

ARTÍCULOS ORIGINALES

Evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de risperidona 3 mg producida en Cuba contra Risperdal®**Comparative assessment of *in vitro* release of 3 mg Risperidone produced in Cuba versus Risperdal®**

Caridad Margarita García Peña^I; Antonio Iraizoz Barrios^I; Vivian Martínez Espinosa^{II}

^IMáster en Tecnología y Control de Medicamentos. Investigador Agregado. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). La Habana, Cuba.

^{II}Técnico Medio en Tecnología Farmacéutica. CIDEM. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se compararon los perfiles de disolución de las tabletas de risperidona 3 mg medicamento genérico producido en Cuba y del Risperdal® (Laboratorios Janssen-Cilag SA), para demostrar su similitud. También se realizó la comparación en varios medios de disolución a diferentes pH para evaluar una posible bioexoneración. Para la cuantificación del principio activo, se utilizó un método por cromatografía líquida de alta resolución, previamente validado. La comparación se realizó sobre la base de los factores de diferenciación y similitud. Los resultados mostraron que no existían diferencias en los perfiles de liberación para las tabletas producidas en Cuba y del producto innovador, así como para los diferentes medios de disolución a los pH utilizados.

Palabras clave: Perfiles de disolución, risperidona, intercambiabilidad.

ABSTRACT

The 3 mg Risperidone tablets dissolution profiles, a generic drug produced in Cuba and the Risperidal® (Janssen-Cilag S.A. Labs) were compared to demonstrate its similarity. Also, we compared some dissolution means at different pH to assess a potential bio-exoneration. To quantify the active principle, a previously validated high-performance liquid chromatography was used. The comparison was conducted on the base of differentiation and similarity factors. Results demonstrated that there weren't differences in release profiles for tablets produced in Cuba and of innovative product, as well as for the different dissolution means at pH used.

Key words: Dissolution profiles, Risperidone, exchange.

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 los ya establecidos. La biodisponibilidad de un producto farmacéutico puede variar de un laboratorio a otro e incluso en un mismo laboratorio pueden apreciarse diferencias relevantes entre los distintos lotes de fabricación.

La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del propio fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación; aunque este se realice bajo las mismas condiciones, las curvas de disolución de un mismo fármaco dosificado a la misma dosis pero en formulaciones distintas pueden ser muy diferentes.^{1,2} Por lo que los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción y posibles para aquellos fármacos clase II,^{3,4} además, permiten establecer especificaciones de disolución, predecir de manera adecuada el perfil *in vivo* a través del modelo encontrado y de las condiciones de prueba (perfil *in vitro*), anticipar un evento, formulaciones nuevas, cambios en el proceso de fabricación y si está documentada la correlación *in vitro-in vivo*, es posible predecir el comportamiento *in vivo* por lo que el perfil *in vivo* predicho puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia y por consiguiente una posible bioexoneración.⁵⁻⁷

Según los criterios de la FDA, para establecer criterios de correlación de liberación *in vitro-in vivo* se determinan los factores de diferenciación (f_1) y de similitud (f_2).^{8,9}

La risperidona se emplea fundamentalmente en el tratamiento de psicosis crónica y aguda; manía. Es un agente antipsicótico nuevo introducido por primera vez en 1990. Actúa como antagonista selectivo de la serotonina 5HT₂ y de los receptores de dopamina D₂; sufre hidroxilación produciendo 9-hidroxirisperidona, que es un metabolito con actividad farmacológica similar al de risperidona. Esta hidroxilación ocurre bajo el control de la enzima polimórfica CYP2D6. La concentración de este principio activo en suero depende de la edad, de la función renal, del genotipo CYP2D6 y de la co-medicación. Este principio activo debe ser monitoriado en el organismo ya que no existe claridad con respecto a la correlación entre los valores de concentración en suero y el efecto clínico y puede producir síntomas extrapiramidales como reacciones adversas a altas dosis.^{10,11}

Este trabajo tuvo como objetivo realizar la comparación de los perfiles de disolución de risperidona 3 mg producida en Cuba comparada con el Risperdal[®], medicamento líder, con el fin de demostrar similitud en la liberación del fármaco para ambas formulaciones, confiabilidad del proceso tecnológico utilizado para su fabricación y para evaluar una posible bioexoneración.

