente:

Los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de ingrediente activo en cada una de las 10 unidades de dosis está dentro del rango del 85% al 115% de la cantidad especificada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor o igual a 6% ($CV < 6\%$). Si una unidad está fuera del rango de 85% al 115% de la cantidad etiquetada y ninguna unidad está fuera del rango del 75% al 125% de la cantidad teórica indicada en el marbete, o si la DER es mayor de 6% o si se presentan ambas situaciones, probar 20 unidades más. Los requisitos se cumplen, si no más de una unidad de las 30 tabletas está fuera del 85% al 115% de la cantidad teórica del marbete y ninguna está fuera del rango de 75% al 125% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la DER de las 30 unidades de dosis no es mayor de 7.8%.

Determinación del principio activo

La monografía del contenido químico indica la efectividad de la forma de dosificación ya que es esencial que ésta contenga la cantidad del fármaco activo indicada en el marbete.

Esta prueba se lleva a cabo en un número grande de unidades, aproximadamente en 20 tabletas, determinando al mismo tiempo la cantidad promedio de ingredientes activos. Los límites del contenido están especificados en la monografía del preparado farmacéutico que se trate.

En el caso de las tabletas de metildopa el rango está comprendido entre el 90% y el 110%

Desintegración

Asegura el tiempo requerido para que la tableta comprimida se rompa o desintegre y de origen a los gránulos listos para disolverse. En la actualidad la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, establece esta prueba como una medida sólo de rompimiento físico que no necesariamente se correlaciona con la disponibilidad del fármaco. Para que el fármaco sea absorbido debe estar necesariamente disuelto.

La prueba de desintegración es una medida de tiempo necesario bajo un conjunto de condiciones para que un grupo de tabletas se desintegre en partículas.

La prueba se realiza en un equipo llamado desintegrador (Fig. 6), el punto final de la prueba se indica cuando cualquier residuo restante es una masa blanda sin un centro blando palpable.

Los tiempos de desintegración se incluyen en la monografía del comprimido individual. Para la mayoría de los comprimidos no recubiertos, el período es de 30 minutos. Como en el caso de las tabletas de metildopa.



Figura 6. Desintegrador Vankel

Prueba de Disolución

La prueba de disolución es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida para disolverse en un medio determinado bajo condiciones experimentales controladas.

La disolución es una herramienta cualitativa que puede proporcionar una información valiosa acerca de la biodisponibilidad biológica de una droga; así como la uniformidad de un lote a otro, por lo que es considerada hoy en día una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos.

Existen diversos factores que afectan la velocidad de disolución como los relacionados con las propiedades fisicoquímicas de la droga: tamaño de partícula, estado cristalino, polimorfismo, etc.; factores relacionados con la forma de dosificación sólida, es decir, la influencia de los excipientes durante el proceso de elaboración de los preparados sólidos; además de considerar los efectos de la fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución.

Existen varios métodos para determinar la velocidad de disolución, estos han evolucionado considerablemente desde aparatos rudimentarios hasta equipos altamente sofisticados. Los equipos y técnicas de disolución se clasifican de acuerdo a la hidrodinámica asociada. Existen dos categorías generales: los de canastillas (aparato 1) y de paletas (aparato 2).

El diseño del aparato afecta los resultados de la disolución a través de diversos factores que incluyen la geometría y la estructura del recipiente, el tipo y la intensidad de la agitación; así como la composición y el volumen del medio de disolución.

Estos factores a su vez afectan la velocidad de erosión del preparado sólido intacto sobre las partículas, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una corrida a otra.

Las monografías de cada producto farmacéutico describen el medio de disolución, la velocidad de agitación y el porcentaje del fármaco que deberá disolverse en el tiempo determinado, estas condiciones están determinadas en base a las propiedades intrínsecas del fármaco y su comportamiento de disolución.

Para cápsulas y tabletas con o sin cubierta, se coloca el volumen de medio de disolución indicado para cada producto, en el vaso del aparato, se deja calentar y se permite que la temperatura del medio se equilibre. Colocar la o las unidades de dosis en el aparato, sin provocar burbujas, y operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicado en la monografía del producto, en el aparato 2 la muestra se deposita en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta.

Cuando transcurra el tiempo establecido, tomar la alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta a no menos de 10 mm de la pared del vaso. Se debe filtrar inmediatamente. El filtro debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no debe interferir con los procedimientos analíticos prescritos. Si dos o más tiempos de muestro son indicados en la monografía específica del producto, tomar la alícuota solamente en los tiempos establecidos dentro de una tolerancia de $\pm 2\%$.

Criterio: Muestra unitaria

A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba de disolución con 6 muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de $Q + 5$.

Q = cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía, expresado en por ciento de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25% son los porcentajes de la cantidad de principio activo indicada en el marbete.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 muestras adicionales (S2) y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor que Q y ninguno de los resultados individuales será menor de $Q-15\%$.

Si esto no se cumple, probar doce muestras más (S3) y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q , no más de dos de las muestras tendrán resultados menores de $Q-15\%$ y ninguna determinación será menor de $Q-25\%$.

Criterio indicado en la farmacopea para tabletas de Metildopa

$Q=80\%$

La cantidad de ingrediente activo disuelto al tiempo de 30 minutos no deberá ser menor que $Q + 5\%$ es decir, 85% . La cuantificación de la metildopa en el medio de disolución se realizó utilizando el método espectrofotométrico indicado en la FEUM.

2.2 Perfiles de disolución

Comprende la determinación múltiple de la concentración de fármaco disuelto durante el proceso de disolución. Es una curva característica que representa la concentración de fármaco disuelto contra el tiempo.

Para llevar a cabo la comparación de los estudios de los perfiles de disolución existen diversas metodologías. De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana-177-SSA1-1998 se realiza el cálculo del factor de similitud f , el cual relaciona los porcentajes de disolución del medicamento de referencia y de prueba. Siempre y cuando el coeficiente de variación del porcentaje disuelto sea menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuente.

Un valor de f comprendido entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

En general el proceso de disolución de un fármaco contenido en un medicamento, presenta una cinética de primer orden, es decir, está en función de la cantidad de principio activo sólido presente. Además de la ecuación para describir los procesos de primer orden pueden calcularse parámetros como la constante de velocidad de disolución y tiempo medio de disolución. Este último permite una evaluación comparativa de las distintas formulaciones.

2.3 Validación del método de análisis ^(15, 47 - 50)

La NOM-177-SSA1-1998 indica lo siguiente para la validación del método analítico.

Validación del método analítico

El método analítico debe estar debidamente validado y cumplir al menos con los siguientes parámetros:

Parámetros de validación del sistema

Linealidad. Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, ésta se realiza para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo pre-establecido. Se determina construyendo una curva de calibración de una misma solución de referencia con al menos cinco puntos (excepto cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

Precisión. Es el grado de concordancia de resultados de pruebas individuales, se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

Parámetros de validación del método

Linealidad. Es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis con una función de la cantidad de fármaco adicionado a la muestra. El objetivo es conocer el intervalo de concentraciones en la cual la respuesta

es lineal, se determina para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo pre-establecido. Se realiza mediante el método de estándar adicionado, esto es agregar a cada medicamento cantidades conocidas de fármaco. El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

Exactitud. El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

Precisión

Repetibilidad. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

Selectividad. Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

CAPÍTULO 3

Materiales y Métodos

3.1 Selección de los medicamentos

Se adquirieron con apoyo de la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), UANL 300 tabletas de metildopa marca Aldomet 250 mg de del laboratorio de Merck Sharp Dohme de México, S.Ade C.V. lote No.K863A con fecha de caducidad enero de 2009 y 300 tabletas de metildopa de la marca Hipermessel 250 mg del laboratorio Biomet, S.A. de C.V. lote No.0806522 con fecha de caducidad agosto de 2008, utilizadas como las tabletas genéricas (similares); y por donación del Hospital Regional de Especialidades # 23 del IMSS Dr. Ignacio Morones Prieto se adquirieron 300 tabletas de metildopa 250 mg genérico intercambiable producidas para el sector salud por laboratorio Novag Infancia, S.A de C.V lote No.04206 con fecha de caducidad octubre de 2008.

