

Trabajo científico

Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2

Comparison of dissolution profiles. Impact of criteria of different regulatory agencies on f_2 calculation

Helgi Jung Cook, Guillermo de Anda Jáuregui, Kenneth Rubio Carrasco, Lourdes Mayet Cruz.

Departamento de Farmacia, Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Resumen

Se llevó a cabo un estudio para evaluar el impacto del número de tiempos de muestreo y el porcentaje disuelto, en el cálculo del factor de similitud f_2 . Para el análisis se utilizaron los resultados de perfiles de disolución de productos comerciales conteniendo albendazol, ranitidina, ciprofloxacino y metronidazol previamente realizados. Los cálculos se llevaron a cabo empleando los criterios de las siguientes agencias regulatorias: a) Food and Drug Administration (FDA), que especifica que se debe tomar un valor después de que ambos productos alcanzan el 85% y b) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) que indica que se debe tomar un valor después de que el primero de los productos alcanza el 85% disuelto. Los resultados mostraron que, en general, los valores de f_2 son semejantes al emplear ambos criterios, sin embargo en aquellos casos en los que el promedio de las diferencias entre ambos productos es cercano al 10%, la prueba de f_2 es más estricta al emplear el criterio de EMA.

Abstract

The aim of the present study was to assess the impact of the sampling times and the percentage dissolved on the similarity factor f_2 . Dissolution results of albendazole, ranitidine, ciprofloxacin and metronidazole previously performed were used. Data were evaluated using the criteria of regulatory agencies such as: a) Food and Drug Administration (FDA), which indicates that for the evaluation of similarity factor only one measurement should be considered after 85% dissolution of both the products and b) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) which specifies that for the evaluation of the similarity factor not more than one mean value greater than 85% dissolved for any of the formulations should be considered. The results showed that the f_2 values were similar when both methods were used; however the test is more rigorous when the EMA criterion is used.

Palabras clave: Liberación *in vitro*, perfil de disolución, factor de similitud f_2 .

Key words: *in vitro* release, dissolution profiles, similarity factor f_2 .

Correspondencia:

Dra. Helgi Jung Cook
Departamento de Farmacia
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Circuito Exterior de Ciudad Universitaria
Conjunto "E", Laboratorio 112
Delegación Coyoacán
C.P. 04510, México, D.F.
Tel: 55 56225282
Fax: 56225329
e-mail: helgi@unam.mx

Fecha de recepción: 16 de abril de 2012
Fecha de recepción de modificaciones: 24 de julio de 2012
Fecha de aceptación: 03 de agosto de 2012

Introducción

El desarrollo de nuevas formulaciones genéricas de medicamentos, requiere la realización de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que pongan de manifiesto que estos son capaces de aportar la misma cantidad de principio activo que el producto innovador o el producto de referencia.

La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral.¹ La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción. Permiten además, establecer especificaciones de disolución, en el control de calidad para probar la consistencia de fabricación y si está documentada la correlación *in vitro-in vivo*, es posible predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia y por consiguiente es posible solicitar la bioexención.

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o modelo independiente. Un método modelo independiente simple es el cálculo del factor de similitud, f_2 , propuesto por Moore y Flanner.²

El factor f_2 es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia. Este factor se calcula a partir de la media de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo empleando la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

El valor de f_2 varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia.

Hay que hacer notar que el factor f_2 se calcula a partir de la diferencia entre los valores promedio del porcentaje disuelto entre el producto de prueba y de referencia y no toma en cuenta las diferencias individuales en disolución de los medicamentos evaluados.^{3,4}

Se ha demostrado que cuando el valor promedio de las diferencias es de 10%, el valor de f_2 es igual a 49.89, lo que por simplicidad se redondea a 50.²

Este método ha sido empleado para la comparación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata así como para formulaciones de liberación modificada^{3,5} y ha sido adoptado internacionalmente por las agencias regulatorias como un criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro*.⁶ De igual forma, la guía de la FDA: "Immediate release solid oral dosage forms scale-up and post approval changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation", recomienda la comparación de perfiles de disolución para aprobar los diversos niveles de cambio y documentar la semejanza entre el producto de prueba (posterior al cambio) y de referencia (anterior al cambio).⁷

Una de las características importantes para la toma de decisión, es hasta que tiempo de muestreo en relación con el porcentaje disuelto debe tomarse para hacer el cálculo de f_2 . Las agencias internacionales, no han logrado armonizar los criterios para el cálculo del factor de similitud; mientras que la FDA (Food and Drug Administration) establece que sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos,⁸ la EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) establece que para el cálculo no debe tomarse más de un tiempo después de haber alcanzado un valor promedio del 85% disuelto de cualquiera de las formulaciones,⁹ la OMS (Organización Mundial de la Salud) señala que para el cálculo se debe tomar como máximo un tiempo después de que el producto de referencia haya alcanzado el 85% y que en el caso de no alcanzar el 85% disuelto debido a la baja solubilidad del producto, el cálculo debe realizarse hasta que se haya alcanzado la asíntota.¹⁰

De igual forma, estas agencias especifican que si el producto se disuelve más del 85% en menos de 15 minutos, no es necesario calcular el valor de f_2 .

