

## Similitud e Intercambiabilidad de Formulaciones de Cefalexina

Noelia L. GONZALEZ VIDAL <sup>1,2</sup>, Daniela SIMIONATO <sup>1</sup>,  
Patricia ZUBATA <sup>1</sup> & María T. PIZZORNO \* <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Cátedra Control de Calidad de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA  
Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Cátedra Control de Calidad de Medicamentos, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS  
San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Argentina

---

**RESUMEN.** Se ha realizado un estudio de similitud de comprimidos de cefalexina 500 mg sobre cuatro marcas comerciales argentinas, con respecto a una formulación de referencia. El análisis se basó en la evaluación de los perfiles de disolución de dichas especialidades, según los requerimientos de FDA y EMEA, aceptados por ANMAT. Los resultados obtenidos permiten evaluar la similitud entre los productos y facilita la intercambiabilidad de los mismos en el acto de dispensación.

**SUMMARY.** "Similarity and Interchangeability of Cephalexin Formulations". A study of 500 mg cephalexin tablet similarity on four marks available in Argentina, with regard to a reference formulation, has been made. The analysis was based on the evaluation of the dissolution profiles of such pharmaceutical forms, according to FDA and EMEA requirements, adopted by ANMAT. The obtained results reveal the similarity between such products and make possible their interchangeability during the dispensing practice.

---

### INTRODUCCIÓN

La ley 25649 del año 2002 (y su decreto reglamentario 987/03), de promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico, con la finalidad de garantizar el acceso de toda la población a los mismos, establece que: "toda prescripción médica deberá efectuarse en forma obligatoria expresando el nombre genérico del medicamento o DCI (denominación común internacional), seguida de forma farmacéutica y dosis / unidad, con detalle del grado de concentración". Enuncia además que es el farmacéutico el único profesional responsable y capacitado para la dispensa de especialidades farmacéuticas y su sustitución.

Cabe recordar que el concepto de nombre genérico no iguala al de medicamento genérico. El primero se refiere al verdadero nombre del principio activo y es la manera que recomienda la OMS para nombrarlos. En cambio, el segundo concepto alude a una especialidad farmacéutica, con igual principio activo, forma farmacéutica y características farmacocinéticas, farmacodinámi-

cas y farmacotécnicas que la especialidad de referencia, y que es producida por un laboratorio habilitado y ha registrado la correspondiente especialidad. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con la referencia, como condición para su intercambiabilidad.

En nuestro país existen medicamentos originales o innovadores, licencias o segundas marcas y multifuentes (copias o similares) <sup>1</sup>. Éstos últimos se denominan con el nombre de fantasía o con la DCI seguida del nombre del laboratorio productor dueño del certificado, hecho que no implica que se esté tratando de un medicamento genérico, sino sólo un sistema de nomenclatura. Las copias o similares contienen el mismo principio activo en igual concentración y forma farmacéutica, con la misma vía de administración e indicaciones terapéuticas y posológicas que el innovador y cumplen con estándares de calidad comparables. Por ello, son equivalentes farmacéuticos. Pero la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que diferencias en los exci-

PALABRAS CLAVE: Cefalexina, Comprimidos, Disolución, Similitud.

KEY WORDS: Cephalexin, Dissolution, Similarity, Tablets.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: concal@ffyub.uba.ar

pientes y en el proceso de elaboración, puede ocasionar diferencias en el comportamiento *in vivo* que podrán observarse en el ensayo de disolución y/o en el proceso de absorción <sup>2</sup>.

La Food and Drug Administration (FDA) enuncia <sup>3</sup> que las diferencias en la biodisponibilidad alcanzada por dos equivalentes farmacéuticos administrados oralmente, puede deberse a diferencias en la disolución *in vivo*. Pero cuando este proceso de disolución es rápido y el principio activo tiene alta permeabilidad, la biodisponibilidad no dependerá de la disolución del medicamento. Tal afirmación se basa en el conocimiento que el proceso de absorción oral depende de la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica, de su disolución y de la permeabilidad del tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica y fundamental importancia de los dos primeros parámetros, la disolución *in vitro* puede ser utilizada en la predicción del comportamiento biofarmacéutico de la especialidad <sup>4</sup>.