Tabletas de Metildopa estudiadas



Figura 7. Tabletas de Aldomet



Figura 8. Tabletas GI del sector salud



Figura 9. Tabletas genéricas Hipermessel

Como referencia fueron asignadas las tabletas de Aldomet de 250 mg de los laboratorios Merck Sharp Dohme de México, S.A. de C.V para comparar tabletas de metildopa de las marcas Hipermessel y las producidas para el sector salud.

3.2 Reactivos

El estándar de metildopa sesquihidratada fue obtenido de la compañía Sigma-Aldrich Química, S.A. de C.V. comprado como estándar calidad USP. Los reactivos utilizados fueron ácido sulfúrico 0.1 N, tartrato de sodio y potasio, sulfato ferroso, bisulfito de sodio, acetato de amonio, etanol al 20%, hidróxido de amonio y ácido clorhídrico 0.1N.

3.3 Equipos

-Disolutor marca Vankel modelo 10-1200 (VK7000)

No. de serie: 1-4904-0399

-Espectrofotómetro UV-VIS marca: Perkin Elmer modelo: Lambda 2S

No. de serie 7055

-Durómetro y medidor de espesor marca: Vankel modelo: 40-2200 (VK200)

No. de serie: 8-987-0399

-Friabilizador marca: Vankel modelo: 45-1200 No. de serie 4-1785-399

-Desintegrador marca: Vankel modelo: 60-3200 No. de serie: 34-206-1098

-Balanza analítica marca: AND A &D Weighing modelo: HR-200

No. de serie: 12309042

-Medidor de pH marca: Corning.

3.4 Pruebas de control de calidad

Espesor

Se midió el espesor de 10 comprimidos de cada una de las marcas analizadas con el equipo digital medidor de espesor integrado en el Durómetro Vankel.

Se calculó el valor promedio del espesor de las tabletas en mm, la desviación estándar y el coeficiente de variación

Dureza

Se determinó la dureza de 10 comprimidos de cada una de las marcas analizadas en el durómetro Vankel.

Se calculó el valor promedio de la dureza de las tabletas en kilolibras, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Friabilidad

Se pesaron en la balanza analítica digital una muestra de 10 tabletas de cada una de las marcas analizadas, se colocaron en el friabilizador Vankel y se llevó a cabo la medición bajo las siguientes condiciones: 25 rpm durante 4 minutos.

Trascurrido ese tiempo, se sacaron las tabletas retirando el polvo de la superficie de las mismas, se pesaron nuevamente en la balanza analítica y se determinó la diferencia en peso y el porcentaje de pérdida de peso.

Ensayos de identidad

Método MGA 0361

Se pesaron 20 tabletas y se calculó el peso promedio, se trituró hasta polvo fino y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de metildopa anhidra, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL y se agregó 50 mL de solución 0.1 N de ácido sulfúrico, se agitó mecánicamente durante 15 minutos, se llevó a aforación con solución 0.1 N de ácido sulfúrico, y se descartaron los primeros 20 mL del filtrado. La solución de referencia de metildopa se preparó igual a la solución de muestra. Se determinó la absorbancia de las soluciones, a la longitud de onda de máxima absorbancia

de 520 nm, en celdas de 1cm y usando ácido sulfúrico como blanco de ajuste.

Uniformidad de dosis

MGA 0299

Variación de masa o peso

Se pesaron 20 comprimidos individualmente de cada una de las marcas analizadas en la balanza analítica.

Se determinó el peso promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación.

Uniformidad de contenido

Se tomó una muestra de 30 comprimidos de cada una de las 3 marcas de tabletas estudiadas, se procedió a analizar 10 unidades individualmente como se indica en la monografía correspondiente, descrita en valoración del principio activo.

Se determinó la masa del ingrediente activo en cada una de las unidades analizadas y la desviación estándar relativa.

Valoración del principio activo

MGA 0361

Se pesaron 20 tabletas, se calculó el peso promedio, se trituro hasta polvo fino y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de metildopa anhidra, se pasó a un matraz volumétrico de 100 mL y se agregó 50 mL de solución 0.1 N de ácido sulfúrico se agitó mecánicamente durante 15 minutos, se llevó a aforación con solución 0.1 N de ácido sulfúrico, se descartaron los primeros 20 mL del filtrado. Se realizó una preparación similar de sustancia de referencia de metildopa.

Procedimiento

Se transfirieron por separado, a 3 matraces volumétricos de 100 mL, alícuotas de 5 mL de la preparación de referencia, de muestra y de una solución 0.1 N de ácido sulfúrico como blanco, respectivamente. Se agregó a cada matraz 5 mL de solución de tartrato ferroso y se llevó a aforación con la solución reguladora de acetato de amonio y se mezcló. Se determinó la absorbancia de la soluciones, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 520 nm, en celdas de 1cm, usando blanco de reactivo para ajustar el aparato.

La cantidad de mg de metildopa anhidra fue determinada con una curva de calibración realizada previamente.

Con la finalidad de documentar la linealidad y precisión del sistema, se elaboraron tres curvas de calibración de metildopa llevando a cabo la

reacción de color y determinando la absorbancia de las soluciones a 520 nm.

Desintegración

MGA 0261

Se colocaron en cada una de los seis tubos de la canastilla, una tableta de cada producto y se puso en operación utilizando agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ como líquido de inmersión, se registró el tiempo en que se disgregó todo y no quedó ninguna partícula sobre la malla.

Prueba de Disolución

La cuantificación de la metildopa en el medio de disolución se realizó utilizando el método espectrofotométrico indicado en la FEUM, como se describe a continuación.

MGA 0291. Aparato No. 2

Q = 80 por ciento

Preparación de la referencia. Se preparó una solución de la SRef. de metildopa anhidra en solución 0.1 N de ácido clorhídrico, equivalente a 44 ug/mL de metildopa anhidra.

Procedimiento. Se colocó cada tableta en el aparato con 900 mL de solución 0.1 N de ácido clorhídrico como medio de disolución, accionarlo a 50 rpm durante 20 minutos. Se filtró una porción del medio de disolución y se pasó

una alícuota del filtrado equivalente a 1 mg de metildopa anhidra, a un matraz volumétrico de 25 mL, se llevó al aforo con solución 0.1 N de ácido clorhídrico mezclando. Se determinó la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de la referencia como se indica en la valoración, a longitudes de onda de máxima absorbancia de 280 nm, en celdas de 1cm y emplear solución 0.1 N de ácido clorhídrico, como blanco de ajuste.

Se calculó el porcentaje de metildopa anhidra disuelta por medio de una curva de calibración realizada anteriormente con diferentes concentraciones de metildopa.

En este estudio se realizó además de la prueba de disolución, la prueba de perfiles de disolución que comprenden la medición del porcentaje de fármaco disuelto a diferentes tiempos, cuya gráfica es característica del proceso de disolución del fármaco.

Descripción del aparato de disolución (Fig.10)

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto, 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 mL, con una capa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua de tamaño adecuado que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a 37 ± 0.5 °C es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor mide aproximadamente 9.4mm a 10.1mm, debe de ser de acero inoxidable tipo

316 y girar suavemente sin bamboleo. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 y 150 rpm) y con una variación de $\pm 4\%$. La hélice agitadora es una paleta de $4 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ de espesor y de $19 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de alto, en forma de sección de un círculo de radio de $41.5 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ y cuerdas paralelas subtendidas de $42 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ y de $74.5 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de $35.8 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al eje transmisor al final del mango, formando una unidad que puede estar cubierta con un polímero de flurocarbono o de cualquier otro material inerte. (Fig.11) Durante la prueba se debe mantener una distancia de $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ entre la cuchilla y el fondo del vaso.



