

Variabilidad en el perfil de liberación de diclofenaco, formulado como emulgel 1 %, durante su periodo de validez

Mañez Asensi Andreu*¹, Merino Sanjuan Matilde^{1,2}, Merino Virginia^{1,2}

¹ Dpt. de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica i Parasitologia, Universitat de València, Vicent Andrés Estellés s/n 46100 Burjassot, València, Spain.

² Institut Interuniversitari d'Investigación de Reconeixement Molecular i Desenvolupament Tecnològic (IDM), Universitat Politècnica de València, Universitat de València. Vicent Andrés Estellés s/n 46100, Burjassot, València, Spain.

*Correspondencia: andreomany@gmail.com

1. Introducción

El desarrollo de medicamentos genéricos de administración tópica está en crecimiento. Con todo, todavía no se han descrito completamente los criterios para determinar la bioequivalencia entre formulaciones [1]. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó en 2018 un documento donde señala que se podrá valorar la equivalencia terapéutica entre dos formulaciones tópicas cuando la composición cualitativa, cuantitativa y la microestructura entre la formulación de referencia y problema sean equivalentes [2]. En este sentido, el proceso de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica que lo contiene cobra especial importancia para establecer equivalencia microestructural. Este trabajo tiene como objetivo analizar la influencia del periodo de conservación en la variabilidad intraensayo e interensayo del proceso de liberación de los activos incorporados en formulaciones semisólidas de uso tópico.

2. Materiales y métodos

2.1. Formulaciones de estudio

Se han utilizado 5 lotes de la formulación diclofenaco emulgel 1 %, proporcionados por el laboratorio Kern Pharma. Concretamente el R030, R031, R032, R033 y R034; fabricados en julio de 2020 y con caducidad en julio de 2022.

2.2. Ensayos de liberación in vitro (IVRT)

Los ensayos de liberación de los 5 lotes de muestras se realizaron en diciembre de 2020 y en septiembre de 2021, es decir a los 5 y 14 meses post-elaboración. Se utilizaron celdas de Franz y se desarrollaron los ensayos de liberación de acuerdo con las directrices de la EMA [2]. La capacidad del compartimento receptor fue de 6 ml, que se completaron con tampón fosfato pH 7,4, las celdas estuvieron en continua agitación a 37 °C. En el compartimento dador se depositaron 0,3 g de diclofenaco emulgel 1 %. Se emplearon filtros de polietersulfona tamaño de poro de 0,45 µm. Los tiempos de recogida de muestra fueron: 0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 horas. Se cuantificó la cantidad de diclofenaco acumulado en el compartimento receptor y se calculó el flujo a través de membrana (J) expresado en µg/cm²·√h. Se valoraron 12 replicados por cada lote y tiempo de análisis.

2.3. Cuantificación de diclofenaco en las muestras experimentales

Para la cuantificación de diclofenaco se utilizó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La composición de la fase móvil fue tampón acético pH 3 y acetonitrilo en proporción de 30:70. La columna utilizada fue Brisa LC2 C18 5µm 15x0,46. El flujo utilizado fue de 1 ml/min y la longitud de onda para la detección de diclofenaco fue de 280 nm.

2.4. Análisis estadístico

Los flujos obtenidos a los dos tiempos de análisis se han comparado de forma global y lote a lote por medio de la prueba t-student para datos apareados, fijando un nivel de significación $\alpha=0.05$. Así mismo, se ha comparado los resultados como si se tratara de dos formulaciones diferentes, empleando los criterios descritos en el documento de la EMA [2].

3. Resultados y Discusión

En la figura 1 se han representado los valores de las medianas y cuartiles de los flujos obtenidos para cada lote y tiempo de análisis. En la tabla 1 figuran los valores medios de los flujos (J) obtenidos para cada lote ensayado en los ensayos de liberación junto con la variabilidad intralote expresada como coeficiente de variación (CV %).

