Acta Farm. Bonaerense **19** (1): 59-63 (2000)
Recibido el 15 de abril de 1999
Aceptado el 30 de octubre de 1999

Equivalencia Farmacéutica de Comprimidos de Carbamacepina Comercializados en Argentina

María Alicia VIÑAS *, Eduardo QUIROGA y Diego KLENA

Laboratorio de Control de Calidad e Investigaciones Científicas,
Colegio de Farmacéuticos de la Pcia. de Buenos Aires,
Calle 5 Nº 966, 1900 La Plata, Argentina

RESUMEN. Se ha realizado un estudio de Equivalencia Farmacéutica de comprimidos de 200 mg de carbamacepina (monodroga) sobre once marcas comerciales diferentes disponibles en el mercado argentino, que tiene su origen en consultas efectuadas por profesionales Farmacéuticos sobre presuntas diferencias en la respuesta terapéutica observada al intercambiar comprimidos de carbamacepina provenientes de distintos laboratorios productores. Los análisis realizados fueron los siguientes: aspecto, peso promedio, identificación y valoración del principio activo, uniformidad de dosis, ensayo de disolución (USP 23ª. Ed.), perfil de disolución, evaluación de rótulos y prospectos. El estudio realizado permite evaluar la importancia de la Equivalencia Farmacéutica entre productos genéricos que pueden ser intercambiables durante un tratamiento terapéutico.

SUMMARY. "Pharmaceutical Equivalence of Carbamacepine Tablets Available in the Argentine Market". A study of Pharmaceutical Equivalence between eleven different marks of 200 mg Carbamacepine tablets available in the argentine pharmaceutical market is reported. The study was originated by pharmacists' consultantions in relation to presumptive different therapeutic responses observed when different commercially available carbamacepine tablets were administered. The following tests were made: aspect, drug identification and quantitation, uniformity of dosage units, dissolution assay and dissolution profiles, evaluation of packaging specifications and instructions for use. The obtained results reveal the importance of Pharmaceutical Equivalence between generic products that can be interchangeable during a therapeutic treatment.

INTRODUCCION

La Carbamacepina es un derivado carboxamídico usado como anticonvulsivante, antineurálgico, antimaníaco y antipsicótico. Está indicada en el tratamiento de la epilepsia, neuralgia del trigémino, desordenes psicóticos, manía y profilaxis de los trastornos maníacos depresivos [1]. En la forma farmacéutica de comprimidos se encuentra codificada en las Farmacopea de los EE.UU. (USP 23ª. Ed.) [2] y en la Farmacopea Británica (BP1998) [3]. Los comprimidos de carbamacepina deben ser almacenados en recipientes herméticos a temperatura por debajo de 40 ºC, preferentemente entre 15 y 30 ºC [1]. De acuerdo a estudios realizados por la Food and Drug Administration (FDA), las características de disolución y consecuentemente la biodisponibilidad de los comprimidos de carbamacepina pueden ser afectadas sustancialmente por la humedad, como consecuencia de la formación de cristales de la forma dihidrato que producen el endurecimiento de los comprimidos. Por lo tanto deberá almacenarse en lugar seco e indicar a los pacientes la importancia de mantener el producto alejado de lugares con excesiva humedad, tal como baños [4,5].

Este estudio tiene su origen en la consulta permanente de los profesionales Farmacéuticos, sobre complicaciones asociadas a la sustitución por genérico de comprimidos de carbamacepina durante un tratamiento terapéutico, en el sentido de no lograr efectos terapéuticos comparables.

El punto de partida para lograr una efectiva sustitución por genérico es que los productos cumplan en principio las exigencias de calidad necesarias para ser considerados Equivalentes Farmacéuticos, es decir *"productos que contie-*

PALABRAS CLAVE: Carbamacepina, Equivalencia Farmacéutica, Comprimidos, Genérico.
KEY WORDS: Carbamacepine, Pharmaceutical Equivalence, Tablets, Generic.

nen cantidades idénticas del mismo principio activo (por ejemplo, la misma sal o éster de la especie terapéutica) en la misma forma farmacéutica, pero que no necesariamente contienen los mismos ingredientes inactivos y que reúnen idénticos estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución" (FDA) [6].