Figura 10. Disolutor Vankel

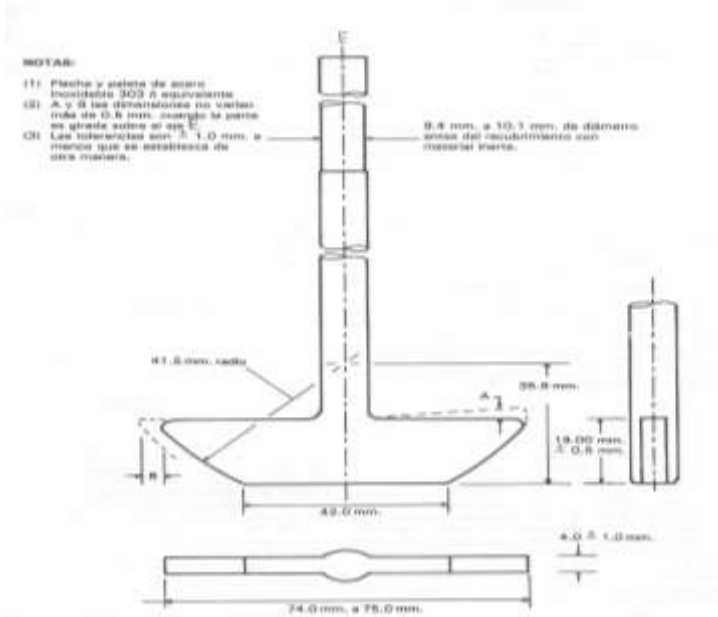


Figura 11. Paleta del disolutor aparato 2

3.5 Perfiles de Disolución

Se determinaron los perfiles de disolución para el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba considerando lo siguiente:

Unidades medidas 12 tabletas

Tiempos de muestreo: 3, 5, 10, 20, 30 y 40 minutos.

Alícuota: 4 mL del medio de disolución, sin reemplazo del mismo.

El estudio se efectuó siguiendo los lineamientos de la FEUM, se utilizó el aparato 2 de disolución con 900 mL de ácido clorhídrico 0.1 N a 37°C como medio de disolución y una velocidad de 50 rpm.

Para la medición espectrofotométrica se elaboró una curva de calibración en el rango de concentraciones del 25% al 125% (que cubrió el estándar de referencia) y se midieron las absorbancia de los estándares a una longitud de onda de 280 nm, la concentración de metildopa en cada tiempo de muestreo se obtuvo por interpolación en la curva de calibración considerando los factores de dilución respectivos a los tiempos de muestreo, siendo estos: 5.625, 5.600, 5.575, 5.550, 5.525, 5.500.

Se obtuvieron las gráficas de los perfiles de disolución para cada uno de los medicamentos estudiados.

Se obtuvieron los coeficientes de variación de los porcentajes disueltos para cada uno de los medicamentos estudiados, con resultados dentro de los límites señalados por la norma, haciendo factible la comparación.

La comparación de perfiles de disolución se llevó a cabo a través del cálculo del factor de similitud f utilizando la ecuación que se muestra a continuación:

$$f = 50 \cdot \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \right) \cdot \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right\}^{-0.5} \cdot 100$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de referencia

P_t = porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de prueba

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares

Capítulo 4

Resultados

4.1 Pruebas de control de calidad

Resultados de las pruebas de control de calidad para las tabletas de metildopa utilizadas fueron los siguientes:

Espesor en mm

Tabla 1. Determinación de espesor en mm de las tabletas.

| | Aldomet® | Metildopa GI | Hipermessel |
|----------|-----------------|---------------------|--------------------|
| Promedio | 4.66 | 4.62 | 4.06 |
| Desv.Std | 0.02 | 0.02 | 0.04 |
| % CV | 0.43 | 0.43 | 0.99 |

En el espesor, la Desv.Std y el CV son relativamente pequeños (menor a uno), lo que se refleja en unas dimensiones estándares y homogéneas.

Dureza en kp

Tabla 2. Determinación de dureza en kp de las tabletas

| | Aldomet® | Metildopa GI | Hipermessel |
|----------|-----------------|---------------------|--------------------|
| Promedio | 12 | 3 | 6 |
| Desv.Std | 1 | 0.2 | 0.9 |
| % CV | 10 | 7 | 14 |

Estos resultados muestran la mayor resistencia de Aldomet al quiebre.

Friabilidad en %

Tabla 3. Determinación de friabilidad de las tabletas en por ciento

| Aldomet ® | Metildopa GI | Hipermessel |
|------------------|---------------------|--------------------|
| 0.0253 | 0.1643 | 0.3397 |

En la friabilidad todos los valores son menores al uno por ciento, por lo que podrá resistir el traslado y la manipulación del usuario.

Prueba de Identidad (Apéndice B)

Pico de máxima absorción en la región visible

Tabla 4. Determinación de identidad longitud de onda en nm

| Metildopa SRef | Aldomet ® | Metildopa GI | Hipermessel |
|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| 526.09 | 526.49 | 526.45 | 526.48 |

En la identificación del principio activo, los picos de absorbancia de la metildopa contenida en los medicamentos estudiados son similares al presentado por la sustancia de referencia.

Variación de peso en mg

Tabla 5. Variación de peso en mg de las tabletas

| | Aldomet ® | Metildopa GI | Hipermessel |
|----------|------------------|---------------------|--------------------|
| Promedio | 356 | 346 | 476 |
| Desv.Std | 3 | 2 | 5 |
| % CV | 0.8 | 0.5 | 1.1 |

El rango de la variación de peso no excedió en valor ($CV < 6$), por lo que refiere que al igual que el espesor, el peso esta homogeneizado y dentro del parámetro.

Prueba de uniformidad de contenido en %

Tabla 6. Determinación de uniformidad de contenido de las tabletas en %

| | Aldomet ® | Metildopa GI | Hipermessel |
|----------|------------------|---------------------|--------------------|
| Promedio | 102 | 105 | 98 |
| Desv.Std | 3 | 12 | 4 |
| % CV | 3 | 5 | 4 |

Los % obtenidos están dentro de los límites generales para tabletas del 85% al 115%, asegurando la distribución uniforme del principio activo.

Ensayo de contenido de principio activo expresado en % de metildopa por tableta

Tabla 7. Determinación del principio activo por tableta en %

| | Aldomet ® | Metildopa GI | Hipermessel |
|----------|------------------|---------------------|--------------------|
| Promedio | 101.3 | 97.5 | 99.1 |

El sistema espectrofotométrico empleado es lineal en un rango de concentraciones de 30 a 70 µg/mL (Fig.12). La repetibilidad fue satisfactoria para las concentraciones analizadas obteniéndose un coeficiente de variación promedio de 0.45%. El método para cuantificar metildopa en las tabletas mostró una linealidad satisfactoria (Fig.13) con un coeficiente de correlación de 0.9993. Por otro lado no se observó interferencia alguna debida a la presencia de los excipientes de las tabletas.

Dado que el método espectrofotométrico cumple con los criterios de linealidad, precisión y exactitud establecidos, se consideró que es adecuado para utilizarse en la cuantificación de la metildopa en tabletas.

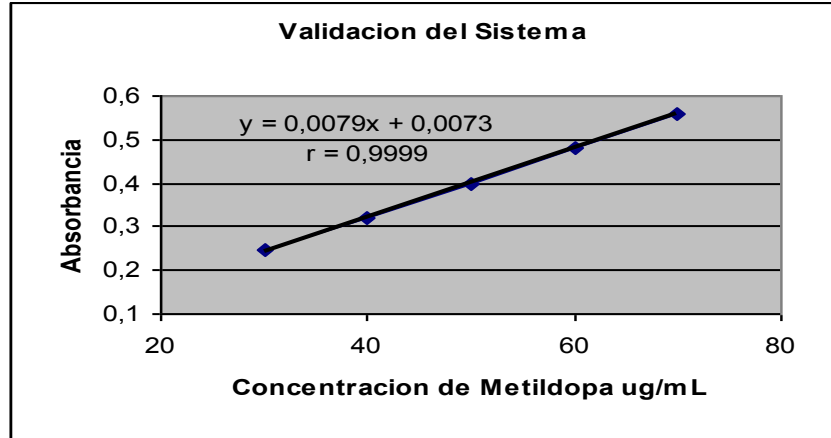


Figura 12. Linealidad del sistema para cuantificar metildopa en tabletas

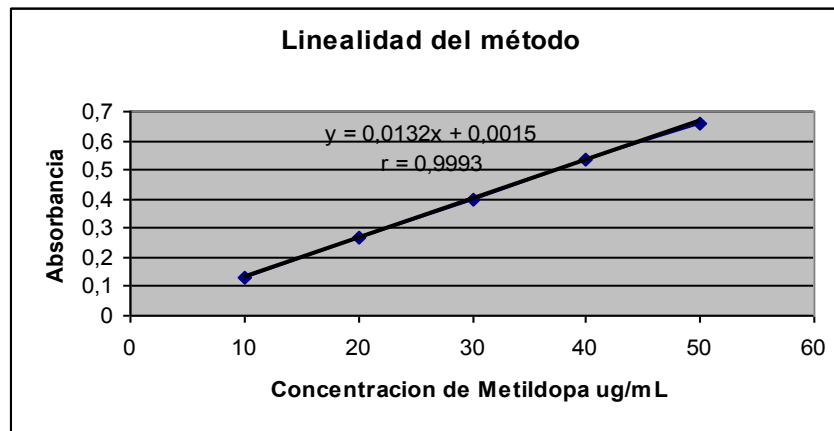


Figura 13. Linealidad del método para cuantificar metildopa en tableta

Desintegración en minutos

Tabla 8. Determinación de desintegración con respecto al tiempo.

| Aldomet ® | Metildopa GI | Hipermessel |
|------------------|---------------------|--------------------|
| 04:35 | 03:15 | 00:25 |

La prueba de desintegración da un tiempo determinado (30 minutos) por lo que todos llegan a desintegrarse antes del tiempo requerido, pero nótese la diferencia entre los medicamentos, porque esta se verá reflejada en los perfiles de disolución.

