

Estudio Comparativo de Comprimidos de Loratadina

María A. VARILLAS *¹, Marta I. V. BREVEDAN ¹, Noelia L. GONZALEZ VIDAL ^{1,2},
Marcelo A. SAGARDOY ¹ & María T. PIZZORNO ^{1,2}

¹ Cátedra Control de Calidad de Medicamentos, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia,
UNS, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Argentina

² Cátedra Control de Calidad de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
UBA, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. La loratadina (LR) es un antihistamínico H1 de uso oral, desprovisto de efectos de sedación y anticolinérgicos significativos sobre el sistema nervioso central. Pertenece a la Clase II dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. En nuestro país suele ser consumida a distintas dosis y durante prolongados períodos de tiempo, sin el control médico correspondiente. El propósito de este trabajo fue realizar un estudio comparativo de comprimidos de LR (10 mg), existentes en el mercado farmacéutico argentino en el momento del presente estudio y establecer su equivalencia farmacéutica. Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad, uniformidad de unidades de dosificación, contenido de LR, ensayo y perfiles de disolución, según los requerimientos de USP 29. Los resultados obtenidos permiten concluir que no todas las muestras en estudio son equivalentes farmacéuticos.

SUMMARY. "Comparative Study of Loratadine Tablets". Loratadine is an oral H1-antihistamine without sedating and anticholinergic adverse effects on the central nervous system. It belongs to Class II according to the Bio-pharmaceutics Classification System. In our country, loratadine is consumed at different doses during long periods of time, without physician control. The purpose of the present study was to compare and evaluate commercially available brands of loratadine tablets (10 mg) in Argentina at the moment of the study, and to establish pharmaceutical equivalence. The following assays were completed: label evaluation, tablet description, identification, uniformity of dosage units, drug assay, dissolution test and profiles following USP specifications. We conclude that not all products tested were pharmaceutical equivalents.

INTRODUCCIÓN

En nuestro país existen medicamentos originales o innovadores, licencias o segundas marcas y copias o similares. Estos últimos se denominan con el nombre de fantasía o con la Denominación Común Internacional (nombre genérico) seguida del nombre del laboratorio productor dueño del certificado, hecho que no implica que se esté tratando de un medicamento genérico ¹. Según la OMS ², las copias o similares se consideran "Equivalentes Farmacéuticos" si contienen la misma cantidad de principio activo en la misma forma farmacéutica, son destinadas a ser administradas por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

En vista de la sanción de la Ley 25649/02, de prescripción por nombre genérico ^{3,4}, y para establecer que medicamentos que contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica y que están destinados a ser administrados por la misma vía, son equivalentes farmacéuticos, se debe comprobar que todos cumplan en forma similar con estándares de calidad, tales como identidad, potencia, uniformidad de dosis, ensayo y perfil de disolución e información respecto a las condiciones de almacenamiento para garantizar una óptima conservación.

La loratadina (LR) es un antihistamínico H1 de segunda generación de uso oral, desprovisto de efectos de sedación y anticolinérgicos signifi-

PALABRAS CLAVE: Disolución, Equivalente farmacéutico, Loratadina

KEY WORDS: Dissolution, Loratadine, Pharmaceutical equivalent

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: concal@uns.edu.ar

cativos sobre el sistema nervioso central en las dosis recomendadas ⁵. Pertenecen a la Clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ⁶.

En el presente trabajo se realizó un estudio comparativo de 11 marcas de comprimidos de LR en la dosis de 10 mg, presentes en el mercado farmacéutico de Bahía Blanca, Argentina, con la finalidad de establecer Equivalencia Farmacéutica entre ellas en el marco de la ley de prescripción por nombre genérico. La importancia de esta investigación radica en el hecho de ser un medicamento que sin el adecuado control médico se consume a distintas dosis y durante prolongados períodos de tiempo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Reactivos empleados: ácido clorhídrico (HCl) concentrado (Anedra, Argentina), fosfato dibásico de potasio (Lab. Cicarelli, Argentina), dietilamina (J.T. Baker, USA) y éter etílico (Biopack, Argentina), todos calidad analítica. Metanol y acetonitrilo calidad HPLC (J.T. Baker, USA). Agua destilada en el propio laboratorio. Agua calidad HPLC, destilada en el propio laboratorio, filtrada a través de membrana de nylon (47 mm, poro 0,45 µm, µclar, Argentina) y desgasificada por aplicación de vacío y ultrasonido. Papel de filtro (Whatman, 90mm). Sustancia de referencia: LR patrón de trabajo, título 95,42% SDA.