El objetivo del presente trabajo fue el de establecer el grado de Equivalencia Farmacéutica de las distintas especialidades medicinales presentes en el mercado argentino conteniendo 200 mg de carbamacepina (como monodroga) en la forma farmacéutica de comprimidos.

MATERIALES Y METODOS

Las muestras de los distintos productos fueron adquiridas en Farmacias, Hospitales, Droguerías y Cooperativas durante el período Enero-Junio de 1998. El muestreo se realizó sobre 2 a 3 lotes de cada marca comercial, salvo en los casos en que se consiguió sólo uno. De todos los productos aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [7] y el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires [8] para su comercialización, fueron analizados aquellos a los que pudimos acceder en el momento del presente estudio. Los productos analizados correspondientes a cada laboratorio se designaron con letras (A, B, C, etc.) y con números los distintos lotes de un mismo producto (A1, A2, A3, etc.)

Análisis de rótulos y prospectos

Se realizó un estudio comparativo de la información contenida en rótulos y prospectos internos.

Análisis del producto

Se realizaron los ensayos que figuran en la Tabla 1, siguiendo los lineamientos generales de la USP 23ª Ed. [2].

Ensayos	Método	Especificaciones
Aspecto	...	...
Identificación P.A.	HPLC	USP 23ª Ed.
Valoración P.A.	HPLC	USP 23ª Ed.
Uniformidad de dosis	USP 23ª Ed.	USP 23ª Ed.
Ensayo de disolución	USP 23ª Ed.	USP 23ª Ed.
Perfil de disolución	USP 23ª Ed. / LCC	...

Tabla 1. Ensayos realizados.
LCC: Laboratorio de control de calidad.

Identificación y Valoración del principio activo. Se realizó por cromatografía líquida de alta performance (HPLC), con las siguientes condiciones cromatográficas: columna Licrospher 100 RP-18 (125 mm x 4 mm, diámetro de partícula 5 µm), fase móvil acetonitrilo:agua (40:60), flujo: 1 ml/min, temperatura: ambiente, detección: UV(λ = 230 nm), volumen de inyección: 20 µl, concentración de trabajo: 0,1 mg/ml. El método es lineal en el rango de concentración 0,2–0,04 mg/ml (r = 0,9998). Precisión del método: RSD (desviación estándar relativa) = 1,40 (sobre 3 muestras). Precisión del sistema: RSD = 0,45 (sobre 8 inyecciones de una misma solución de estándar). Precisión interdías: RSD = 0,50 (sobre 15 inyecciones de una misma solución estándar en 3 días diferentes).

Ensayo de Disolución. Se realizó de acuerdo a las especificaciones codificadas para comprimidos de Carbamacepina en USP 23ª. Ed., pág. 267. Medio: 900 ml de agua conteniendo 1% de lauril sulfato de sodio. Aparato 2 (paletas); 75 rpm. Tiempo: 60 min. Tolerancia: no menos del 75% (Q) del valor declarado de carbamacepina ($C_{15}H_{12}N_2O$) es disuelto en 60 min.

Perfil de Disolución. Fue realizado en las condiciones indicadas en el Ensayo de Disolución, tomando muestras a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min, con reposición de medio fresco.

RESULTADOS

Análisis de rótulos y prospectos

De la información descripta en rótulos todos los productos respondieron a su identificación, Nº de lote, fecha de vencimiento y Nº de certificado. Los prospectos internos no presentaban en general diferencias significativas en cuanto a las indicaciones mínimas necesarias que los mismos debían contener; en particular, los productos A, B, D y J contenían una extensa información profesional y para el paciente.

Respecto de las condiciones de almacenamiento, se encontraban descriptas en rótulos y prospectos de la mayoría de los productos, con excepción de C1, C2, E1, E2, G1, G2, G3, I1 e I2 (Tabla 2), que no las indican. Del producto K1 no se pudo contar con el prospecto y en el rótulo no se indicaba la condición de almacenamiento.

Análisis del producto

En la Tabla 2 se indican los resultados analíticos de los productos analizados. En la Tabla 3 se consignan los resultados numéricos y gráficos del perfil de disolución obtenido para cada uno de los lotes ensayados.