En los casos antes mencionados, no sería necesario demostrar la biodisponibilidad o bioequivalencia <sup>2,5</sup>, siempre que los excipientes integrantes de las formulaciones no interfieran en el proceso de disolución de tales equivalentes farmacéuticos. Entonces, para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, que contengan principios activos altamente solubles y altamente permeables (clase I, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, BCS <sup>6</sup>) y cuya disolución *in vitro* sea rápida, no es necesario llevar a cabo estudios *in vivo* que permitan documentar la bioequivalencia para poder implementar la intercambiabilidad. Caso que no ocurre con aquellas drogas de estrecho margen terapéutico, de alto riesgo sanitario o las pertenecientes a clase II o IV de tal sistema de clasificación. Las de clase III están en estudio, como posibles candidatas a bioexención <sup>7-9</sup>.

Por lo tanto las especialidades con igual composición cuali - cuantitativa e igual forma farmacéutica que contengan drogas clase I serán consideradas similares a la de referencia, con la sola evaluación de sus perfiles de disolución *in vitro* y la aplicación del estadístico  $f_2$  (factor de similitud), sin necesidad de demostrar su bioequivalencia <sup>2-4</sup>.

La cefalexina es un antibiótico cefalosporínico de amplio espectro para gérmenes Gram positivos y Gram negativos y de bajo riesgo sanitario debido a su amplia ventana terapéutica. Presenta características de alta solubilidad (12 a 120 mg/ml de agua a 37 °C según el pH, observán-

dose el mayor valor a pH ácido) <sup>10</sup> y alta permeabilidad por ser una molécula que se absorbe en el tracto gastrointestinal mediante mecanismos mediados por carrier <sup>11</sup>.

El objetivo de este trabajo es determinar la similitud entre comprimidos de cefalexina 500 mg de distintos laboratorios nacionales, con respecto a la referencia, mediante la evaluación de sus perfiles de disolución <sup>12</sup>. En base a lo expuesto, ello nos ayudará a predecir su comportamiento biofarmacéutico y, con ello, la intercambiabilidad o no de tales formulaciones.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### **Soluciones reguladoras**

Para preparar las soluciones reguladoras se usó ácido acético glacial y cloruro de potasio cristal (PA, J.T. Baker), ácido clorhídrico concentrado y acetato de sodio trihidrato (PA, Lab. Cicarelli, Argentina).

Se utilizaron tres medios de disolución. (1) agua destilada: este medio se eligió por ser el codificado en la USP 27 <sup>13</sup> para el ensayo de disolución de comprimidos de este principio activo; (2) solución reguladora de pH 1,2: este medio se seleccionó para emular las condiciones gástricas y fue preparado según técnica de la USP 27 <sup>14</sup>; (3) solución reguladora de pH 5,2 (ácido acético - acetato de sodio), preparada según indica USP 27 <sup>14</sup>; este pH se seleccionó como el máximo de trabajo, ya que a valores mayores (usuales en los estudios de similitud) la cefalexina experimenta degradación. En todos los casos, se precalentó el medio de disolución a 41 °C, filtrándolo y desaireándolo previamente a su introducción en los vasos.

### **Muestras**

Se utilizaron comprimidos de cefalexina 500 mg de cinco laboratorios: A, B, C, D y E (referencia), adquiridos en oficinas de farmacia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Las fechas de vencimiento de los productos se indican en la Tabla 1.

Producto	Vencimiento
A	04/06
B	02/07
C	04/06
D	01/06
E	02/06

**Tabla 1.** Fecha de vencimiento de las muestras de cefalexina 500 mg en estudio.

**Instrumental**

Equipo de disolución Vankel modelo VK 7010, aparato I (canastillo), 40 mesh, 100 rpm. Espectrofotómetro Varian Cary 1E. pHímetro Altronik TPX-1.

