

Medicamento de referencia vs genérico

Laura Díez de la Iglesia. Naila Otero Matesanz.

Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia UCM
ldiez@ucm.es

Tutores

Damián Córdoba Díaz. Manuel Córdoba Díaz. Verónica García Recio

Facultad de Farmacia UCM
damianco@farm.ucm.es

Resumen: Nuestro proyecto de investigación pretende demostrar la equivalencia entre un medicamento de referencia y los genéricos. Hemos realizado ensayos de disolución en comprimidos de Adiro 100mg[®] y 2 genéricos de AAS 100mg (Cinfa y Apotex) siguiendo las instrucciones de la monografía USP para Aspirina gastroresistente, Forma Farmacéutica de Liberación retardada, en un equipo de disolución I con paleta (método B) introduciendo los comprimidos 120 minutos en fase ácida y 90 en fase amortiguada, tomando muestras a diferentes tiempos y midiendo las absorbancias a la longitud de onda determinada en la puesta a punto de la metodología analítica. Con los resultados obtenidos se ha realizado una comparativa entre el medicamento de referencia y cada uno de los genéricos.

Palabras clave: Equivalencia. In vitro. Genérico. Medicamento. Aspirina.

INTRODUCCIÓN

El ácido acetilsalicílico de 100mg se administra como antiagregante plaquetario y se clasifica según la BCS en medicamento de clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad). Irrita la mucosa gástrica y debe protegerse en el estómago, por lo que se formulan en forma de comprimidos gastroresistentes.

Adiro es el medicamento de referencia porque es el medicamento innovador AAS 100mg que ha adaptado Bayer a medicamento genérico por cuestiones comerciales (competencia con mercado de genéricos), es el que más tiempo lleva en el mercado y fue el que demostró calidad, seguridad y eficacia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales y reactivos

Balanza

Sonicador

pH metro

Equipo de disolución I con paleta (Turu Grau).

Espectrofotómetro (DU-6).

Vasos de precipitados, matraces aforados, tubos de ensayo, agitadores, pipetas, micropipetas y puntas, jeringas y filtros de jeringas, cubeta de cuarzo, etc.

Medicamento de referencia y genéricos.

Ácido acetilsalicílico puro.

Acetato de sodio y ácido acético glaciar.

Ácido clorhídrico y Fosfato tribásico de sodio.

Agua purificada

Puesta a punto de la metodología analítica⁽¹⁾

Para hacer la recta de calibrado disolveremos ácido acetyl salicílico puro en tampón 4,5 fabricado a partir de acetato de sodio y ácido acético glaciar con la ayuda de un sonicador. Realizaremos una serie de diluciones en HCl 0,1N y en tampón 6,8 para demostrar la Ley de Lambert-Beer y obtener el valor de la recta y el coeficiente de correlación en el espectrofotómetro (DU-6).

Barridos para determinar longitud de onda máxima (punto isobéptico)⁽¹⁾

Realizamos un barrido de AAS puro en HCl 0,1N y en tampón 6,8. Analizamos las gráficas obtenidas y las comparamos determinando que, como indica la farmacopea USP, debemos medir las muestras en HCl 0,1N a 280nm y tampón 6,8 a 265 nm.

Ensayo de disolución para comprimido gastrorresistentes (Farmacopea USP) ^(1,2)

Aspirina, comprimidos de liberación retardada: los comprimidos de liberación retardada de aspirina contienen no menos de 95.0 por ciento y no más del 105.0 por

ciento de la cantidad declarada de aspirina ($C_9H_8O_4$).

Disolución: proceder según se indica en el Procedimiento para Método B en el Aparato (de paleta), Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada.

- Aparato 1: 100 rpm.
- Tiempo: 90 minutos, para la Etapa amortiguada.
- Diluyente: Prepara una mezcla de ácido clorhídrico 0.1 N y fosfato tribásico de sodio 0,20 M (3:1) y ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 2 N o hidróxido de sodio 2 N a un pH de $6.8 \pm 0,05$.
- Procedimiento: Determinar la cantidad disuelta de $C_9H_8O_4$ midiendo las absorbancias UV a la longitud de onda del punto isobéptico de la aspirina y del ácido salicílico (aproximadamente 280 nm en la etapa ácida, y aproximadamente 265 nm en la etapa amortiguada), en comparación con una Solución estándar con una concentración conocida de ER Aspirina USP en el mismo Medio.

Introduciremos un litro de HCl 0,1N en los vasos de disolución 1, 2 y 3 del equipo de disolución I con paleta y un litro de tampón 6,8 en los vasos 4, 5 y 6. Se dejan atemperar y desgasificar los medios. Introduciremos un comprimido en los vasos 1, 2 y 3 tomaremos muestras de 5mL, sin reposición, filtradas con una jeringa con un filtro de nylon de 45 μ m a tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 y las reservaremos en tubos de ensayo rotulados y tapados con parafil. Transcurridos los 120 minutos, vaciamos con cuidado los vasos de disolución, recogemos los comprimidos, y los introducimos en los vasos 4, 5 y 6 en los que hemos mantenido el tampón 6,8 atemperado y desgasificado para esta segunda parte del ensayo. Para esta etapa amortiguada tomamos alícuotas en las mismas condiciones que en la etapa ácida pero a tiempos 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75 y 90. Medimos las absorbancias de la etapa ácida y amortiguada.

RESULTADOS Y DISCURSIÓN⁽⁴⁾

En HCl 0,1N los comprimidos demuestran ser gastrorresistentes, ya que durante los 120 minutos que dura el ensayo, todas las muestras tienen un valor de absorbancia de 0.0000 y cumplen la tabla de aceptación 3 para la fase ácida (En el nivel A1, analizando 6 muestras, ningún valor individual excede el 10% disuelto).