Producto	Vencimiento	Identificación p.a.	Valoracion (% de SVD)	Uniformidad de Dosis p.a. (% SVD) Máx.	Mín.	RSD	Ensayo deDisolución p.a. (% SVD) Prom.	Máx.	Mín	(*)
A1	07/02	C	99,5	102,7	97,6	1,6	84,2	96,7	67,2	S2
A2	01/03	C	98,2	99,2	96,4	0,8	81,1	93,8	63,8	S2
A3	01/02	C	98,6	100,6	97,4	0,9	78,1	95,4	63,3	S2
B1	09/99	C	100,6	102,0	98,9	1,1	92,0	97,9	88,5	S1
B2	11/99	C	99,5	101,7	97,5	1,5	97,1	100,5	94,9	S1
C1	12/99	C	97,7	99,5	95,4	1,3	96,1	98,1	94,3	S1
C2	02/00	C	99,7	102,3	96,9	1,6	101,7	104,2	99,0	S1
D1	11/99	C	101,8	105,2	97,6	2,7	102,7	102,7	100,8	S1
D2	06/99	C	100,0	103,7	95,8	2,7	98,6	101,2	96,9	S1
E1	11/99	C	100,7	103,6	98,8	1,6	101,6	104,3	99,3	S1
E2	07/99	C	102,9	107,5	97,7	3,1	105,5	109,0	101,5	S1
F1	05/99	C	104,1	112,0	101,0	4,6	100,7	104,8	97,4	S1
F2	11/99	C	104,6	115,3	93,6	5,5	97,3	107,0	88,3	S1
G1	12/99	C	93,4	95,4	91,0	2,1	97,9	100,2	95,2	S1
G2	12/99	C	99,6	102,2	95,9	2,1	96,9	99,1	93,3	S1
G3	04/00	C	95,7	99,6	93,6	2,1	97,1	100,1	95,4	S1
H1	11/99	C	99,1	101,6	97,3	1,3	102,0	102,7	101,1	S1
H2	01/00	C	98,6	105,4	94,3	3,2	101,4	109,3	97,3	S1
I1	01/01	C	107,0	113,1	102,4	3,2	84,7	88,7	82,5	S1
I2	01/01	C	99,1	101,9	96,5	2,0	89,7	94,2	86,3	S1
J1	02/00	C	99,3	100,0	98,5	0,5	99,7	101,2	98,4	S1
K1	06/00	C	96,8	99,3	95,1	1,3	98,5	100,8	97,0	S1
Especificaciones		C	(92,0-108,0% SVD)[3]	[(85,0%115,0%) RSD≤6][3] [(75,0%125,0%) RSD≤7,8][3]			Q60 ≥ 75% SVD (*)Cumple en : S1,S2,S3			

Tabla 2. Resultados Analíticos. C: Cumple. NC: No Cumple. SVD: Sobre valor declarado. Máx.: valor máximo. Mín: valor mínimo. Prom: valor promedio. RSD: desviación standard relativa. [3]Farmacopea de los EE.UU., Ed. 23ª.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, todos los productos estudiados se encontraban dentro de los límites de aceptabilidad especificados para los ensayos codificados en USP 23ª. Ed., en la monografía "Carbamacepina Tabletas" [2].

Si bien todos los productos cumplieron con las especificaciones establecidas en el Ensayo de Disolución, liberando una cantidad de principio activo superior al 75% (Q) de lo declarado a los 60 min, se observan diferencias en los perfiles de disolución, en especial en el caso de los productos A1, A2, A3 , I1 e I2 (Gráfico 1 y Tabla 3).

Cabe destacar que durante el período en el que fue realizado este trabajo se produjo una modificación para el Ensayo de Disolución correspondiente a comprimidos de 200 mg de carbamacepina, según la USP 23ª. Ed. (Suplemento Nº 8, pág. 4165), en vigencia para los EE.UU. desde el 15 de mayo de 1998, que los clasifica en dos tipos en función del porcentaje de disolución del principio activo, denominados Prueba 2 y Prueba 3, lo que deberá estar correctamente indicado en los rótulos del producto. No obstante, esta modificación no es aplicable a los productos analizados en este estudio, ya que los mismos fueron elaborados con anterioridad a la misma y se encuentran en vigencia hasta las fechas indicadas por sus respectivos vencimientos (Tabla 2).