En el caso de la legislación mexicana actual, la Norma Oficial Mexicana 177,¹¹ especifica lo siguiente: "Para realizar el perfil de disolución, se deben seleccionar por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución". Cabe señalar que la Norma no señala nada al respecto de los criterios a considerar para determinar el factor de similitud.

Con base en lo anteriormente mencionado, se llevó a cabo el presente estudio, cuyo objetivo fue evaluar el efecto del número de tiempos de muestreo y el porcentaje disuelto, en el valor de f_2 .

Material y método

Para el estudio se seleccionaron los resultados de perfiles de disolución previamente realizados de los siguientes fármacos: albendazol, ciprofloxacino, metronidazol y ranitidina. En la Tabla 1 se presentan los medios de disolución empleados para su evaluación. Estos medios corresponden a los descritos en la Farmacopea así como los recomendados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

Tabla 1. Condiciones empleadas para la comparación de perfiles de disolución

Fármaco	Aparato	RPM	Tiempos de muestreo	Volumen de medio	Medio
Metronidazol	I	100	10,20,30,40,50,60 y 90 min.	900 mL	Soluciones amortiguadoras pH 1.2 y 4.5
Ranitidina	II	50	10,20,30,40,50,60 y 90 min.	900 mL	HCl a pH 1.2 Agua Solución amortiguadora de acetatos a pH de 4.5
Albendazol	II	50	10,20,30,40 y 50 min.	900 mL	HCl 0.1 N
Ciprofloxacino	II	50	5,10,15,20,30 y 45 min.	900 mL	HCl 0.1 N

Las consideraciones que se tomaron en cuenta fueron las siguientes:

- Una diferencia no mayor al 5% en contenido químico entre el producto de prueba y de referencia
- Que los valores de coeficientes de variación no fueran mayores al 20% al primer tiempo y menores 10% en los subsiguientes tiempos

Para el cálculo de f_2 se utilizaron los métodos establecidos por las diferentes agencias regulatorias: FDA y EMA

Método 1: Tomando un valor después de que ambos productos alcanzaron el 85% disuelto (regulación FDA)

Método 2: Tomando un valor, después de que el primero de los productos alcanzó el 85% disuelto (regulación EMA)

En aquellos casos en los que el 85% se alcanzó en un tiempo no muestreado, se empleó solamente un valor posterior a este, para llevar a cabo el cálculo.

Una vez obtenidos los resultados, se evaluó el comportamiento de f_2 al variar los siguientes parámetros: diferencia de porcentaje disuelto de cada producto a cada tiempo de muestreo y número de tiempos de muestreo empleados.

Resultados y discusión

En la Tabla 2 se presentan los resultados de f_2 al utilizar ambos métodos. En ella se puede observar que en la mayoría de los casos, los valores de f_2 son semejantes, siendo ligeramente más altos al utilizar el método 1 (un valor después de que ambos productos alcanzaron el 85%). En la misma tabla se puede observar que en el caso XVI, el valor de f_2 fue mayor a 50 al utilizar el método 1 (criterio FDA), mientras que al usar el método 2 (un valor después de que el primer producto alcanza el 85%), el valor de f_2 fue menor a 50. Ello muestra que el producto podría o no cumplir con el factor de similitud, dependiendo del criterio a utilizar. En el caso XV, contrario a lo que se podría esperar, el valor de f_2 se reduce en lugar de aumentar al utilizar el método 1, pero en ambos casos se cumple con el factor de similitud.