Prueba de disolución en % de metildopa disuelto por marca

Tabla 9. Determinación del % disuelto

| Tiempo en minutos | Aldomet | Metildopa GI | Hipermessel |
|--------------------------|----------------|---------------------|--------------------|
| 30 | 86 | 85 | 89 |

La prueba de disolución sólo establece un tiempo de muestreo, para los 30 minutos debe de estar disuelto una cantidad de fármaco igual al 85% del principio activo, que satisfactoriamente cada medicamento cumple con este requerimiento.

4.2 Perfiles de disolución

Tabletas de metildopa marca Aldomet

Tabla 10. Por ciento disuelto de metildopa vs. tiempo para las tabletas de Aldomet

| Tiempo (min) | % Disuelto promedio | % CV |
|--------------|---------------------|------|
| 3 | 53,77 | 8 |
| 5 | 76,28 | 3 |
| 10 | 83,38 | 6 |
| 20 | 82,55 | 6 |
| 30 | 86,43 | 3 |
| 40 | 81,71 | 7 |

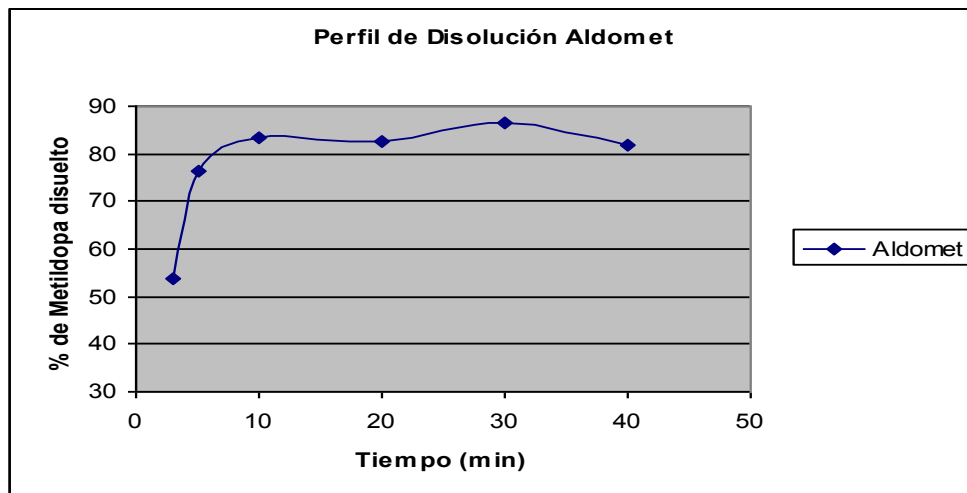


Figura 14. Perfil de disolución de tabletas Aldomet

Disolución de Tabletas de Metildopa GI

Tabla 11. Por ciento disuelto de Metildopa vs. Tiempo para tabletas del GI

| Tiempo (min.) | % Disuelto promedio | % CV |
|---------------|---------------------|------|
| 3 | 63 | 12 |
| 5 | 68 | 9 |
| 10 | 82 | 7 |
| 20 | 86 | 7 |
| 30 | 90 | 7 |
| 40 | 92 | 3 |

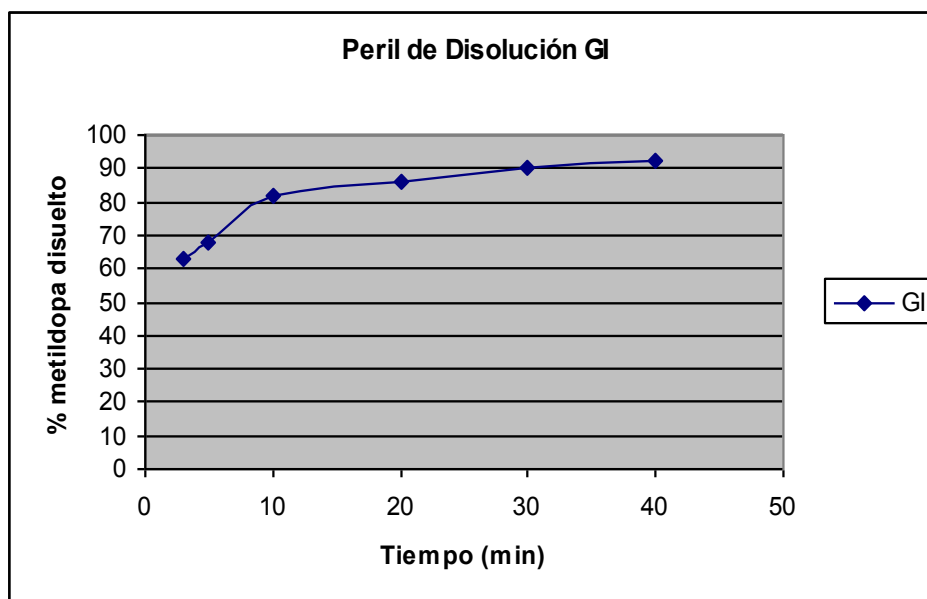


Figura 15. Perfil de disolución de tabletas GI

Disolución de tabletas de Metildopa marca Hipermessel

Tabla 12. Por ciento disuelto de Metildopa vs. Tiempo para tabletas Hipermessel

| Tiempo (min.) | % Disuelto promedio | % CV |
|---------------|---------------------|------|
| 3 | 86 | 9 |
| 5 | 84 | 8 |
| 10 | 88 | 8 |
| 20 | 91 | 5 |
| 30 | 89 | 9 |
| 40 | 86 | 9 |

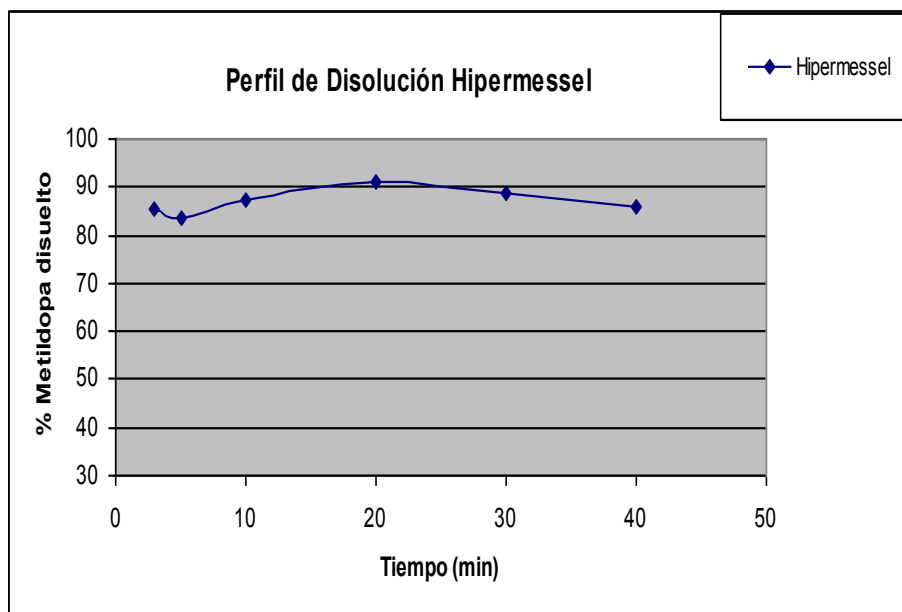


Figura 16. Perfil de disolución de tabletas Hipermessel

4.3 Comparación de los perfiles de Disolución

Tabla 13. Comparación de los datos de los perfiles de disolución de las tabletas de metildopa

| % de metildopa disuelto | | | |
|-------------------------|---------|----|-------------|
| Tiempo minutos | Aldomet | GI | Hipermessel |
| 3 | 54 | 63 | 86 |
| 5 | 76 | 68 | 84 |
| 10 | 83 | 82 | 88 |
| 20 | 83 | 86 | 91 |
| 30 | 86 | 90 | 89 |
| 40 | 82 | 92 | 86 |