Muestras

Comprimidos de LR (10 mg). Se utilizaron tantos envases como fueron necesarios para realizar los ensayos, adquiridos en farmacias oficiales de Bahía Blanca todos del mismo lote y dentro de su periodo de validez. Se evaluaron 11 marcas comerciales disponibles, a las que se designó como A, B, C, etc.

Instrumental

Equipo de disolución Erweka modelo DT60, aparato II (paleta). Espectrofotómetro Varian Cary 50 Conc. Cromatógrafo líquido de alta resolución compuesto por: bomba de doble pistón recíprocante Spectra Physics (modelo ISOChrom, USA), inyector Rheodyne (modelo 7125), volumen de inyección de 20 µl, detector UV-Vis Hewlett Packard (modelo 1050, Japón) a una longitud de onda de 254 nm e integrador Hewlett Packard (serie 3395, China).

Evaluación de rótulos y prospectos

Se realizó un estudio comparativo de la información presente en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos de las distintas espe-

cialidades, según las recomendaciones de envasado y almacenamiento de USP 29 ⁷ y la OMS ².

Identidad del principio activo

Se realizó según método USP 29 ⁷ por cromatografía en capa delgada. Se utilizó placa sílica gel F₂₅₄, fase móvil éter etílico: dietilamina (40:1). Se compararon los R_f de la solución de las muestras con la solución de referencia.

Uniformidad de contenido

Se siguió el método por espectrofotometría UV a 280 nm en HCl 0,1N, según las especificaciones de USP 29 ⁷. Se pesaron diez unidades en forma individual de cada marca comercial, se pulverizó cada una de ellas y se trasvasó cuantitativamente el polvo de cada comprimido a un matraz aforado de 50 ml, llevándose a volumen con HCl 0,1 N. Se agitó 10 min, se filtró descartándose la primera porción de ese filtrado, se hizo una dilución 1/10 con el mismo medio y se realizó la lectura a 280 nm. Se preparó una solución de LR de referencia de concentración aproximada de 150 µg/ml, en HCl 0,1N. A partir de esta solución, se tomaron distintos volúmenes para obtener soluciones de concentraciones entre 6 y 30 µg/ml diluyendo con HCl 0,1N y se midió la absorbancia de las mismas a 280 nm. Con estos valores se construyó la curva de calibración (absorbancia vs. concentración).

Valoración

Según método HPLC codificado en USP 29 ⁷. La fase móvil consistió en una mezcla compuesta por fosfato dibásico de potasio 0,01M (1,74 g de fosfato dibásico de potasio anhidro en 1000 ml de agua destilada), metanol y acetonitrilo (7:6:6), ajustada a pH 7,2 mediante el agregado de una solución de ácido fosfórico. La fase móvil se filtró a través de membrana de nylon (47 mm, poro 0,45 µm, µclar, Argentina) y se desgasificó previamente a su utilización. La separación se llevó a cabo utilizando una columna Phenomenex Zorbax C8, 250 x 4,6 mm, 5µm, a temperatura ambiente. Todas las determinaciones se realizaron bajo condiciones isocráticas, a un flujo de 1,0 ml/min, y detección del eluido a 254 nm. La estabilización fue realizada por pasaje de fase móvil a través de todo el sistema cromatográfico, durante 45 min previos a la realización de los ensayos.

La solución estándar se preparó pesando una cantidad apropiada de sustancia de referencia y disolviéndola en diluyente (400 ml de ácido clorhídrico 0,05 N y 80 ml de fosfato dibásico

de potasio 0,6 M, diluidos a 1000 ml con una mezcla 1:1 de metanol y acetonitrilo), según lineamientos de USP 29⁷. Concentración de inyección aproximada: 0,04 mg/ml.

