

EVALUACIÓN IN VITRO DE LA BIOEQUIVALENCIA BASADA EN LA DISTRIBUCIÓN ESTADÍSTICA DEL TIEMPO DE DISOLUCIÓN

Matías Llabrés¹, José B. Fariña¹, Alexis Oliva¹ y David Alcaide²

Departamentos de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica¹ y de Estadística e Investigación Operativa².
Universidad de La Laguna. 38200, La Laguna, Tenerife. España.

Resumen

Se propone un método para evaluar in vitro la bioequivalencia utilizando la interpretación estocástica de los ensayos de disolución. Para ello se comparan las distribuciones de los tiempos de disolución de las formulaciones de referencia y ensayada utilizando el coeficiente de correlación de concordancia.

Abstract

A proposal for in vitro bioequivalence assessment based on the stochastic interpretation of drug dissolution curves is presented. The method is based on the correlation concordance coefficient between the statistical distribution of the dissolution time.

Introducción

A pesar de la aplicación generalizada del parámetro f_2 propuesto por Moore y Flanner (1) la evaluación de la equivalencia de medicamentos basada en los ensayos de disolución no se ha resuelto de forma satisfactoria y definitiva. Sathe y cols. (2), Polli y cols. (3), Marston y Polli (4) entre otros han revisado las distintas alternativas disponibles. Otro artículo de particular interés en el que se evidencia las dificultades para abordar la evaluación estadística de la equivalencia basado en las curvas de cesión-disolución el publicado por Bartoszynsky y cols. (5). En esta comunicación se presentan los fundamentos de un método basado en la interpretación estocástica de las curvas de cesión-disolución.

Modelo Teórico

La interpretación estocástica de las curvas de cesión-disolución de fármacos está basada en asumir que la función que describe la fracción de fármaco cedida puede interpretarse como la función de distribución del tiempo de disolución. Esto es posible porque esta función cumple los tres requisitos básicos que deben satisfacer toda función de distribución: sus límites para $t \rightarrow 0$ y para $t \rightarrow \infty$ son 0 y 1 respectivamente, es continua y monótona creciente. Por lo tanto, la función $F(t)$ que describe la fracción de fármaco cedido en función del tiempo puede ser interpretada en la forma siguiente: sea Θ la variable aleatoria (v. a.) tiempo para el cual una molécula en particular de fármaco pasa del estado sólido al estado en disolución; la probabilidad de que una molécula de fármaco en particular pase del estado sólido al estado en disolución en un tiempo inferior o igual a t es igual a $F(t)$, es decir.

$$\text{prob}[\Theta \leq t] = F(t) \quad (1)$$

Este hecho es la pieza fundamental para caracterizar las curvas de cesión-disolución a través de los momentos estadísticos. Si $F(t)$ es derivable, la función de densidad de los tiempos de cesión-disolución viene dados por

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt} \quad (2)$$

El tiempo medio de disolución (μ) y la varianza del tiempo de disolución (σ^2) son

$$\mu = E[\Theta] = \int_{t=0}^{\infty} t f(t) dt \quad (3)$$

$$\sigma^2 = E[(\Theta - \mu)^2] = \int_{t=0}^{\infty} (t - \mu)^2 f(t) dt \quad (4)$$

donde $E[X]$ denota la expectación de la v.a. X . Sean Θ_R y Θ_T las v.a. tiempos de cesión-disolución para las formulaciones R (referencia) y T (formulación ensayada frente a la de referencia) cuya distribución conjunta está definida por la función de densidad $f_{RT}(t)$, con media y matriz de varianza-covarianza,

$$\mu = \begin{pmatrix} \mu_R \\ \mu_T \end{pmatrix}, \quad \Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_R^2 & \sigma_{RT} \\ \sigma_{RT} & \sigma_T^2 \end{pmatrix}$$

El grado de concordancia entre las dos variables aleatorias puede medirse a través del valor esperado del cuadrado de la diferencia, es decir,

$$E[(\Theta_R - \Theta_T)^2] = (\mu_R - \mu_T)^2 + (\sigma_R - \sigma_T)^2 + 2(1 - \rho)\sigma_R \sigma_T$$

donde ρ , coeficiente de correlación de Pearson, y σ_{RT} vienen dados por

$$\rho = \frac{\sigma_{RT}}{(\sigma_R^2 \sigma_T^2)^{1/2}} \quad (6)$$

$$\sigma_{RT} = E[(\Theta_R - \mu_R)(\Theta_T - \mu_T)] = \int_{t=0}^{\infty} (t - \mu_R)(t - \mu_T) f_{RT}(t) dt \quad (7)$$

Con el fin de normalizar $E[(\Theta_R - \Theta_T)^2]$, Lin (6,7) introdujo el coeficiente de correlación de concordancia,

$$\rho_C = \frac{2\sigma_{RT}}{(\mu_R - \mu_T)^2 + \sigma_R^2 + \sigma_T^2} = \rho C_B \quad (8)$$

siendo

$$C_B = \frac{2}{\frac{(\mu_R - \mu_T)^2}{\sigma_R \sigma_T} + \frac{\sigma_R}{\sigma_T} + \frac{\sigma_T}{\sigma_R}} \quad (9)$$