MÉTODOS

En el estudio comparativo del perfil de disolución se utilizaron 3 lotes de risperidona tabletas 3 mg producidas en Cuba (CIDEM, con fecha de fabricación: septiembre de 2007 y fecha de vencimiento: septiembre de 2009) (PN) 7001, 7002 y 7003 y un lote de Risperdal[®] (Laboratorio Janssen-Cilag SA, Madrid, fecha de fabricación mayo de 2007 y fecha de vencimiento mayo de 2009) como producto innovador.

La comparación de los perfiles de disolución se realizó con el método de disolución reportado en la monografía para el control de la calidad del producto pH 1,2 (ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL), a los diferentes tiempos de extracción 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min. De igual forma se realizó la comparación en diferentes medios de disolución a pH 4,5 (solución de acetato de amonio, 900 mL) y pH 6,8 (solución de fosfato de potasio monobásico, 900 mL, solución de fosfatos-dihidrógeno fosfato de potasio monobásico), los cuales se prepararon como se describe en la bibliografía;¹² en este caso los tiempos de extracción para establecer la comparación fueron 5, 10, 20 y 30 min.

Para la cuantificación del principio activo se empleó un método por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) que se basa en la separación selectiva de la risperidona en presencia de los excipientes de la formulación o sustancia relacionadas.¹³ Se empleó un cromatógrafo líquido KNAUER (Alemania) y se utilizó como fase estacionaria octadecilsilano de 5 μ m en un sistema isocrático de fase reversa cuya fase móvil resultó una mezcla de acetonitrilo con la solución amortiguadora de fosfato de potasio 0,05 M de proporción de 45:55, filtrada y desgasificada, con posterior detección ultravioleta (UV) a 278 nm, flujo de la fase móvil a 1,5 mL/min y un volumen de inyección (Loop) de 200 μ L, con el empleo del método del estándar externo.

Todos los reactivos empleados fueron de calidad puros para análisis y los solventes de grado HPLC (Merck).

Se utilizó un disolutor ERWEKA (Alemania) de 6 plazas con aparato 1 (paleta) y 500 mL de medio de disolución a una temperatura constante de 37 ± 1 °C y 75 rev/min⁻¹ de velocidad de agitación.^{14,15}

Los datos de porcentaje de principio activo liberado contra tiempo para los lotes de producción nacional y el medicamento líder fueron evaluados según los criterios de la FDA para la liberación *in vitro* y se determinaron los factores de diferenciación (f_1) y de similitud (f_1), para lo que se establece que dos curvas son iguales si $f_1 < 15$ y cercano a cero y si $f_2 \geq 50$ (límite inferior) y como límite superior f_2 cercano a 100.

El procesamiento estadístico se realizó mediante el programa Microcal Origin (Versión 7.0), utilizando para el análisis de las medias un ANOVA de una sola vía con un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se reportan los resultados de las medias de 12 tabletas, desviaciones estándar y coeficientes de variación de los porcentajes de risperidona disuelta, determinadas a los diferentes intervalos de tiempo en cada caso. Como resultado de la comparación estadística de los perfiles de disolución entre los porcentajes de liberación para los 3 lotes de risperidona producidas en Cuba y de Risperdal® para los diferentes medios de disolución reportado en la monografía para el control de la calidad pH 1,2 y en soluciones amortiguadoras a diferentes pH 4,5 y 6,8, se demostró que no existían diferencias significativas para una probabilidad de 0,05 a todos los tiempos de muestreo. En todos los casos en 20 min se disolvió no menos del 80 % del principio activo declarado en las formulaciones

En la [tabla 2](#) se reportan los resultados de los factores de diferenciación (f_1) y similitud (f_2) en la comparación de los perfiles de liberación del producto líder con las tabletas de los lotes 7001, 7002 y 7003 producidas en Cuba en los diferentes medios de disolución.