Lotes	% SVD de Carbamazepina disuelto (promedio sobre seis vasos)					
	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
A1	64,1	73,1	80,5	82,4	88,0	90,9
A2	63,6	70,4	74,6	77,0	82,9	85,8
A3	60,4	68,2	73,5	77,2	83,0	87,9
B1	72,5	81,9	89,3	92,0	98,3	100,2
B2	68,5	82,9	91,3	97,1	101,6	102,3
C1	86,5	93,2	94,8	96,1	96,0	96,4
C2	89,9	95,2	98,5	101,7	101,7	100,6
D1	70,6	90,9	98,7	102,7	105,7	105,7
D2	61,7	83,7	94,2	98,6	101,0	101,5
E1	91,1	101,2	101,7	101,6	101,3	101,4
E2	104,6	105,0	105,3	105,5	105,9	106,2
F1	84,7	93,4	97,9	100,7	102,9	101,8
F2	67,9	83,9	91,6	97,3	102,2	104,6
G1	95,5	95,9	95,9	98,0	96,4	96,3
G2	94,5	97,2	97,6	96,9	96,9	97,2
G3	95,5	96,7	97,2	97,1	96,8	97,1
H1	97,5	100,7	100,6	102,0	101,3	101,5
H2	99,2	100,9	101,6	101,4	101,1	101,1
I1	63,3	73,5	80,3	84,7	90,2	93,9
I2	74,2	83,9	87,1	89,7	92,7	94,5
J1	84,7	97,9	98,5	99,7	100,8	100,6
K1	96,0	98,0	97,7	98,5	99,2	99,4

Tabla 3. Perfil de Disolución. SVD: Sobre valor declarado.