Determinación del factor de similitud f en base a

$$f = 50 \cdot \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \right) \cdot \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right\}^{-0.5} \cdot 100$$

Genérico intercambiable vs. Referencia (Aldomet)

$$f = 42$$

Genéricas Hipermessel vs. Referencia (Aldomet)

$$f = 30$$

Representación gráfica de la comparación de los perfiles de disolución de tabletas Aldomet y GI

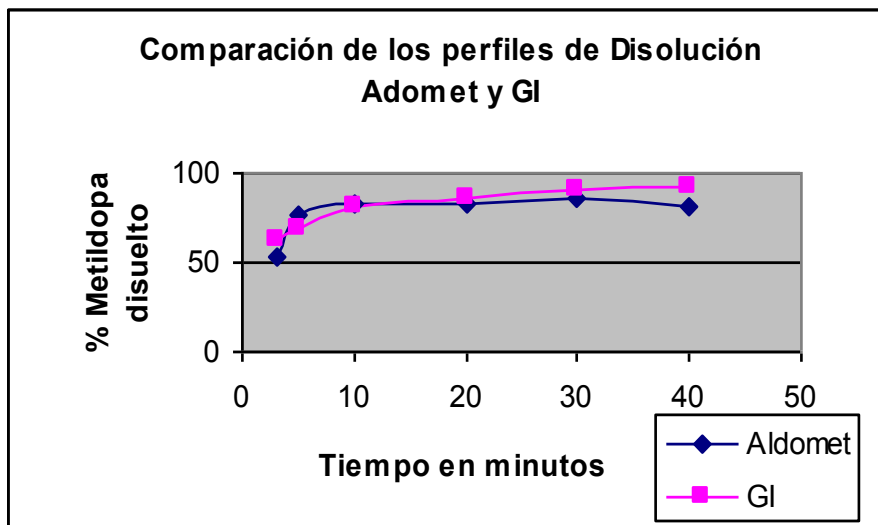


Figura 17. Comparación de los perfiles de disolución Aldomet vs. GI

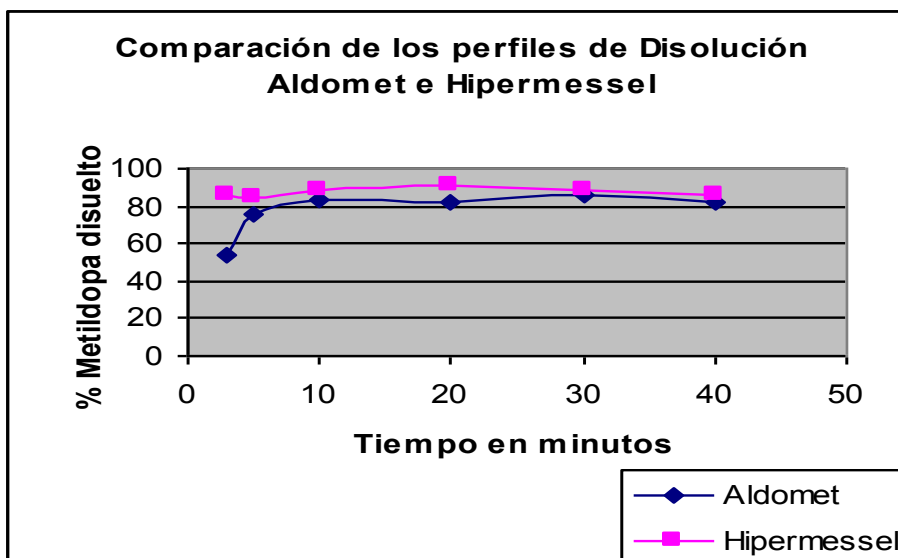


Figura 18. Comparación de los perfiles de disolución Aldomet vs. Hipermetesal

Comparación de todos los perfiles de disolución de las tabletas de metildopa

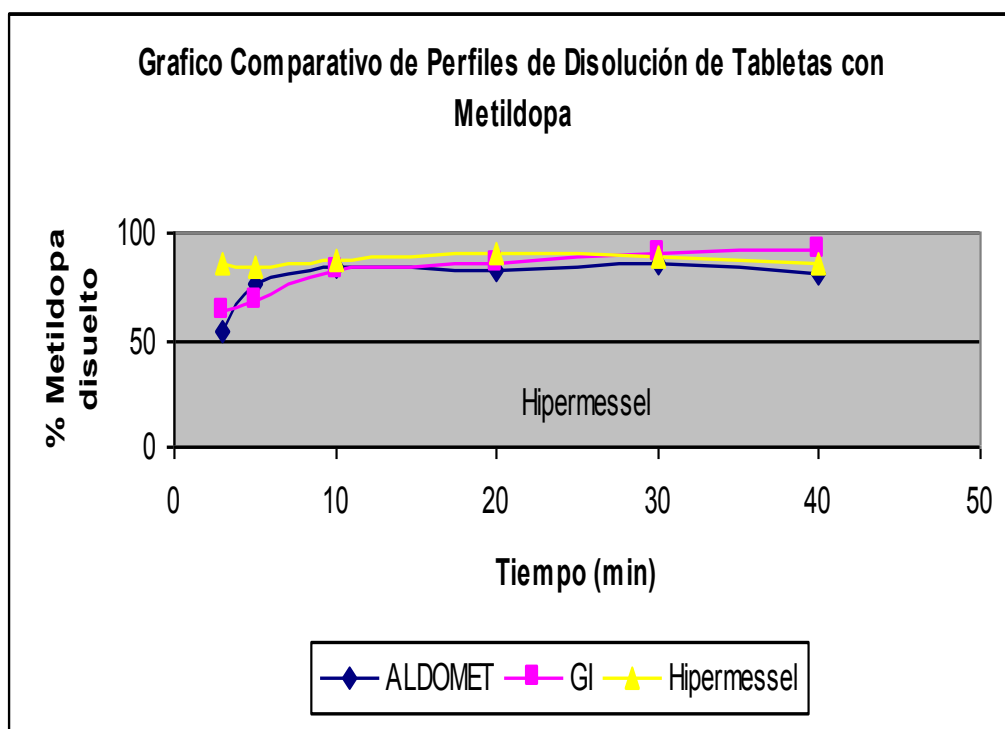


Figura 19. Comparación de los perfiles de disolución

En la figura se observan los perfiles de disolución para los mismos tiempos, la disolución del medicamento innovador va progresivamente en aumento; sin embargo los demás medicamentos empiezan con una alta disolución de principio activo desde el primer tiempo. Por lo que al caracterizar los perfiles de disolución no se superponen uno al otro.

Capítulo 5

Discusión de resultados

Se seleccionó metildopa como sustancia de estudio debido a que es un fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial, además es el fármaco de elección en pacientes embarazadas de acuerdo a la norma oficial vigente para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial y a que en el mercado nacional se comercializan aparte del medicamento innovador, productos genéricos y genéricos intercambiables de los cuales, siempre ha existido la controversia de qué tan equivalentes son estos productos con respecto al innovador, si contienen la cantidad de principio activo especificada en el marbete y si la eficacia se mantiene a la misma dosis.

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar los parámetros de calidad de las medicamentos y especialmente la comparación de los perfiles de disolución de tabletas de metildopa, entre el producto innovador vs. los productos genéricos y genéricos intercambiables, con el fin de establecer una intercambiabilidad *in vitro* entre estos productos.