Para la preparación de la solución muestra se siguió el método codificado en USP 29⁷. Se transfirieron 10 comprimidos de cada marca comercial a un matraz volumétrico de 250 ml individual. Se agregaron 100 ml de ácido clorhídrico 0,05N y se agitó por ultrasonido hasta total desintegración de los comprimidos. Se agregaron posteriormente 75 ml de una mezcla metanol : acetonitrilo (1:1), se mezcló y se agregaron 20 ml de fosfato dibásico de potasio 0,6 M. Se mezcló adecuadamente y se diluyó a volumen con la mezcla metanol : acetonitrilo (1:1). Se mezcló adecuadamente y se realizó una dilución 5/50 empleando diluyente. Una porción de la solución se filtró por membrana de nylon (25 mm, poro 0,45 μm , μclar , Argentina) para inyectar por triplicado, en el cromatógrafo. Concentración de inyección aproximada: 0,04 mg/ml y desvío estándar relativo (DER) menor a 2,0%. Se promediaron las áreas.

Ensayo de Disolución

Según el método de USP 29⁷. Se utilizó el aparato II, a 50 rpm, con 900 ml de medio de disolución (HCl 0,1 N) a $37 \pm 0,5$ °C. En todos los casos, se precalentó el medio de disolución a 41 °C, filtrándolo y desaireándolo previamente a su introducción en los vasos. Se muestrearon 5 ml a los 60 min. Las muestras fueron debidamente filtradas, inmediatamente después de su recolección. Se cuantificó por espectrofotometría UV a 280 nm. Debe disolverse no menos del 80% (Q_{60}) del valor declarado en 60 min.

Perfil de disolución

Se realizó en las mismas condiciones que el ensayo de disolución. Se tomaron alícuotas (5 ml) a los 7, 15, 30, 45, 60 y 75 min de comenzado el ensayo, sin reposición de medio fresco. Las muestras fueron debidamente filtradas, inmediatamente después de su recolección. La cuantificación del principio activo disuelto se llevó a cabo por espectrofotometría UV, a 280 nm.

Se prepararon las soluciones de referencia con una cantidad exactamente pesada del estándar del principio activo, haciendo las diluciones necesarias con el medio de disolución utilizado en el ensayo.

RESULTADOS Y DISCUSION

El estudio comparativo de la información en

rótulos (envase primario y secundario) y prospectos de todos los productos se realizó en base a las indicaciones de la OMS² que considera que el concepto de intercambio es aplicable no solo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de uso y a las especificaciones de conservación de los envases, sobre todo cuando las mismas son críticas para la estabilidad y fecha de vencimiento⁸. Tal es el caso de la LR que se degrada con la luz y humedad⁹. En USP 29⁷ se establece respecto al envasado y almacenamiento del producto: "Conservar en envases impermeables a una temperatura entre 2 y 30 °C. Proteger de la humedad excesiva si están envasados en blísteres". Los resultados del análisis de rótulos y prospectos, así como la descripción visual del aspecto de los comprimidos y fecha de vencimiento figuran en la Tabla 1. En la misma se observa que no existe un criterio común para indicar la temperatura a la cual se debe conservar el producto ya que algunas marcas indican entre 15 y 30 °C (B, C, I, J) mientras otras recomiendan conservar los comprimidos a temperatura no superior a 30 °C (D, F, H), en lugar fresco y seco (B, I, G), al abrigo de la luz (B, C y D), mientras que el producto E no especifica ninguna condición de conservación. Respecto a las recomendaciones sobre la protección de humedad, solamente el producto A lo aclara expresamente. Los productos B, C, G indican "conservar en su envase original", mientras que el resto de las marcas no hace mención respecto a este factor que afecta la estabilidad de la LR. Además, existen productos donde no coincide la información brindada en la caja con la del prospecto (D, E, F, J) y por otro lado, si tenemos en cuenta que los factores que perjudican a la LR son la humedad y la luz, no todos los productos (A, E, F, G, H, I, J, K) lo aclaran.

Para USP⁷, BP¹⁰ y FA¹¹ expresar como sitio fresco significa entre 8 y 15 °C, *temperatura ambiente* es la temperatura predominante en el lugar de trabajo y varía según la zona geográfica en la cual se almacene el producto. Por otro lado, *temperatura controlada* está establecida expresamente entre 20 y 25 °C.