**Uniformidad de contenido**

Se siguió la metodología por espectrofotometría UV, enunciada por Gallo Martínez *et al.*<sup>15</sup>, que la validan en comparación con el método HPLC codificado en USP 22<sup>16</sup>. Se pesaron diez unidades de cada marca comercial, se pulverizó cada una de ellas y se trasvasó el polvo, cuantitativamente, a un matraz aforado de 250 ml, llevándose a volumen con agua destilada, individualmente. Se sonicó por cinco minutos y se filtró, descartándose la primera porción de ese filtrado. Se hicieron las diluciones necesarias para lograr la concentración de lectura adecuada para el principio activo. Se preparó la solución de referencia con una cantidad exactamente pesada del estándar secundario del principio activo (preparado en nuestro laboratorio frente a patrón internacional), haciendo las diluciones necesarias con agua destilada. Se realizó la lectura a 262 nm.

**Perfil de disolución**

Se utilizó el aparato I, a 100 rpm, con 900 ml de medio de disolución a  $37 \pm 0,5$  °C, empleando la metodología indicada en USP 27 para el ensayo de disolución de comprimidos de cefalexina<sup>13</sup>.

Para efectuar los correspondientes perfiles se ensayaron los tres medios de disolución antes detallados, tomando muestras a tres tiempos tal como lo exige la normativa internacional<sup>2</sup> para estudios de similitud. Para la realización de cada perfil se evaluaron doce comprimidos por marca comercial y por medio de disolución.

Se tomaron alícuotas (10 ml) a los 10, 20 y 30 min<sup>2</sup> de comenzado el ensayo, sin reposición de medio fresco. Las muestras fueron debidamente filtradas, inmediatamente después de su recolección.

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

La cuantificación del principio activo disuelto se llevó a cabo por espectrofotometría UV, a 262 nm., previa dilución de las muestras usando el medio de disolución respectivo y lectura de la solución de referencia preparada para tal fin<sup>15</sup>.

**RESULTADOS Y DISCUSION**

En la Tabla 2 se observan los resultados obtenidos en el análisis de uniformidad de contenido. Todas las formulaciones estudiadas cumplen con las especificaciones de USP 27<sup>17</sup>, y por ello, cumplen con el respectivo ensayo de uniformidad de contenido.

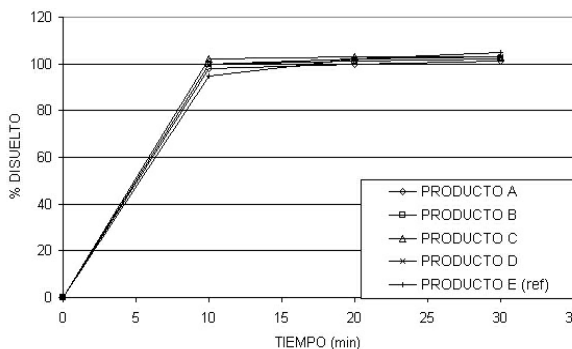
Producto	%Mín	% Máx	% Promedio	RSD
A	99	101	100	0,63
B	99	102	100	1,03
C	94	103	99	2,76
D	100	104	103	1,40
E	97	107	102	3,48

**Tabla 2.** Datos de Uniformidad de Contenido de comprimidos de cefalexina 500 mg, expresados como porcentaje sobre valor declarado (%svd). Especificaciones USP 27: 85,0 - 115,0 % svd y RSD < 6,0%.

Con los resultados de la Tabla 3 se confeccionaron los perfiles de disolución a los diferentes pH (Figs. 1-3).