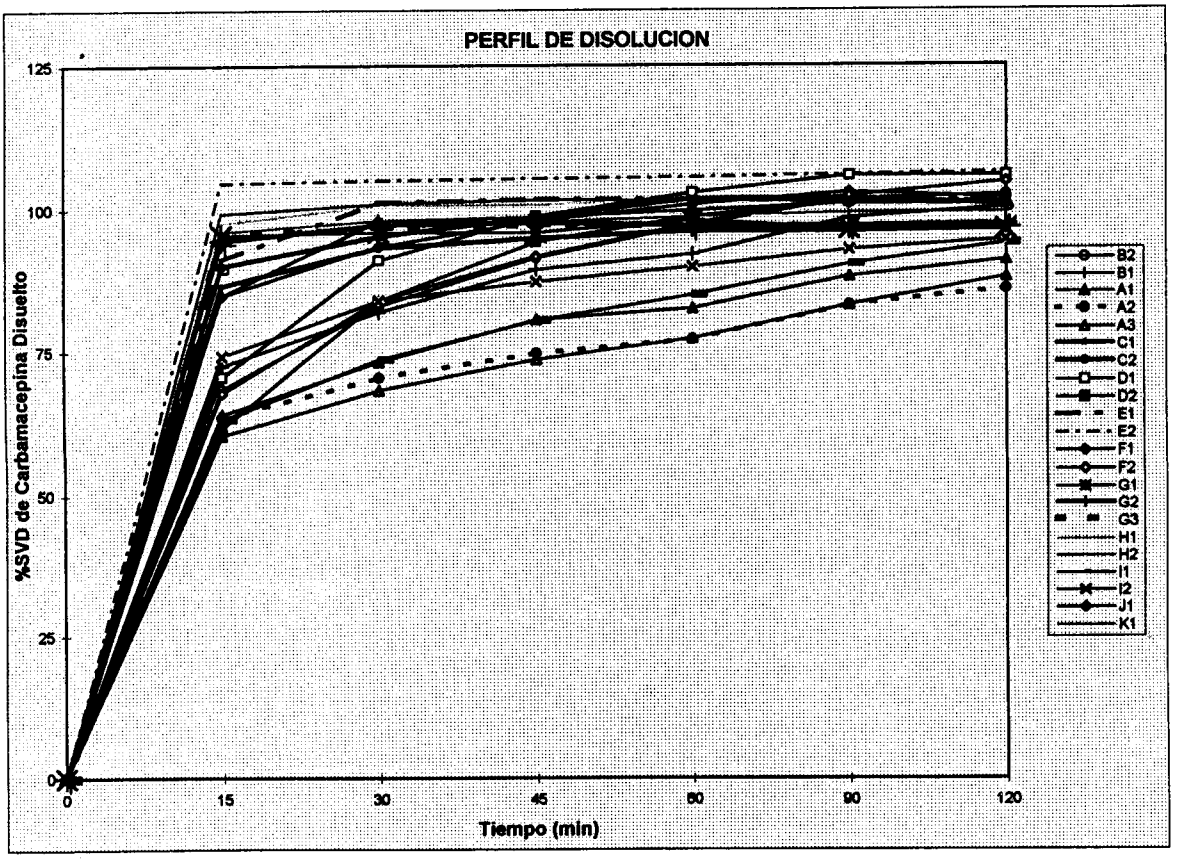

Figura 1. Perfil de disolución de comprimidos de carbamacepina.

CONCLUSIONES

Todos los productos analizados son Equivalentes Farmacéuticos, en el sentido que cumplieron con las pautas de la definición dada por la FDA [6].

Respecto de las diferencias observadas *in vitro* en los perfiles de disolución, ellas podrían en principio tener correlación con la variabilidad en la respuesta terapéutica observada al intercambiar marcas comerciales durante un tratamiento.

Los productos genéricos deben ser Equivalentes Farmacéuticos y para ser intercambiables deben ser Equivalentes Terapéuticos [9]. La evaluación de la Equivalencia Farmacéutica permite *in vitro* estudiar comparativamente la calidad de una línea de medicamentos genéricos del mercado y es una herramienta muy importante en la predicción de la Bioequivalencia cuando se presentan complicaciones asociadas a la sustitución por genérico durante un tratamiento terapéutico. Por lo tanto es el primer requisito que deberían cumplir los productos genéricos para poder ser intercambiables sin necesidad de modificación del régimen posológico.

En casos como los estudiados, y en función de haber demostrado Equivalencia Farmacéutica, se debería evaluar la Equivalencia Terapéutica a través de un "Estudio de Bioequivalencia" que implica la comparación *in vivo* de dos o más productos en lo referente a su velocidad y magnitud de absorción.

Respecto del concepto de *intercambiabilidad,* la Organización Mundial de la Salud indica que el mismo es aplicable no sólo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de uso y aún a las especificaciones en los envases, cuando las mismas son críticas para la estabilidad y fecha de vencimiento [9]. Del estudio de los rótulos y prospectos podemos ver que hay productos que omiten las especificaciones de conservación, aún cuando ésta es crítica para la carbamazepina en la forma farmacéutica de comprimidos.

Como comentario final, entendemos que resulta conveniente la adecuación de estos medicamentos a la nueva clasificación propuesta por USP 23ª. Ed. (pruebas 2 y 3), lo que traería aparejado una mayor exigencia para la consideración de estos productos como Equivalentes Farmacéuticos, y la necesidad de definir correctamente el tipo más conveniente a ser administrado a cada paciente, ajustando la dosificación a los requerimientos individuales del mismo, con un correcto monitoreo de los niveles sanguíneos de la droga.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Farmacopea de los Estados Unidos (1998) Drug information for the Health Care Professional, Ed. XVII, 1998 (USP DI)
2. Farmacopea de los Estados Unidos 23ª. Ed. (1995) pág. 267 y Suplemento Nº 8 pág. 4165
3. Farmacopea Británica (1998) Volumen II. págs. 1537-38
4. American Hospital Formulary Service, AHFS Drug Information 96.(Pág.1549)
5. Anonymus (1990) Moisture hardenes carbamacepine tablets, FDA finds. Am. J. Pharm. 47: 958
6. Food and Drug Administration (1977) Federal Register, Part.320: Bioavailability and Bioequivalence Requirements, January 7, 1977
7. Administración Nacional de Alimentos Medicamentos y Tecnología Médica. URL: http:\\www.anmat.com.gov.ar
8. Dto. Inscripción Productos de Consumo-LCSP. Ministerio de Salud de la Pcia. de Bs.As. Dirección Laboratorio Central de Salud Pública, Instituto Biologico, La Plata
9. World Health Organization (1997) Quality Assurance of Pharmaceuticals. "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability." Ginebra