Estos medicamentos estudiados cumplen satisfactoriamente con las pruebas de calidad establecidas por la FEUM para tabletas, dando como resultado un comportamiento uniforme entre unidades de un mismo lote. Esto incluye los resultados de la cuantificación del principio activo, donde se

observa que todos los productos analizados contienen la cantidad de metildopa especificada en el marbete.

Sin embargo los resultados de los porcentajes de metildopa disueltos en los tiempos de muestreo para evaluar los perfiles de disolución entre los medicamentos de referencia y prueba muestran variaciones (aumento y disminución) después de haberse disuelto más del 80% de metildopa, debido a causas inherentes a esta prueba, como son el movimiento continuo de las paletas (aparato 2), homogenización del medio de disolución y/o variación en toma de las muestras, sin embargo son esperadas de acuerdo a la prueba y no afectan los resultados.

Cada tiempo de muestreo para analizar el porcentaje de metildopa disuelto muestra coeficientes de variación permitidos por la FEUM, esto es, para el primer tiempo de muestreo debe ser menor o igual de 20% y menor o igual a 10% para los tiempos subsecuentes tanto para el producto innovador como para los productos de prueba, esto permitió la comparación satisfactoria de los perfiles obtenidos a través del factor de similitud f .

Se obtienen valores del factor de similitud f igual a 42 y 30 para el medicamento genérico intercambiable y el genérico respectivamente, no permitiendo ser comparables con el innovador, esto es debido a diferencias en los excipientes de las tabletas y en los procesos de manufactura que da lugar a que ambos productos se disolvieran en menor tiempo, liberando el principio activo (metildopa) más rápido que el producto innovador Aldomet, esto implica una alta probabilidad de absorción y presentación del efecto farmacológico de manera mas rápida que el innovador.

Capítulo 6

Conclusiones

Todos los productos cumplieron satisfactoriamente con las pruebas de control de calidad farmacopeicas.

La comparación de acuerdo al factor de similitud f entre los porcentajes de disolución de Aldomet[®] (Merck Sharp & Dohme); vs metildopa genérica y GI muestran que estos productos no son comparables con el innovador.

Estas diferencias en las características de disolución de los productos genéricos en comparación con el innovador, perfilan a presentar diferencia en su biodisponibilidad.

La comparación del perfil de disolución es un parámetro adecuado para evaluar la equivalencia *in vitro* de tabletas de metildopa.

Estos resultados constituyen el primer paso necesario en los estudios de biodisponibilidad; la demostración de la eficacia terapéutica lleva implícito estudios de bioequivalencia que se recomienda sean realizados.

Bibliografía

1. Rubio E.E., Frati M.A., González P.E. Hacia una política farmacéutica integral para México 2005;1(2):31-32
2. Montoya C.M.A. Teoría y práctica en el uso de genéricos. Gac Méd Mex. 1998;134(2),182-185
3. Palma J.A. Medicamentos genéricos y originales ¿Es lo mismo un original que una copia? Rev Med IMSS 2005;43:277-279
4. Vargas A.Y, Poot L.F. La importancia del control terapéutico en el uso de medicamentos antihipertensivos. Informacéutico. 2004;11(3):36-40
5. Gracia V. S.L., Hernández B.M.A., Nájera M.B. Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para control de diabetes. Ciencia UANL 2004;7(2):184-189
6. González H.S., González M.C., Díaz M. A M. Intención de compra de medicamentos genérico por parte de los usuarios de Asturias. Revista Española de Salud Pública. 2003;7(6):1
7. Gómez B.J, Denis M.E, Pereda R.O., Medicamentos antihipertensivos utilizados por especialistas y factores que influyen en la prescripción. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2003;34(2):21-26
8. Gómez O, Gaceta Parlamentaria <[http:// www.senado.gob.mx](http://www.senado.gob.mx)>, (consulta: 7 abril 2006)
9. Navarro R.J. La marca hace la diferencia. Sistema de e-once noticias 2003

10. Velásquez G. Lobo F. Los medicamentos ante las nuevas realidades económicas. *Revista Española de Salud Pública*. 2000;74(5-6):270
11. Mendoza P.N., Hernández F.L. Medicamentos genéricos o nombres genéricos e los medicamentos. *Rev Fac Med UNAM* 2004;47(4):164-165
12. Fernández S. A. Estudio *in vivo* del diclofenaco de liberación prolongada. Un perfil farmacocinético. *Rev Med Hosp. Gral. de México SS*. 2003;66(2):83
13. Lerdo de Tejada F. La importancia del consumidor en el mercado de genéricos. *Gac Méd Mex* 1998;134(2):175-181
14. Rivero S.O., Los genéricos como recursos terapéuticos. *Gac Méd Mex*. 1998;134(2):169
15. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisito a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas
16. Cárdenas, R.H.L., Cortes, A.B.R., Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, 1ª. ED, 1996
17. Murillo-Godinez G. Medicamentos genéricos versus fármacos de marca. *Rev Med IMSS* 2005;43(4):343-344
18. Vernengo M. J. Control oficial de medicamentos, OPS,OMS 2003:133-135
19. Jung C.H., Pruebas de intercambiabilidad y terceros autorizados. *Informaceúutico*. 2003;10(5):15-18

20. Ramírez VI. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en medicina familiar. Archivos de Medicina Familiar. 2005;7(2):61-64
21. Mota MA, Larrañaga FE, Olivares R, Morales H, Pérez JA. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Revista Médica del IMSS. 2003;41:5-26
22. Monroy O, Peralta M, Esqueda A, et al. Hipertensión arterial en México: resultados de la encuesta nacional de salud. ENSA 2000. Archivos de Cardiología de México. 2002;72:71-84
23. Rojas R, Palma O, Quintana I. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006; ENSANUT 2006;1:81-83
24. Zareian Z. Hypertensive disorders of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2004;87:194-198
25. Baha MS. Treatment of hypertension in pregnant women. NEJM 1996; 335:257-265
26. Irondo MF, Sánchez EA, López SM. Hipertensión arterial en el embarazo. Médica Sur. 2005;12:4:196-202
27. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999 Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial
28. Antihipertenzivi http://www.farmakologija.com/materia/c_ah.htm
[consulta: 7 abril 2007)
29. Lacy Charles F., Armstrong L., Goldman M., Lance L. Drug information handbook. APhA. 2007; 15^{ed} p 1117
30. Katzung G. B. Farmacología básica y clínica. El Manual Moderno. 1999; 7^a Ed. p 91