Para comparar la similitud de los perfiles de disolución, pueden usarse varios enfoques<sup>4,18</sup>, siendo el recomendado por los organismos internacionales el que se basa en el cálculo del factor de similitud  $f_2$ , bajo las condiciones enunciadas<sup>2</sup>. Este factor de similitud, método matemático descrito por Moore & Flanner<sup>19</sup>, ha sido adoptado por EMEA<sup>2</sup> y FDA<sup>4</sup>, como criterio de similitud entre perfiles de disolución, incluyéndose también en la guía comúnmente denominada SUPAC-IR<sup>20</sup>.

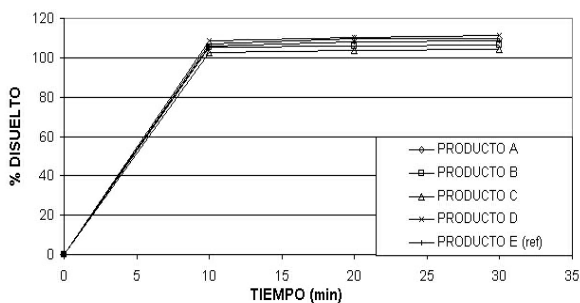
El  $f_2$  da como resultado un único valor para la evaluación de la similitud aunque presenta ciertas desventajas<sup>18</sup>. Este factor es definido por los organismos antes mencionados como una transformación logarítmica de la suma de cuadrados del error de las diferencias entre el porcenta-



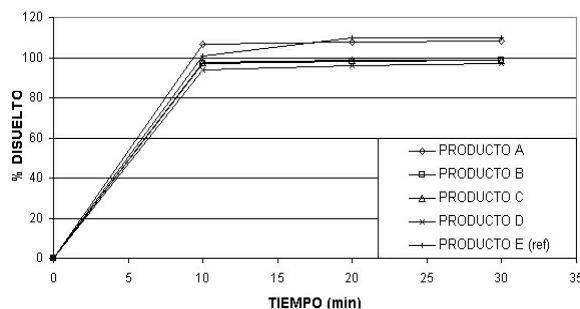
**Figura 1.** Perfil de disolución en agua.

Medio	Prod.	T (min)	Prom.	RSD	Medio	Prod.	T (min)	Prom.	RSD	Medio	Prod.	T (min)	Prom.	RSD
AGUA	A	10	98	3,93	SC. REG. PH 1,2	A	10	107	3,12	SC. REG. PH 5,2	A	10	106	5,90
		20	100	3,15			20	110	3,04			20	108	5,41
		30	101	3,07			30	109	2,51			30	108	4,98
	B	10	100	2,44		B	10	106	2,00		B	10	97	1,99
		20	101	1,41			20	106	1,08			20	98	1,97
		30	102	2,16			30	106	1,12			30	99	2,11
	C	10	102	3,51		C	10	103	6,26		C	10	98	2,60
		20	103	3,26			20	104	5,70			20	99	2,99
		30	103	4,39			30	104	5,40			30	99	2,79
	D	10	100	2,27		D	10	109	2,14		D	10	94	2,27
		20	102	1,41			20	110	2,81			20	96	3,08
		30	103	1,30			30	111	1,97			30	97	2,59
	E	10	95	7,91		E	10	106	6,58		E	10	101	6,46
		20	102	7,64			20	108	6,51			20	110	8,30
		30	105	7,14			30	108	6,38			30	110	7,42

**Tabla 3.** Datos numéricos de perfiles de disolución de comprimidos de cefalexina 500 mg. Prom.: % disuelto svd (de cefalexina monohidrato). Valor promedio sobre doce vasos.



**Figura 2.** Perfil de disolución en solución reguladora de pH 1,2.



**Figura 3.** Perfil de disolución en solución reguladora de pH 5,2.

je de droga disuelta del producto evaluado y el de referencia, en los tiempos considerados <sup>21</sup>. Es decir, es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas. Toma valor 100 cuando los perfiles son idénticos y tenderá a cero a medida que se hacen más disímiles <sup>21,22</sup>. Así, FDA y EMEA sugieren que dos perfiles de disolución se considerarán similares si el valor de f2 se sitúa entre 50 y 100 <sup>2,4</sup>.