En los estudios de simulación las medias, varianzas y covarianza pueden calcularse por

integración de las funciones de densidad, tal como es habitual. Alternativamente podemos utilizar el método sugerido por Levenspiel (6) aplicable tanto a datos obtenidos por simulación como a datos experimentales. Básicamente consiste en generar los valores de fracción cedida-disuelta en función del tiempo (F_i, t_i) correspondientes a valores igualmente espaciados de la fracción de fármaco cedido-disuelto, desde F_{\min} a F_{\max} y aplicar las fórmulas siguientes, derivada de las ecuaciones anteriores:

$$\hat{\mu}_j = \frac{1}{n} \sum_n t_{j,i} \quad (10)$$

$$\hat{\sigma}_j^2 = \frac{1}{n} \sum_n (t_{j,i} - \hat{\mu}_j)^2 \quad (11)$$

$$\hat{\sigma}_{RT} = \frac{1}{n} \sum_n (t_{R,i} - \hat{\mu}_R)(t_{T,i} - \hat{\mu}_T) \quad (12)$$

Sustituyendo en (8) por estas tres estimadas obtenemos la estimada muestral del coeficiente de correlación de concordancia $\hat{\rho}_C$.

Lin (7,8) estudió en detalle la distribución de ρ_C a partir de un extenso estudio de simulación mediante el método de Monte Carlo, concluyendo que el coeficiente de correlación de concordancia es robusto frente a la no normalidad de Θ_R y Θ_T , pero recomienda la transformación arco tangente para asegurar la normalidad.

Discusión y Resultados

La declaración de un criterio de equivalencia absoluto para los ensayos de cesión-disolución es un problema no resuelto de forma definitiva. Podemos fijar la cantidad de fármaco cedido a un tiempo determinado, el tiempo necesario para que se disuelva un cierto porcentaje de la dosis o el tiempo medio de disolución. Sin embargo, ninguno de estas tres alternativas satisface la variedad de situaciones y problemas que se plantean en los ensayos de equivalencia de velocidad de cesión - disolución. No debe extrañar por tanto que el parámetro f_2 propuesto por Moore y Flanner haya tenido un gran éxito: es sencillo, permite establecer un criterio de

equivalencia bien definido y, aparentemente, mide el grado de coincidencia entre las curvas de cesión de dos formulaciones. No obstante, el parámetro f_2 presenta tres puntos débiles. Primero, las cantidades de fármaco cedidas a diversos tiempos funciones del tiempo y no variables aleatorias. En otras palabras, f_2 es una función del vector de tiempos de muestreo $t^T =$

$\{t_1, t_2, \dots, t_n\}$, y modificando estos tiempos obtendremos otro valor de f_2 . Esta crítica es igualmente aplicable a otros parámetros contruidos a partir de las cantidades disueltas a distintos tiempos y en general métodos basados en la comparación de las cantidades disueltas a distintos tiempos (split-plot, MANOVA, distancia de Mahalanobis, etc.).