Los valores de f_1 en todos los casos fue menor que seis, cercanos a cero y los de f_2 se encontraron entre 65 y 96 para los medios de disolución a diferentes pH, todos comprendidos dentro del intervalo de aceptación (50-100) por las regulaciones existentes para la comparación de perfiles de disolución.

DISCUSIÓN

Los resultados de los perfiles de disolución de las formulaciones de risperidona producida en Cuba y del producto líder demostraron que existe similitud entre ellos, a pesar de emplearse diferentes excipientes en las formulaciones y de no ser iguales el proceso tecnológico, no se observó interferencias de los excipientes de ambas formulaciones en la determinación de la risperidona.

La disolución de no menos del 80 % del principio activo de ambas formulaciones en los primeros 20 min se corresponde con los límites establecidos en la monografía descrita para el control de la calidad del producto; además, todos los lotes cumplen con la condición establecida por la FDA que considera como bioequivalentes a nivel de liberación, dos formas farmacéuticas iguales que contengan el mismo fármaco a la misma dosis cuando la disolución demuestra que al menos el 60 % del principio activo está solubilizado en 30 min y al menos el 85 % en 1 h.^{2,7,8} Los valores de f_1 y f_2 confirmaron que no existían diferencias entre los perfiles de liberación de los ensayos pruebas (formulación cubana) y el perfil de liberación del ensayo del producto de referencia (líder), en el método de disolución reportado en la monografía oficial y en las soluciones amortiguadoras a diferentes pH. La rápida disolución del principio activo en el tiempo para ambas formulaciones obedeció posiblemente a que la finalidad terapéutica de este medicamento requiere de una rápida disolución (15 min), según lo establecido por las autoridades reguladoras.

En conclusión, existe similitud entre el perfil de liberación de las formulaciones producidas en Cuba y el producto de referencia Risperdal®, tanto en el medio de disolución de control de la calidad del producto como en los medios de disolución establecidos a diferentes pH (1,2; 4,5 y 6,8), lo que demuestra confiabilidad del proceso tecnológico utilizado para su fabricación y una posible bioexoneración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skoug JW. Estrategia para el desarrollo y validación de pruebas de disolución para formas sólidas orales. New York: Pharmaceutical Technology Magazine; 1996. p. 8-15.
2. Fortunado D. Dissolution Technologies: Dissolution Method Development for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. London: Dissolution Technologies Magazine; 2005. p. 12-4.
3. Cox DC. Journal Technology: Guidelines for Dissolution Testing. Oregon: Aster Publishing Corporation; 2001. p. 41-58.
4. Freitag G. Guidelines on dissolution profile comparison. Drug Information J 2001;35:865-74.
5. García CM. Evaluación comparativa de la liberación in vitro de una formulación de metformina 500 mg producida en Cuba contra Glucophage®. Latin Am J Pharm. 2009;28(4):585-8.
6. Federation International Pharmaceutique (FIP). Guidelines for dissolution testing of solid oral products. Netherlands; The Hague; 1995.
7. Food and Drug Administration (FDA) & Center for Drugs Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage. Forms based on a Biopharmaceutics Classification System. Maryland: FDA; 2000. Versión electrónica en CD.
8. Food and Drug Administration (FDA) & Center for Drugs Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Maryland: FDA; 1997. p.1-11. Versión electrónica en CD.
9. Dressman JB, Lennernas H. Oral drug absorption: Prediction and assessment. New York: Marcel Dekker Inc; 2000. p. 197-8.
10. Martindale W. The extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: Pharmaceutical Press; 1989. p. 1224-6.
11. Goodman A, Gilman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Tomo II. 3ra ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1994. p. 466-7. (Edición Revolucionaria).
12. Farmacopea de los Estados Unidos. USP 30. Buffer solutions. 30 ed. Rockville: Mack Printing; 2007. Versión electrónica en CD.
13. García CM. Método analítico para la cuantificación y ensayo de disolución de risperidona tabletas 3 mg. Rev Cubana Farm [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2010 Ene 10]; 43(4):31-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000400004&lng=es