Los rótulos y prospectos de las muestras ensayadas revelan diferencias en cuanto a las recomendaciones de conservación. Las mismas deberían ser unificadas por parte de los productores y exigidas por las autoridades sanitarias, para que puedan ser interpretadas correctamente, tanto por los pacientes como por los profesionales farmacéuticos dispensadores.

Los resultados obtenidos en el ensayo de identidad luego de comparar los Rf de la solu-

Muestra	Venc.	Descripción de los comprimidos	Condiciones de Almacenamiento
A	05/09	No recubiertos, blancos, lenticulados, biplanos, unirranurados, con logo y dosis en bajo relieve en el anverso	- <i>Caja:</i> conservar entre 2 y 30 °C Proteger los comprimidos de la excesiva humedad - <i>Prospecto:</i> ídem.
B	12/08	No recubiertos, blancos, redondos, levemente bicóncavos, unirranurados.	- <i>Caja:</i> conservar en su envase original, en lugar fresco y seco entre 15 y 30 °C y al abrigo de la luz - <i>Prospecto:</i> ídem
C	05/08	No recubiertos, blancos, redondos, levemente bicóncavos, unirranurados.	- <i>Caja:</i> conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C en su estuche original y al abrigo de la luz y el calor. - <i>Prospecto:</i> ídem
D	10/08	No recubiertos, blancos, redondos, levemente bicóncavos, unirranurados.	- <i>Caja:</i> conservar a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la luz directa hasta su uso. - <i>Prospecto:</i> Proteger de la luz directa hasta su uso. Conservar a temperatura controlada entre 15 y 30 °C.
E	08/08	No recubiertos, blancos, redondos, unirranurados.	- <i>Caja:</i> no se comercializa en caja. - <i>Prospecto:</i> no existe.
F	02/09	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados.	- <i>Caja:</i> conservar a temperatura ambiente menor de 30 °C. - <i>Prospecto:</i> conservar a temperatura no mayor de 30 °C.
G	10/08	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados.	- <i>Caja:</i> conservar en lugar fresco y seco entre 2 y 30 °C. Mantener en su envase original. - <i>Prospecto:</i> ídem.
H	07/08	No recubiertos, blancos, redondos, levemente bicóncavos, unirranurados con logo en bajo relieve en el anverso.	- <i>Caja:</i> no conservar a temperaturas superiores a 30 °C. - <i>Prospecto:</i> ídem
I	08/09	No recubiertos, blancos, forma tipo cápsula, unirranurados.	- <i>Caja:</i> conservar en lugar fresco y seco preferentemente entre 15 y 30 °C. - <i>Prospecto:</i> ídem.
J	08/08	No recubiertos, blancos, redondos, levemente bicóncavos, unirranurados.	- <i>Caja:</i> almacenar entre 15 y 30 °C. - <i>Prospecto:</i> no lo use si el blister conteniendo el comprimido se encuentra abierto o rasgado. Almacenar entre 15 y 30 °C.
K	02/09	No recubiertos, blancos, redondos biplanos, no ranurados	- <i>Caja:</i> conservar a temperatura ambiente entre 2 y 30 °C - <i>Prospecto:</i> ídem

Tabla 1. Fecha de vencimiento, descripción de comprimidos e información de almacenamiento de los productos.

ción de referencia y las muestras nos indican que todos cumplen con las especificaciones de USP 29⁷ al respecto.

En la Tabla 2 se detallan los resultados obtenidos del ensayo de uniformidad de contenido para cada marca comercial. Respecto al contenido de LR, en la Tabla 2 se observa que todas las formulaciones estudiadas cumplen con las especificaciones de USP 29⁷, con valores obtenidos que oscilan entre 96,9% y 103,5% sobre valor

declarado (SVD). Todas las muestras cumplen con ambos ensayos según USP 29⁷.

En cuanto al ensayo de disolución, todos los productos evaluados cumplen con el porcentaje exigido de liberación del principio activo en el tiempo establecido del ensayo en etapa S1 (Fig. 1).