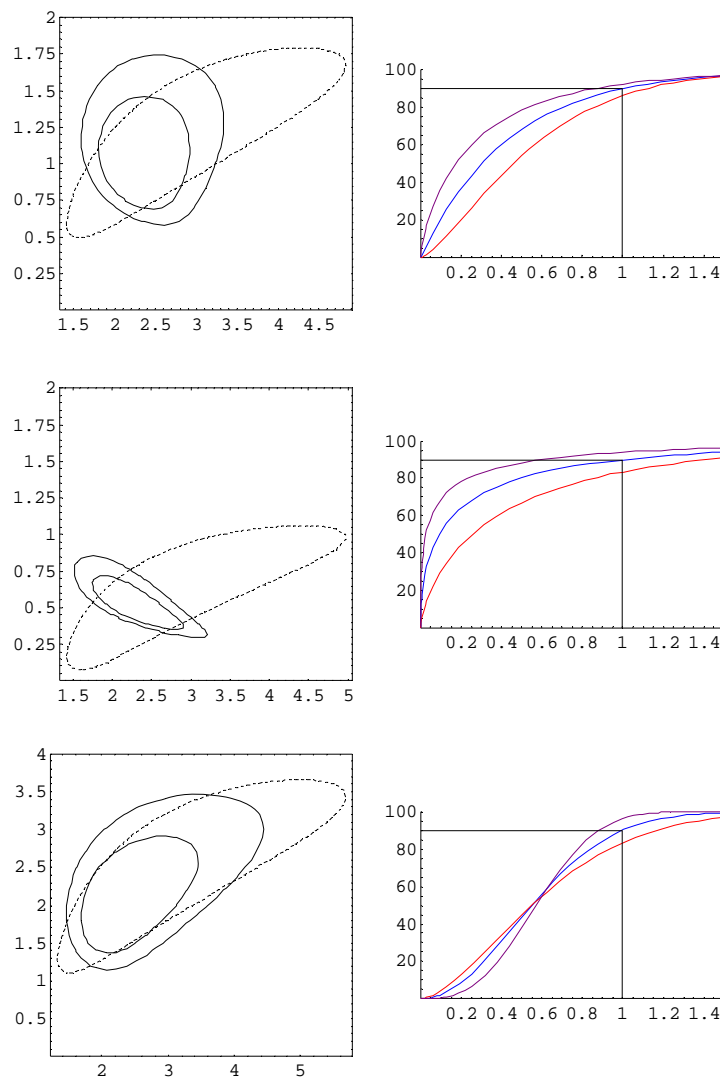


Figura 1. Regiones de aceptación para ρ_c y f_2

Segundo, el término del parámetro f_2 ,

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_{R,i} - x_{T,i})^2$$

tiende a cero a medida que $t_n \rightarrow \infty$, por lo que las autoridades se han visto obligadas a declarar que no se incluya más de un punto una vez que se halla disuelto el 90% del fármaco. Tercero, los

tiempos de muestreo deben los mismos para las dos formulaciones.

Una vía para definir el criterio de bioequivalencia utilizando el parámetro ρ_C es partir de la comparación de un producto consigo mismo. Obviamente, en esta situación $C_B = 1$ (ecuación x.x), y el límite de aceptación de ρ_C ha de establecerse en función de ρ . Al comparar una formulación consigo misma el valor de ρ será menor 1 debido al error experimental y a la variabilidad intra-lote, de forma que datos históricos nos pueden ayudar a fijar un valor crítico. Otra alternativa es considerar que una pérdida de precisión del $100 \cdot x$ % supone aceptar que $\rho = (1 - x)^{1/2}$.

La figura 1 muestra el resultado de un estudio comparando f_2 frente a ρ_C . La parte izquierda de la figura 1 muestra las regiones de equivalencia previstas para fármacos cuya función de distribución de los tiempos de disolución sigue la función de Weibull; hemos fijado $\alpha = \ln(10)$, de forma que en todos los casos el 90% del fármaco de cederá en una unidad de tiempo; β se fija en los valores 1 (curvas en la parte superior), 0,5 (parte media) y 2,0. Las curvas de trazos continuo muestran la región de equivalencia para $\rho_C = 0,80^{1/2}$ y $0,90^{1/2}$. La curva de trazo discontinuo muestra la región de equivalencia para $f_2 = 50,0$ considerado los tiempos de muestreo $\{0,1, 0,2, \dots, 1,0\}$. La parte de la derecha muestra la curva de referencia junto con dos casos extremos que satisfacen el criterio de equivalencia $\rho_C \leq 0,90^{1/2}$. Como podemos observar, el criterio f_2 es en exceso tolerante ya que se satisface incluso cuando las funciones de distribución de los tiempos de cesión-disolución difieren marcadamente.

La figura 2 muestra como el procediendo descrito permite comparar formulaciones que han sido muestreadas a tiempos distintos sin necesidad de trincar los datos. Los datos corresponden a tres formulaciones de tartrato de metoprolol (Polli y cols., 1997). Los valores estimados de ρ_C fueron 0,986 y 0,497 para la formulación rápida y lenta respectivamente, lo que apoya la idea de equivalencia en el primer caso y de no equivalencia en el segundo.

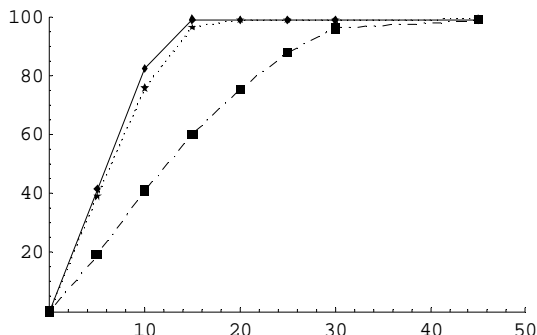


Figura 2. Porcentajes disueltos en función del tiempo para tres formulaciones de metoprolol.

Bibliografía

1. More, J. W., Flanner, H. H., Pharm. Tech. June, 64, 1996
2. Sathe, P. M., Tsong, Y., Shah, V. P., Pharm. Res. 13 1799 (1996)
3. Polli, J. E., Rekhi, G. S., Augsburger, L. L., Shah, V., J. Pharm. Sci. 86, 690 (1997)
4. Martson, S. A., Polli, J. E., Pharm. Res. 14, 1363 (1997)
5. Bartoszynski, R., Powers, J. D., Herderick, E. E., Piltz, J. A., Pharmacol. Res. 43, 369 (2001)
6. Levenspiel, O. The Chemical Reactor Omnibook. OSU Book Stores, Corvallis, OR, 1979
7. Lin, L. I-K., Biometrics 45, 225 (1989)
8. Lin, L. I-K., Biometrics 48, 599 (1992)

Autor de contacto:

Matías Llabrés
Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna
38200 La Laguna, Tenerife
mllabres@ull.es
Tel.: + 34 922 31 8450
Fax: + 34 922 31 8506