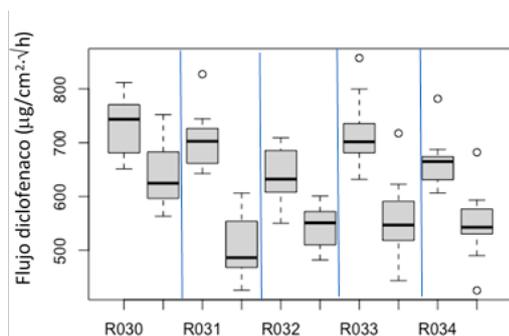


Figura 1. Mediana y cuartiles del flujo de liberación obtenidos en el análisis realizado a los 5 (izquierda) y a los 14 meses (derecha) de la elaboración de los 5 lotes ensayados.

Tabla 1. Valores de flujo medio de cada lote y coeficiente de variación (CV) intralote obtenidos en los 2 tiempos de análisis.

Libera- ción (5 meses)	R030	R031	R032	R033	R034
J medio	729,57	702,65	639,37	717,98	652,07
CV %	7,40	7,40	7,85	8,44	4,33
Libera- ción (14 meses)	R030	R031	R032	R033	R034
J medio	638,73	507,05	546,48	558,89	548,91
CV %	9,30	11,39	7,08	12,25	11,13

La variabilidad total fue de 8,88 % y 12,66 % a los cinco y catorce meses de ensayo, respectivamente.

Durante la conservación se ha observado una disminución, estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) de la velocidad de liberación. Estas reducciones se han producido tanto en términos generales como lote a lote. Cabe destacar que, en todos los casos, tal como se observa en la tabla 1, se ha producido además un aumento de la variabilidad en las medidas.

Las comparaciones de los valores de flujo, obtenidos a los 5 y 14 meses de la elaboración, teniendo en cuenta los criterios propuestos por la EMA para establecer equivalencia de estructura, muestran que éste a los 14 meses es el 80,77 % del inicial (IC 90 %: 78,71-82,89). Así pues, se podrían considerar formulaciones no equivalentes, cuando en realidad se trata de la misma formulación.

La guía mencionada indica que deben emplearse al menos 3 lotes de formulación de referencia para realizar comparaciones, no obstante, estudios previos realizados por el grupo de investigación demostraron que es necesario incluir al menos cinco lotes en las comparaciones de estructura dada la variabilidad observada en los parámetros que se analizaron [3].

En la práctica, debido a la rotación de las formulaciones tópicas en el mercado, no es fácil disponer de cinco lotes de la misma formulación elaborados en el mismo momento, por lo que tener que combinar resultados obtenidos de lotes con diferente periodo de conservación es un problema que deberán afrontar los laboratorios que desarrollen medicamentos genéricos.

Los resultados obtenidos en esta investigación demuestran que la variabilidad de los parámetros representativos de la estructura interna de semisólidos está determinada por la diversidad de periodos de conservación de los lotes que se combinan.

4. Conclusiones

- Durante el transcurso del periodo de validez, se observan disminuciones estadísticamente significativas del flujo representativo del perfil de liberación del fármaco y aumento en la variabilidad de este parámetro.

Agradecimientos

A Kern Pharma, por facilitarnos los lotes estudiados.

Referencias bibliográficas

1. Miranda M, Cova T, Augusto C, Pais AACC, Cardoso C, Vitorino C. Diving into Batch-to-Batch Variability of Topical Products-a Regulatory Bottleneck. *Pharm Res.* 2020 Oct 9;37(11):218.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Draft guideline on quality and equivalence of topical product. CHMP/QWP/708282/2018. 2018.
3. Xu Z, Mangas-Sanjuán V, Merino-Sanjuán M, Merino V, García-Arieta A. Influence of Inter- and Intra-Batch Variability on the Sample Size Required for Demonstration of Equivalent Microstructure of Semisolid Dosage Forms. *Pharmaceutics.* 2020 Nov 28;12(12):1159.

Este trabajo debe ser citado como:

Mañez Asensi A, Merino Sanjuan M, Merino V. Variabilidad en el perfil de liberación de diclofenaco, formulado como emulgel 1 %, durante su periodo de validez. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):195-7.