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución para todos los productos analizados. A los 30 minutos del ensayo todas las muestras han superado el 80% (Q) disuelto. Los desvíos están-

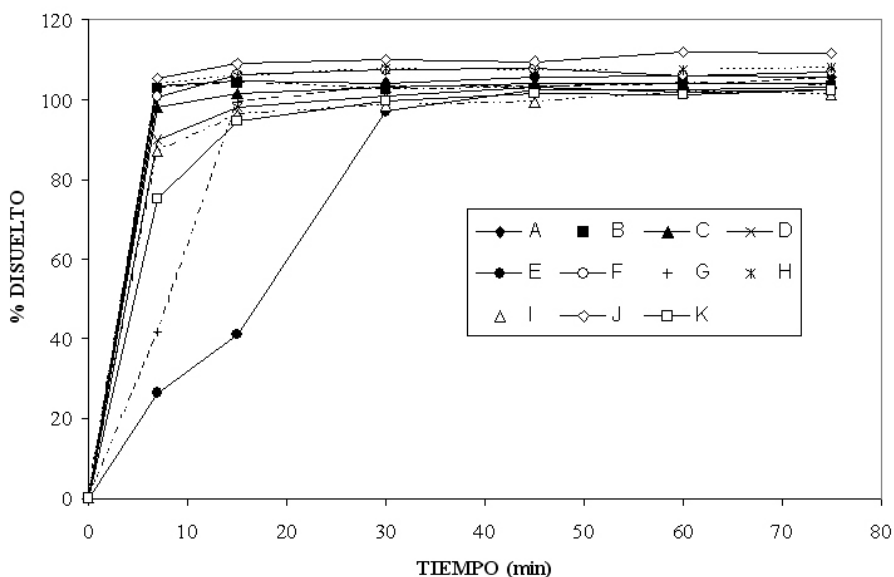


Figura 1. Perfiles de disolución de comprimidos de loratadina.

Muestra	Uniformidad de contenido		Valoración (% SVD)
	Promedio *	DER	
A	98,3 (96,5-99,4)	1,1	98,7
B	90,8 (87,9-92,9)	2,0	98,9
C	93,5 (93,1-93,9)	0,4	97,8
D	95,3 (92,9-96,6)	1,6	97,3
E	89,6 (87,5-92,1)	1,8	99,4
F	98,0 (97,4-99,4)	0,9	99,3
G	88,8 (87,2-92,0)	2,2	98,8
H	100,5 (97,5-103,2)	2,3	99,9
I	96,7 (93,0-98,9)	2,6	96,9
J	102,8 (100,4-107,4)	2,7	103,5
K	97,8 (95,3-99,8)	1,2	100,7

Tabla 2. Datos de Uniformidad de Contenido y Valoración de comprimidos de loratadina 10 mg, expresados como porcentaje sobre valor declarado (%SVD). Especificaciones USP 29, uniformidad de contenido: 85,0-115,0 % SVD y DER < 6,0%. Especificaciones USP 29, valoración: 90,0-110,0 % SVD. *: Valor promedio de 10 unidades ensayadas, seguido del rango entre paréntesis. Resultado expresado como %SVD.

dar correspondientes a los valores de porcentaje disuelto se hallan en un rango entre 0,5 - 6,0 (Tabla 3).

Dos formulaciones (G y E) son productos con velocidades de disolución significativamente inferiores en los primeros minutos del ensayo, aunque luego alcanzan el porcentaje de disolución de las otras muestras. Siendo el perfil de disolución de la formulación E visualmente muy distinto, se efectuó el cálculo del factor de similitud f_2 para compararla con la formulación

de referencia (A), obteniéndose un valor de 15,04. El valor de f_2 inferior a 50 sugiere que ambas formulaciones no son similares.

CONCLUSION

Respecto al análisis de rótulos y prospectos, se concluye que los productos no son equivalentes en la información brindada, ya que es incompleta y/o heterogénea en cuanto a las condiciones de conservación y almacenamiento (temperatura, luz y humedad). Esta información es de suma importancia en términos de su biocaducidad, por lo que sería deseable lograr una unificación de criterios en este aspecto.

Respecto a los controles de calidad efectuados, todas las formulaciones analizadas cumplieron con el ensayo de identidad, uniformidad de contenido, valoración y ensayo de disolución. Además, los productos se comportan en forma similar en cuanto a sus perfiles de disolución, a excepción de la muestra E.