Tabla 2. Valores de f_2 obtenidos utilizando los criterios de la FDA y EMA

Prueba	Fármaco	f_2 Método 1 ^(a)	f_2 Método 2 ^(b)
I	Metronidazol a pH 1.2	39.22	34.80
II	Metronidazol a pH 4.5	42.79	39.88
III	Ranitidina en Agua	31.46	27.36
IV	Ranitidina a pH 4.5, Producto 1	55.18	53.65
V	Ranitidina a pH 4.5, Producto 2	30.25	24.79
VI	Ranitidina a pH 4.5, Producto 3	26.84	18.85
VII	Ranitidina a pH 4.5, Producto 4	24.61	17.93
VIII	Ranitidina HCl Producto 1	25.92	20.12
IX	Ranitidina a pH 1.2., Producto 2	24.09	17.52
X	Ranitidina a pH 1.2, Producto 3	52.10	50.14
XI	Ranitidina a pH 1.2, Producto 4	54.34	53.05
XII	Ranitidina a pH 1.2 Producto 5	25.52	20.65
XIII	Albendazol Producto 1	40.46	36.87
XIV	Albendazol Producto 2	46.19	42.31
XV	Albendazol Producto 3	64.83	65.16
XVI	Ciprofloxacino Producto 1	51.85	49.01
XVII	Ciprofloxacino Producto 2	52.15	50.97
XVIII	Ciprofloxacino Producto 3	44.54	42.74
XIX	Ciprofloxacino Producto 4	28.10	25.18
XX	Ciprofloxacino Producto 5	28.19	25.33

^(a) Criterio FDA ^(b) Criterio EMA

Estos resultados motivaron a analizar las variables que afectan el valor de f_2 y examinar la influencia del número de tiempos de muestreo en el resultado de la prueba.

Dado que la ecuación de f_2 incorpora la suma de las diferencias al cuadrado:

$(\sum[Rt-Pt]^2)$, se procedió a llevar a cabo una serie de cálculos

para encontrar el valor al cual el factor de similitud pudiera ser de 50; encontrándose que ello se cumple cuando el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ es igual o mayor que 99.9 n. Considerando lo anterior, se determinaron los valores de punto de corte de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ para diferentes valores de n, con el fin de que f_2 fuera igual a 50. Los resultados se presentan en la Tabla 3. Hay que hacer notar que el valor de corte es simplemente el producto de 99 por el valor de n. En el caso de que el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ sea mayor al punto de corte, el valor de f_2 será menor a 50 y no pasará la prueba. En la tabla se puede observar que al tomar un tiempo de muestreo adicional, el valor de corte será mayor, lo cual podría dar lugar a que el valor de f_2 fuera mayor a 50, siempre y cuando el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ sea menor al valor de corte.

Tabla 3. Relación entre el número de tiempos de muestreo (n) y el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$

n	Valor Crítico $\Sigma[R_t-P_t]^2$
3	297
4	396
5	495
6	594
7	693

La Figura 1 muestra la relación entre f_2 y $\Sigma[R_t-P_t]^2$ al utilizar diferentes de tiempos de muestreo. En ella se puede observar que un mismo valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ generará un valor mayor de f_2 cuando el valor de n es mayor. Ello confirma la importancia de la selección adecuada del número de tiempos de muestreo, ya que de ello dependerá que el valor de f_2 sea mayor o menor de 50.

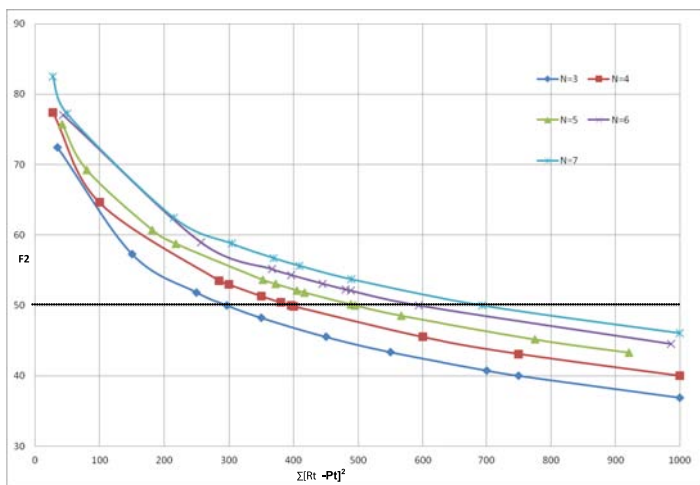


Figura 1. Influencia del número de tiempos de muestreo, en el valor de f_2

Con el fin de ilustrar los casos que pudieran cumplir o no con el factor de similitud de acuerdo a las directrices (FDA ó EMA), se realizaron una serie de simulaciones. La simulación A consistió en generar datos para que el valor de f_2 fuera menor a 50 al utilizar el método 1 (FDA) y mayor a 50 al utilizar el método 2 (EMA), mientras que la simulación B consistió en generar datos para que el valor de f_2 fuera mayor a 50 al utilizar el método 1 y menor a 50 al utilizar el método 2. Los resultados que se presentan en la Tabla 4 muestran que en la simulación A, los valores de porcentaje disuelto son similares en los tiempos iniciales, pero conforme avanza el tiempo, se separan más del valor límite de 10%, lo que hace que el valor de f_2 sea menor al tomar más datos. Así, al utilizar el método 2, el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ fue de 390 (n=4,) mientras que al aplicar el método 1, el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ fue de 534 (n = 5). Al ser mayor la diferencia en disolución en los tiempos finales, el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ aumentó por encima del límite al aumentar el número de tiempos de muestreo, dando como resultado que el valor de f_2 sea menor a 50. Consideramos que este es el menos común de los casos.