Este factor es útil cuando se comparan dos formulaciones en pos de demostrar bioequivalencia <sup>22</sup>. En los casos en que la droga disuelta supera el 85% del valor declarado, dentro de los primeros quince minutos del ensayo, los perfiles pueden aceptarse como similares sin necesidad de evaluación estadística adicional <sup>2</sup>. De los datos experimentales se observa que las formulaciones analizadas se pueden encuadrar en esta última categoría.

### CONCLUSIÓN

Las formulaciones de cefalexina 500 mg analizadas son esencialmente similares y su intercambiabilidad es posible sin que ello afecte la calidad de la prestación.

**Agradecimientos.** La farmacéutica Noelia L. Gonzalez Vidal es becaria doctoral de CONICET-UNS.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (2004) *Política Nacional de Medicamentos, Prescripción de medicamentos por nombre genérico, Rp/Genéricos*. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/hm/site/Genericos/site/genericos.asp>
2. EMEA - CPMP/EWP/QWP/1401/98 (2000) *Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*. December 2000.

3. FDA - CDER (2000) *Guide for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. August 2000.
4. FDA - CDER. (1997) *Guide for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. August 1997.
5. "La ANMAT y la bioequivalencia"- Boletín para profesionales ANMAT (2002) *Bifase* **15**(2): 31-4.
6. Amidon, G.L., H. Lennernäs, V.P. Shah & J.R. Crison (1995) *Pharm. Res.* **12**(3): 413-20.
7. Amidon, G.L. (2004) "*The Biopharmaceutical Classification System and In Vitro Bioequivalence*". Curso Internacional "Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos". En el marco del 8° Congreso Argentino del Medicamento. Mar del Plata, Argentina.
8. Blume, H. & B. Schung (1999) *Eur. J. of Pharm. Sci.* **9**: 117-21.
9. Cheng, C.L., L.X. Yu, H.L. Lee, C.Y. Yang, C.S. Lue & C.H. Chou (2004) *Eur. J. Pharm. Sci.* **22**: 297-304.
10. *Analytical Profiles of Drug Substances* Volume 4 (1975) Academic Press. New York. Págs. 23-46.
11. Kasim, N.A., M. Whitehouse, C. Ramachandran, M. Bermejo, H. Lennernäs, A.S. Hussain, H.E. Junginger, S.A. Stavchansky, K.K. Midha, V.P. Shah & G.L. Amidon (2004) *Mol. Pharm.* **1**(1): 85-96.
12. Gonzalez Vidal, N., D. Simionato, P. Zubata & M.T.Pizzorno (2004) "*Intercambiabilidad de formulaciones de cefalexina del mercado argentino*". 8° Congreso Argentino del Medicamento. Mar del Plata, Argentina.
13. United States Pharmacopeia. 27° Edition. 2004. Pág. 395.
14. United States Pharmacopeia. 27° Edition. 2004. Págs. 2724-5.
15. Gallo Martinez, L., P. Campins Falcó & A. Sevilano Cabeza (2002). *J. Pharm. Biomed. Anal.* **29**: 405-23.
16. United States Pharmacopeia. 22ª Edition (1990) Págs. 251-2.
17. United States Pharmacopeia. 27ª Edition. 2004. Pág. 2396.
18. O'Hara, T., A. Dunne, J. Butler & J. Devane (1998) *PSTT.* **1**(5): 214-23
19. Moore, J.W. & H.H. Flanner (1996) *Pharm. Technol.* **20** (6): 64-75
20. FDA - CDER (1995) *Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls. In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation.* CMC 5.
21. Costa, P. & J.M. Sousa Lobo (2001) *Eur. J. Pharm. Sci.* **13**: 123-33.
22. Anderson, N.H., M. Bauer, N. Boussac, R. Khan-Malek, P. Munden & M. Sardaro (1998) *J. Pharm. Biomed Anal.* **17**: 811-22