Se concluye entonces, que tan sólo una las formulaciones que contienen loratadina 10 mg, disponibles en farmacias oficinales de la ciudad de Bahía Blanca al momento del presente estudio, no debería ser considerada equivalente farmacéutico.

Agradecimientos. La farmacéutica Noelia L. Gonzalez Vidal es becaria doctoral de CONICET-UNS. El presente estudio forma parte de un Proyecto de Investigación financiado por la Secretaria General de Ciencia y Tecnología - UNS (PGI 24/B139).

Muestra	Tiempo (min)					
	7	15	30	45	60	75
A	103,4 ± 2,2	104,8 ± 0,9	104,3 ± 2,3	105,6 ± 1,6	105,8 ± 2,9	105,6 ± 0,5
B	103,0 ± 2,3	104,2 ± 3,0	102,7 ± 2,1	102,8 ± 1,2	104,3 ± 2,3	103,3 ± 1,4
C	98,2 ± 3,8	101,6 ± 2,4	103,1 ± 1,2	104,1 ± 3,4	104,3 ± 3,2	104,3 ± 3,1
D	90,2 ± 3,7	98,1 ± 3,9	100,9 ± 4,1	103,1 ± 3,0	101,8 ± 4,3	102,4 ± 3,1
E*	26,5 ± 2,2	41,3 ± 3,2	97,0 ± 3,7	102,7 ± 1,7	102,4 ± 0,6	103,1 ± 1,8
F	100,7 ± 3,8	106,4 ± 3,0	107,4 ± 2,3	107,6 ± 2,7	106,2 ± 3,9	107,0 ± 4,1
G	41,7 ± 3,7	99,4 ± 4,6	103,2 ± 2,2	103,2 ± 1,9	103,7 ± 1,7	105,4 ± 2,2
H	104,0 ± 3,2	105,7 ± 3,1	107,6 ± 2,5	107,2 ± 1,2	107,4 ± 1,3	108,0 ± 2,2
I	87,0 ± 3,1	96,1 ± 4,3	98,7 ± 4,4	99,3 ± 4,8	101,7 ± 4,6	101,4 ± 6,0
J	105,2 ± 3,2	109,0 ± 5,6	110,2 ± 4,9	109,5 ± 3,4	111,9 ± 3,9	111,8 ± 4,0
K	75,0 ± 2,0	94,6 ± 1,5	99,6 ± 2,0	101,5 ± 1,5	101,2 ± 0,8	102,3 ± 0,4

Tabla 3. Perfiles de disolución de comprimidos de loratadina: % Disuelto, Valor promedio ± Desvío estándar (n = 6); * n = 12.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Argentina. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. *Política Nacional de Medicamentos, Prescripción de medicamentos por nombre genérico, Rp/Genéricos*. <<http://www.msal.gov.ar/html/site/Genericos/site/genericos.asp>>.
2. World Health Organization (2006) "Multi-source (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability", Technical Report Series No. 937 (b) Annex 7, 347-90, Switzerland. <http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf>.
3. Argentina. Ministerio de Economía y Producción. Centro de Documentación e Información: <http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/resaltaranexos/75000-79999/77881/norma.htm>.
4. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (ANMAT). *Normativa de Medicamentos*. <<http://anmat.gov.ar/a1.htm>>.
5. The Medical Letter (2003) **45** (W1147B): 4-5.
6. Khan, M.Z.I., D. Raušl, R. Zanoški, S. Zidar, J.H. Mikulčić, L. Krizmanić, M. Eškinja, B. Mildner & Z. Knežević (2004) *Biol. Pharm. Bull.* **27**: 1630-5.
7. USP 29 (2006) Edición en español. The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD, USA.
8. Volonté, M.G., M.A. Viñas, P.M. de Buschiazzo, M.V. Piersante, M.C. Escalles & C.E. Gorriti (2004) *Acta Farm. Bonaerense* **23**: 391-7.
9. Abounassif, M.A., H.A. El-Obeid & E.A. Gadkareiem (2005) *J. Pharm. Biomed. Anal.* **36**: 1011-8.
10. British Pharmacopoeia on line (2008) <<http://www.pharmacopoeia.co.uk/ixbin/bp.cgi>>
11. Farmacopea Argentina (2003) Séptima Edición, Volumen I. Instituto Nacional del Medicamento (INAME), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.