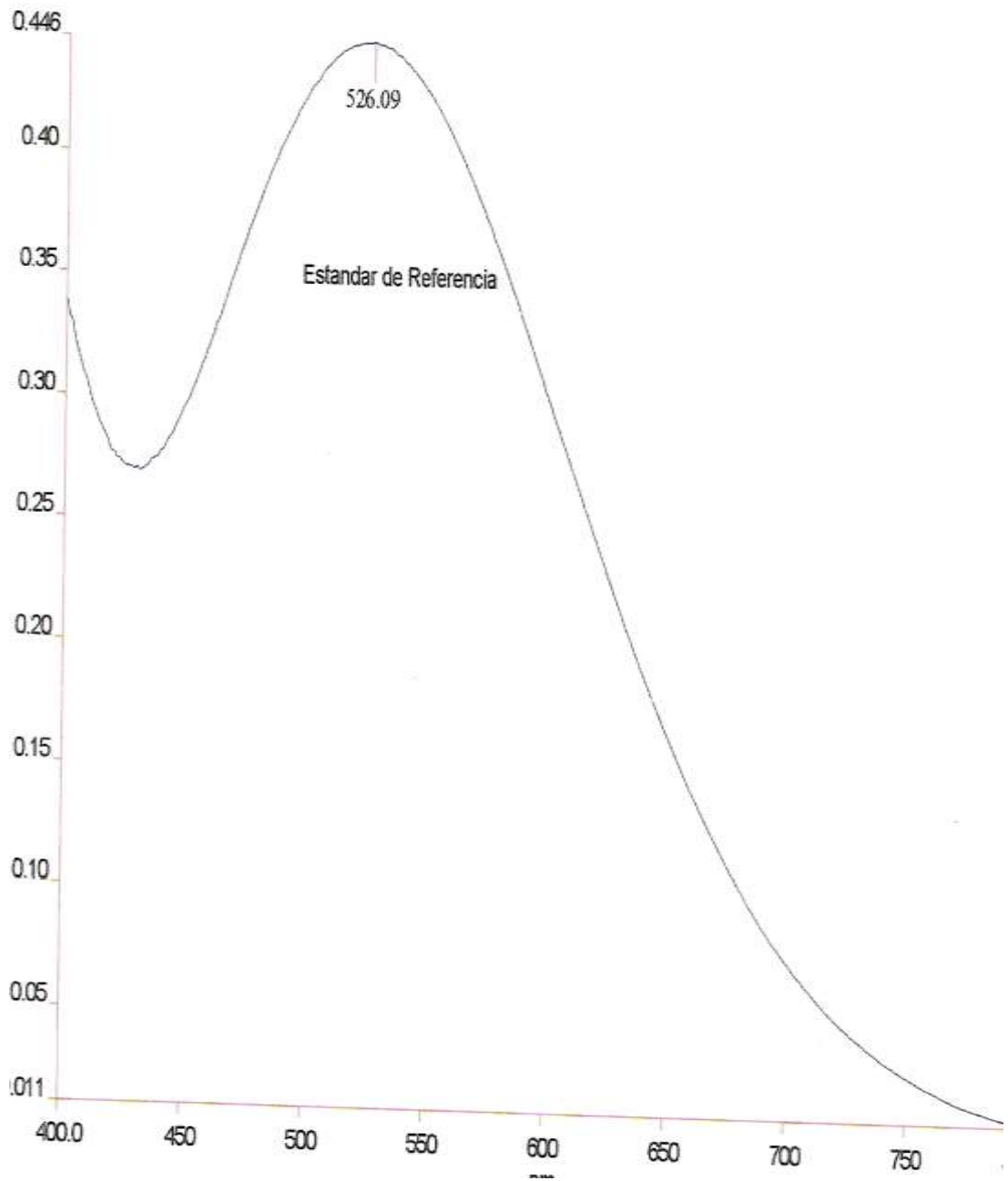
31. Dipiro J, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Mc Graw-Hill. 3rd. 1996 p 404
32. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Mc Graw-Hill. 1996. p 841-844
33. Fernández ME. Hepatitis aguda tóxico-medicamentosa inducida por metildopa. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2005;97:839-849
34. Pereda-Rodríguez D. et al. Evaluación comparativa de la liberación in vitro de metildopa de producción nacional contra Aldomet[®] Revista Cubana de Farmacia. 2001;35(1):7-13
35. Amidon, G.L., H. Lennernas, V.P. Shah y Crisol J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharmaceutical Research, 1995.;12:413-420
36. Montes de oca M., Saviñon T.J. Medicamentos genéricos versus originales. Revista Neurol. Neurocir. Psiquial. 2005;38(1):25-27
37. Gómez A.L., López AR., García C.M., et al. Bioequivalencia. UNAM Cuatitlán. 2004:33-54
38. Bustamante S., Absorción de fármacos. Apuntes docentes. Universidad de Chile 2005;1-14
39. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ Jr. Principles and practice of Psychopharmacotherapy. 1997;3:70-1
40. Montañés B., Puigdollers B. M. Sustitución y selección de equivalentes terapéuticos. Farm Hosp. 1996;20(6):351-358

41. Pereda R.D., Martínez ML. DaonilÒ y glibenclamida 5 mg de producción nacional: liberación *in vitro*. Revista Cubana de Farmacia. 2007;41(1):1-5
42. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) Octava edición. 2004
43. Gennaro, A. (Ed.), Remington Farmacia, Editorial Médica Panamericana 19ª ed 2000
44. Farmacotecnia1, Facultad de química farmacéutica, Universidad de Antioquia. [http:// www.farmacotecnia.com](http://www.farmacotecnia.com). Fecha de consulta 20/4/2007
45. Pradeau D. Análisis químicos farmacéuticos de medicamentos. Noriega Editores 1998;5; 112-114
46. Vázquez C.M., Materiales de referencia en la calibración de espectrofotómetros UV-Vis. Informacéutico 2004;11(1):44-47
47. Chambers D, Gregg K, et al. Analytical Method Equivalency an Acceptable Analytical Practice. Pharmaceutical Technology. 2005; 64-80
48. Miller, J.C., Miller, J.N., Estadística para Química Analítica. 2ª ed. Addison-Wesley Iberoamericana. EUA 1993;87-122
49. Garvey W., Bases del manejo de proyectos de validación. Pharmaceutical Technology. 2006;4(1):36-40
50. López M.A., Felizola Ch.A., Hernández C., Cuartero C.T., Validación de un método analítico espectrofotométrico para cuantificar glibenclamida en tabletas de 5 mg. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2005;36(3):33-40