14. Hanson WA. Handbook of Dissolution Testing. 2nd ed. Oregon: Aster Publishing Corporation; 2002. p. 27-43, 91-113.

15. Validation of Analytical Procedures. Technical Requirements For The Registration of Pharmaceuticals For Human Use. In: International Conference on Harmonization, ICH-Q2A. Geneva, 1995.

Recibido: 8 de diciembre de 2009.

Aprobado: 14 de enero de 2010.

M. C. *Caridad Margarita García Peña*. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ave. 26 No. 1 605 entre Boyeros y Puentes Grandes. CP 10 600. Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba. Correo electrónico: caridadgp@infomed.sld.cu

1

Tabla 1. Resultados de la liberación del principio activo (expresados en %) con respecto al tiempo en los diferentes medios de disolución en soluciones amortiguadoras

Lotes		Tiempo (min)													
		pH 1,2						pH 4,5				pH 6,8			
		5	10	20	30	45	60	5	10	20	30	5	10	20	30
Líder	Media	55,38	78,59	92,15	95,68	98,28	102,69	34,7	65,3	84,6	92,4	35,8	70,5	85,9	93,6
	DE	1,83	2,63	2,92	3,12	3,63	1,84	2,07	2,06	1,59	1,26	1,56	1,89	2,01	1,28
	CV	3,30	3,35	3,33	3,37	3,77	1,80	5,96	3,15	1,87	1,36	4,35	2,68	2,34	1,47
7001	Media	54,23	75,14	90,87	95,64	100,51	101,60	40,2	64,9	89,7	95,4	38,4	71,3	84,9	96,0
	DE	1,10	2,31	3,84	1,86	2,79	2,22	3,58	2,97	2,19	1,02	1,23	1,45	1,63	1,28
	CV	2,02	3,42	5,32	2,17	2,78	2,19	8,90	4,57	2,44	1,07	3,20	2,03	1,91	1,33
7002	Media	54,02	79,68	91,25	95,39	98,03	101,45	41,3	66,7	88,5	96,0	37,6	70,9	86,3	95,4
	DE	1,06	2,09	1,65	1,41	2,68	1,40	2,52	2,84	1,46	0,59	1,59	1,62	2,06	2,45
	CV	1,96	2,96	2,08	1,61	2,73	1,38	6,10	4,26	1,65	0,62	4,23	2,28	2,38	2,57
7003	Media	55,21	78,04	92,22	96,76	98,03	101,07	41,9	66,4	87,9	96,2	38,9	71,4	86,7	95,3
	DE	1,16	2,79	1,01	0,96	2,33	1,78	3,02	2,46	1,93	0,86	1,89	1,57	1,56	1,38
	CV	2,11	3,71	1,23	1,09	2,38	1,76	7,21	3,70	2,19	0,89	4,86	2,19	1,80	1,45

DE: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; líder: Risperdal®; 7001, 7002, 7003: lotes del medicamento producido en Cuba.

Tabla 2. Resultados del cálculo de los factores de diferenciación y de similitud en la comparación de los perfiles de liberación del producto líder con los ensayos producidos en Cuba en los diferentes medios de disolución

	pH 1,2			pH 4,5			pH 6,8		
	7001	7002	7003	7001	7002	7003	7001	7002	7003
f1	0,55	1,96	2,56	4,74	5,57	5,53	1,67	1,53	2,26
f2	75,74	78,75	74,16	69,01	67,79	67,16	83,57	89,21	83,70

f1: factor de diferenciación; f2: factor de similitud.