Tabla 4. Valores de f_2 empleando datos simulados y considerando los criterios de FDA y EMA

	Simulación A		Simulación B	
	Referencia	Prueba	Referencia	Prueba
5	18	6	43	36
15	42	31	59	47
30	70	60	90	78
45	86	81	91	84
60	100	88	93	89
90	100	95	95	89
	Método 1 (FDA)	Método 2 (EMA)	Método 1 (FDA)	Método 2 (EMA)
n	5	4	5	3
$\Sigma(R-T)^2$	534	390	402	337
f_2	49.18	50.16	52.23	48.64

En el caso de la simulación B, la diferencia de los valores promedio del porcentaje disuelto fue mayor en los tiempos iniciales, por lo que al aplicar el método 2 el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ fue de 337 (n=3), y al aplicar el método 1 el valor de $\Sigma[R_t-P_t]^2$ fue de 402 (n=5). Como se puede observar, con el método 1, al

augmentar el número de tiempos de muestreo el valor está debajo del punto de corte (tabla 3) y por lo tanto f_2 es mayor a 50. Dado que es más común que existan diferencias en los primeros tiempos de muestreo entre el producto de prueba y el de referencia, el valor de f_2 podría incrementarse al aumentar el número de tiempos de muestreo y llegar a obtener un resultado aprobatorio siempre y cuando las diferencias entre productos se encuentren cerca del 10%.

Los resultados anteriores muestran que, sería conveniente que en nuestro país se defina el criterio a utilizar para determinar la similitud de los perfiles de disolución. De igual manera se pone de manifiesto que cuando se ha disuelto el 85% del fármaco en un tiempo menor o igual a los 15 minutos, el cálculo de f_2 no aporta ninguna información, por lo que se sugiere que la normatividad nacional se armonice con el adoptado internacionalmente, el cual exige del cálculo de f_2 para productos de muy rápida disolución.

Conclusiones

Aun cuando el factor de similitud f_2 es una medida simple para comparar los perfiles de disolución de productos, su cálculo se puede ver influenciado por el número de tiempos de muestreo. En la mayoría de los casos, el valor de f_2 será semejante al tomar un valor después de que ambos productos alcanzan el 85% disuelto o al tomar un valor después de que el primero de los productos alcanza éste porcentaje, sin embargo, cuando la diferencia de los porcentajes disueltos de ambos productos es cercana al 10%, la elección del número de tiempos de muestreo a emplear para el cálculo de f_2 podría generar un resultado de aprobación o rechazo de un producto.

Dado que para la mayor parte de los casos, el valor de f_2 es más estricto cuando sólo se toma un valor después de que el primero de los productos alcanza el 85% disuelto, se recomienda utilizar este criterio para la comparación de perfiles de disolución.

Referencias

1. Amidon GL, Lenernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995; 12, 413-420.
2. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm Tech.* 1996; 20(6): 64-74.
3. Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu P. in vitro dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharm Res.* 1998; 15: 889-896.
4. Ju-Yu Hsu, Mei-Yu Hsu, Chi-Chow Liao, Hsing-Chu-Hsu. On the characteristics of the FDA's similarity factor for comparison of drug dissolution. *J Food Drug Annal.* 1998; 6(3):533-558.
5. Costa P, Sousa JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci.* 2001; 13:123-133.
6. Graffner C. Regulatory aspects of drug dissolution from a European perspective. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 29: 288 – 293.
7. US Food and Drug Administration. Immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation. CDER/FDA. 1995.
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070636.pdf>. Acceso 13 Mar 2012.
8. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. CDER/FDA. 1997.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf>. Acceso 14 Mar 2012.
9. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010.
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. Acceso 13 Mar 2012.
10. World Health Organization. Guideline on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product (FPP): Quality part. 2010.
http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/p_harmprep/GenericGuideline-Quality_QAS10-373_17082010.pdf. Acceso 13 Mar 2012.
11. NOM-177-SSA1-1998, México. Norma Oficial Mexicana que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. 1998.
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html>. Acceso 14 Mar 2012.