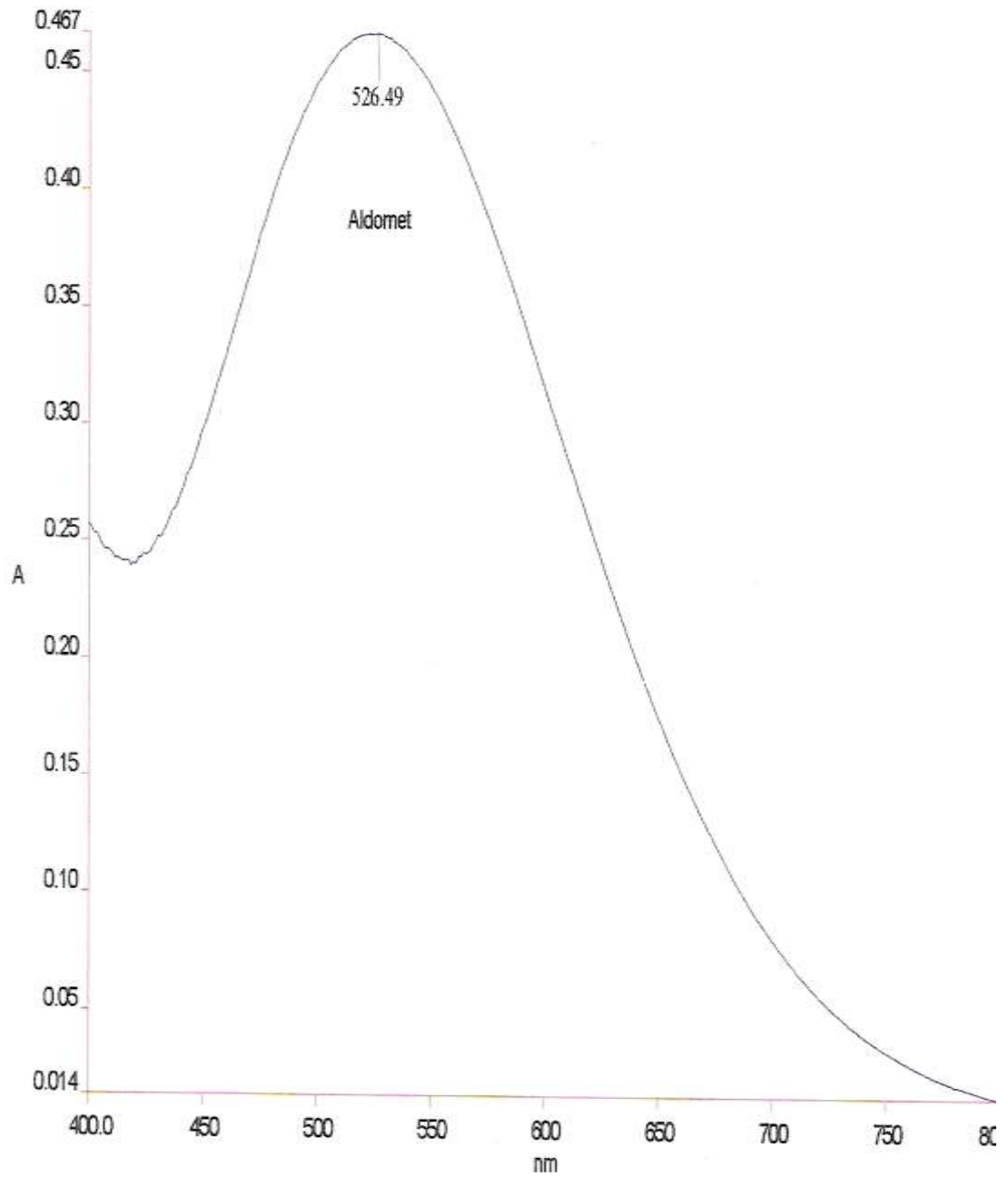
APÉNDICE A

Espectros de absorción región visible

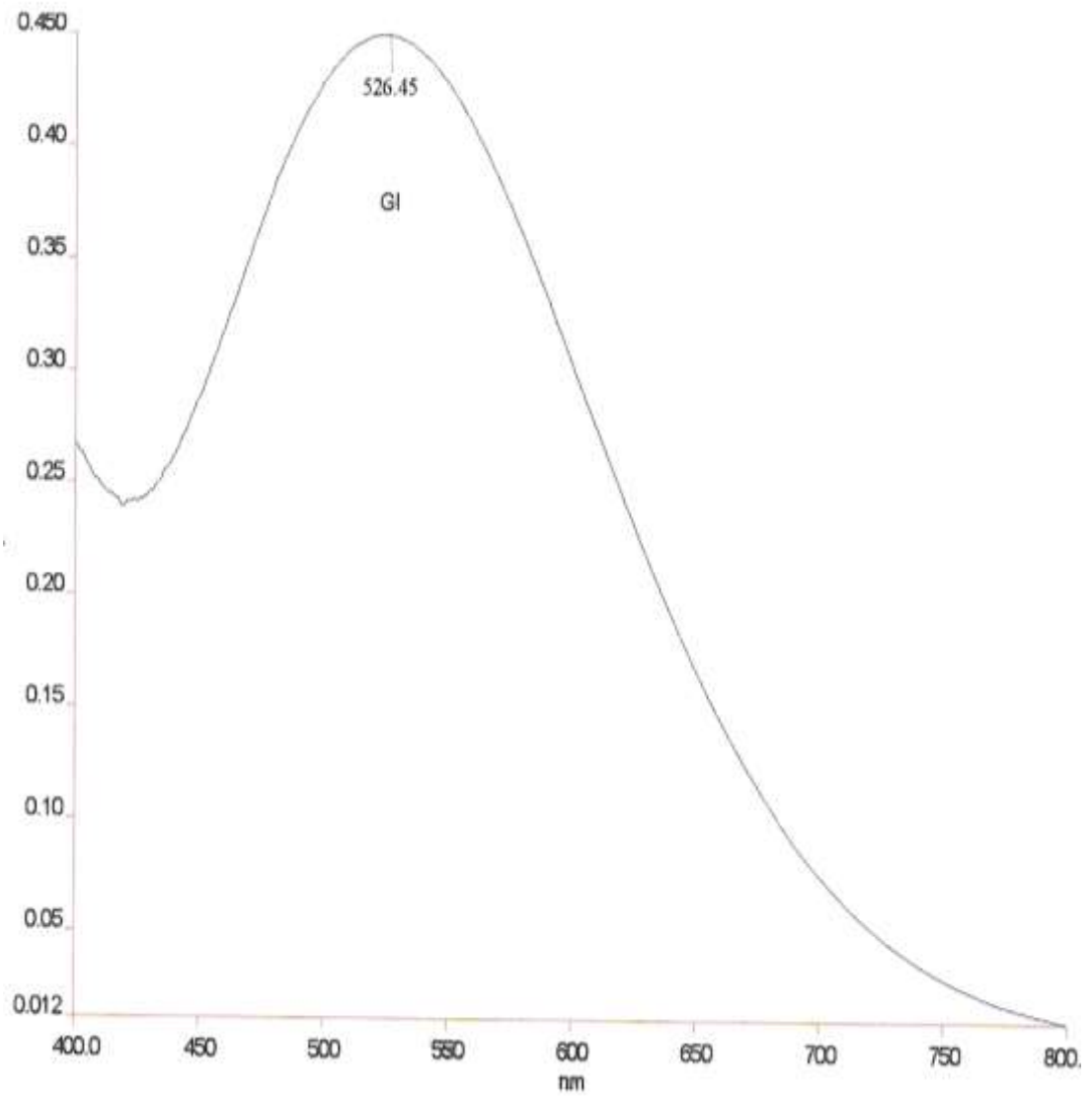
Espectro del estándar de referencia de metildopa



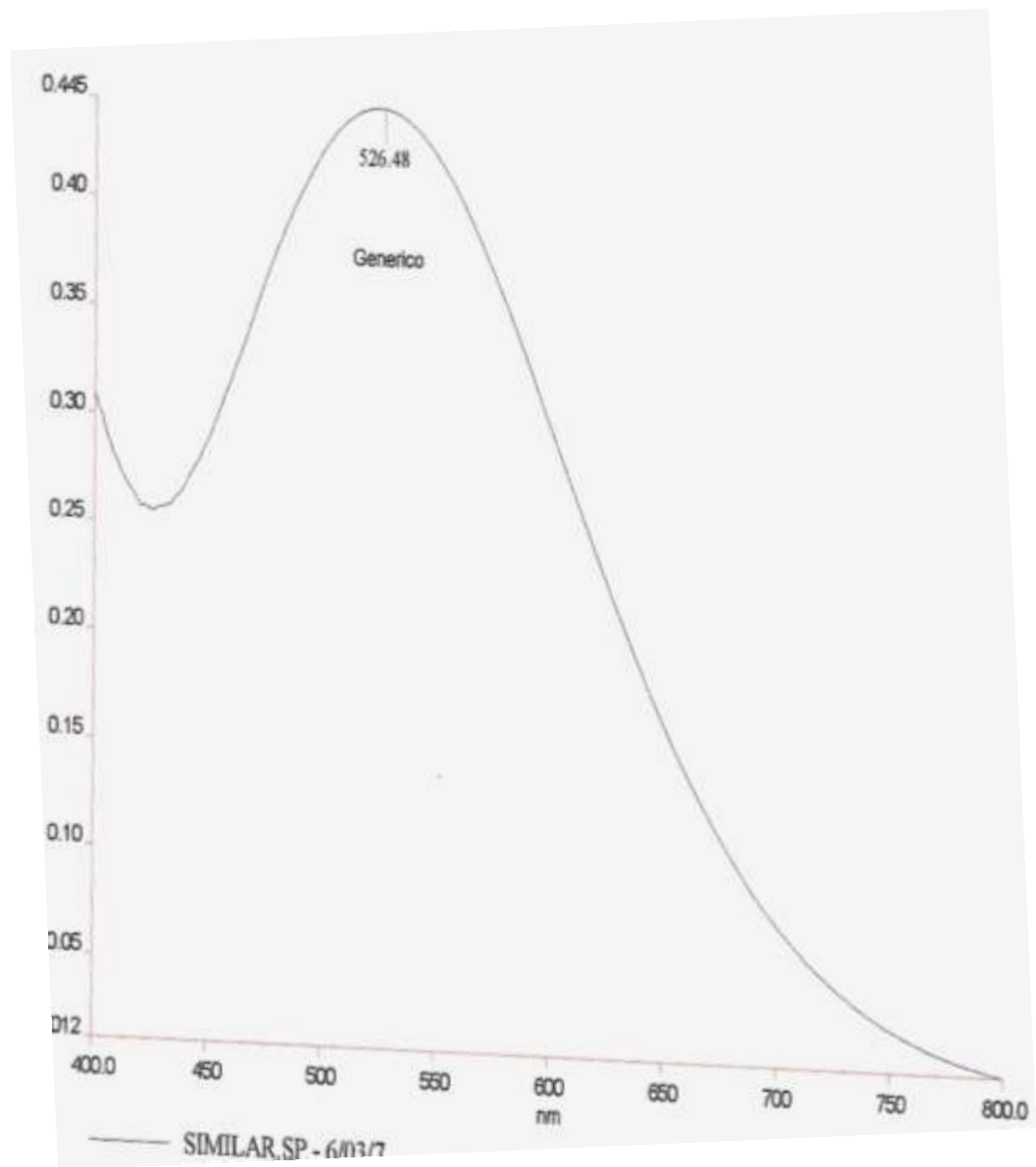
Espectro del medicamento Aldomet



Espectro del medicamento GI



Espectro del medicamento Hipermessel



Comparación de los espectros