Todas las formulas ensayadas cumplen las tablas de aceptación 4 para la fase amortiguada (En el nivel B1, analizando 6 muestras, cada unidad no es menor que $Q+5\%$ siendo Q el 75% disuelto). Se han ajustado perfiles cinéticos a orden 0,1 Y Weibull y presentan valores de ED: Adiro 82%, Apotex 88% y Cinfa 79%.

ED(30)=	82,480	%		
TMD =	15,768	min		
	Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
	A	2,079	5,556	-3,539
	Err st A	16,112	0,879	0,524
	B	2,824	-0,168	2,768
	Err st B	0,658	0,036	0,384
	n	5	5	4
	r	0,92736	0,93748	0,98129
	r²	0,86000	0,87888	0,96293
	t ₍₅₀₎ (min)	16,971	9,817	16,634
	t ₍₇₀₎ (min)	24,053	12,866	20,306
	t ₍₈₀₎ (min)	27,595	15,287	22,551
	t _(63,2) (min)	----	----	18,989

Tabla 1. Parámetros cinéticos, ED y TMD de ADIRO.

ED(30)=	79,226	%		
TMD =	18,697	min		
	Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
	A	-4,159	5,118	-0,767
	Err st A	19,954	0,448	0,572
	B	2,970	-0,122	0,832
	Err st B	0,815	0,018	0,374
	n	5	5	4
	r	0,90328	0,96774	0,84370
	r²	0,81591	0,93653	0,71183
	t ₍₅₀₎ (min)	18,233	9,912	5,377
	t ₍₇₀₎ (min)	24,966	14,112	10,440
	t ₍₈₀₎ (min)	28,333	17,446	14,797
	t _(63,2) (min)	----	----	8,353

Tabla 2. Parámetros cinéticos, ED y TMD de CINFA.

ED(30)=	88,161	%		
TMD =	10,655	min		
	Parámetro	Orden 0	Orden 1	Weibull
	A	14,848	4,572	-0,832
	Err st A	16,940	0,291	0,277
	B	3,234	-0,117	0,903
	Err st B	0,905	0,012	0,193
	n	4	5	5
	r	0,92978	0,98498	0,93780
	r²	0,86449	0,97018	0,87948
	t ₍₅₀₎ (min)	10,868	5,614	5,561
	t ₍₇₀₎ (min)	17,052	9,963	10,253
	t ₍₈₀₎ (min)	20,143	13,414	14,143
	t _(63,2) (min)	----	----	8,347

Tabla 3. Parámetros cinéticos, ED y TMD de APOTEX.

Al superponer perfiles, las gráficas presentan valores con diferencias estadísticamente significativas en las que Adiro y Cinfa presentan una cinética inicial y más lenta, en t=10 se incrementa y la disolución es del 85% a los 20 minutos.

Apotex, sin embargo, empieza a disgregarse al estar en contacto con la fase amortiguada.

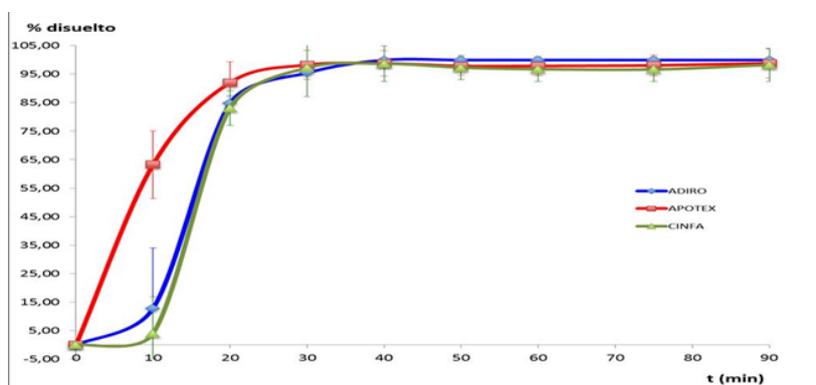


Tabla 4. Gráficas % disuelto/tiempo para Adiro, Cinfa y Apotex.

CONCLUSIONES⁽⁴⁾

Al comparar Cinfa con Adiro los perfiles y la desviación se superponen al igual que la eficacia y TMDs. Cinfa cumple con los valores de farmacopea para el Factor de similitud f2. Por lo que Cinfa estaría excluido de presentar estudio clínico.

Adiro y Apotex no son comparables. La liberación de Apotex es de liberación inmediata, a tiempo y disolución constante. No son perfiles equiparables ni tampoco lo son en f2. Adiro no puede utilizarse como medicamento de referencia para Apotex aunque los comprimidos cumplen la tabla de calidad de farmacopea y por tanto con el ensayo de disolución. En determinados pacientes más sensibles a la medicación sería posible que notasen alguna diferencia entre ambos medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

United States Pharmacopeial Convention. USP 30, Vol I, 2006: 303-311.

United States Pharmacopeial Convention. USP 30, Vol I, 2006: 1587.

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

Ferrit M, Mónica. Estudio de Estabilidad de Fármacos Derivados del Ácido Salicílico en Medios Heterogéneos. Granada: Universidad de Granada; 2006.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

U.S. Food and Drug Administration. Fecha de consulta: 19 de diciembre 2013.
Disponible en: <http://www.fda.gov>

Agencia Española del Medicamento. Fecha de consulta: 19 de diciembre de 2013.
Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Recibido: 17 marzo 2014.
Aceptado: 26 abril 2014.