



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Medina L., José Raúl; Hurtado y de la P., Marcela; Cortés A., Alma Rosa; Aoki M., Kazuko;
Domínguez R., Adriana Miriam
Disolución de supositorios de paracetamol utilizando el sistema de celda de flujo continuo y su
absorción en un modelo animal
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 40, núm. 2, abril-junio, 2009, pp. 11-18
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57912942003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Trabajo Científico

Disolución de supositorios de paracetamol utilizando el sistema de celda de flujo continuo y su absorción en un modelo animal

Dissolution of paracetamol suppositories using the flow-through cell system and their absorption in an animal model

José Raúl Medina L., Marcela Hurtado y de la P., Alma Rosa Cortés A., Kazuko Aoki M., Adriana Miriam Domínguez R.

Departamento Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.

Resumen

El objetivo fue investigar la capacidad de la celda de flujo continuo para detectar diferencias en la biodisponibilidad del paracetamol en supositorios. Se evaluaron los perfiles de disolución de dos productos comerciales (supositorios con 100 mg de paracetamol) en buffer de fosfatos pH 8 y flujo de 16 mL/min. La biodisponibilidad relativa del producto de prueba se determinó en conejos. La biodisponibilidad absoluta se calculó con respecto a la administración de 100 mg de paracetamol vía iv. El producto de referencia liberó el 100% de la dosis y el de prueba 1.5% en 2 h. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas con ambos productos mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$). La biodisponibilidad relativa del producto de prueba fue 56% y la biodisponibilidad absoluta 89% y 50% para el producto de referencia y prueba, respectivamente. Se estableció una correlación satisfactoria *in vitro-in vivo* utilizando un modelo no lineal ($r^2 > 0.999$).

Abstract

The objective was to investigate the capacity of the flow-through cell to detect differences in paracetamol bioavailability from suppositories. The dissolution profiles of two products with 100 mg of drug were determined in phosphate buffer pH 8 at 16 mL/min. The relative bioavailability of the test product was determined in rabbits. The absolute bioavailability was determined with an intravenous solution with 100 mg of paracetamol. The reference product released in 2 h 100% of the dose and the test product 1.5%. The plasma concentrations of paracetamol revealed significant differences ($p < 0.05$). The relative bioavailability of the test product was 56%. The absolute bioavailability of the reference and test products was 89% and 50%, respectively. *In vitro-in vivo* data were correlated by a non-linear model ($r^2 > 0.999$).

Palabras clave: Paracetamol, supositorios, celda de flujo continuo, correlación *in vitro-in vivo*.

Keywords: Paracetamol, suppositories, flow-through cell, *in vitro-in vivo* correlation.

Correspondencia:

M. en C. José Raúl Medina López
Departamento Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco
Calzada del Hueso No. 1100, Colonia Villa Quietud
Delegación Coyoacán, C.P. 04960, México D.F.

Teléfono: (55) 5483 7254
Fax: (55) 5483 7237
e-mail: rmlopez@correo.xoc.uam.mx

Fecha de recepción: 23 de abril de 2008
Fecha de recepción de modificaciones: 15 de mayo de 2009
Fecha de aceptación: 15 de mayo de 2009

Introducción

El paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) es un fármaco analgésico-antipirético ampliamente utilizado como un sustituto seguro del ácido acetilsalicílico. En neonatos y niños se administra frecuentemente en forma de supositorios. La vía rectal tiene como ventaja evitar en gran medida el efecto de primer paso; sin embargo, la absorción de fármacos en el recto es a menudo deficiente, irregular y difícil de predecir.¹ Estudios previos han encontrado diferencias en la liberación *in vitro* y la biodisponibilidad del paracetamol a partir de supositorios.^{2,3}

Con el fin de verificar la adecuada liberación del fármaco a partir de las formas de dosificación sólidas y/o semisólidas se llevaron a cabo estudios de disolución. La evaluación de este proceso permite identificar diferencias en los productos antes que éstos presenten un impacto clínico significativo; así, la prueba de disolución especificada en la monografía de algunos medicamentos logra asegurar la uniformidad en la liberación del principio activo, de lote a lote y entre unidades de un mismo lote. Las Guías para la Industria de la FDA basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, señalan los criterios que deben cumplir los estudios de disolución *in vitro* de los productos genéricos, para ser considerados como sustitutos de los estudios de bioequivalencia.⁴ En el caso de paracetamol, existe suficiente información para apoyar la exención del requerimiento de bioequivalencia únicamente de las formas orales de liberación inmediata, siempre y cuando el producto de prueba contenga sólo aquellos excipientes que no afecten la absorción del fármaco y cumpla con el criterio de similitud del perfil de disolución, respecto al perfil del producto de referencia, bajo condiciones experimentales definidas.⁵

La liberación del paracetamol a partir de supositorios ha sido estudiada en diferentes sistemas como es la difusión a través de membranas sintéticas semipermeables,^{6,7} en el sistema de vasos, aparatos USP 1 y 2;^{8,9} en el sistema de celda de flujo continuo, aparato USP 4,¹⁰⁻¹³ y la comparación de los tres aparatos USP mencionados anteriormente.¹⁴ Los autores han coincidido en el hecho de que la composición de la base de supositorios es fundamental para la liberación y la absorción del fármaco; sin embargo, a la fecha no se ha establecido una prueba oficial de disolución para supositorios de paracetamol, a diferencia de lo que ocurre con las tabletas, y los requerimientos de control de calidad se limitan a las pruebas de uniformidad de dosis y valoración.^{15,16}

Previamente, en el laboratorio, se determinó la liberación *in vitro* del paracetamol en supositorios, a partir de tres productos genéricos y el producto de referencia, utilizando como método propuesto, el sistema de celda de flujo continuo con dos diferentes medios de disolución: agua destilada y solución amortiguadora de fosfatos pH 8 ± 0.05.¹¹ Los resultados revelaron diferencia

significativa entre los perfiles de disolución de los productos genéricos y el perfil de disolución del producto de referencia ($p < 0.001$), en ambos medios. Considerando dicho estudio y la limitada información de la calidad biofarmacéutica de los productos genéricos mexicanos (especialmente los supositorios), en el presente trabajo se seleccionó uno de los productos que mostró baja disolución y el producto de referencia, para establecer la posible correlación entre los datos *in vitro*, generados en el sistema de celda de flujo continuo, con el desempeño de la formulación *in vivo* (absorción) en un modelo animal. Los productos utilizados son los únicos en el mercado Mexicano que contienen la misma cantidad de principio activo.

Material y Métodos

Productos y reactivos

Se utilizaron dos productos comerciales de paracetamol en supositorios (100 mg de principio activo), uno de ellos se utilizó como producto de referencia (Tylenol[®], producto innovador) y el otro como producto de prueba (producto genérico). Ambos productos se designaron con las letras A y B, respectivamente. Previa a los estudios de disolución, se llevaron a cabo las pruebas de uniformidad de dosis y valoración de acuerdo a las especificaciones farmacopeicas.^{15,16} Los reactivos utilizados fueron grado analítico (Merck-México).

Estudios *in vitro*

Las características de liberación de los productos A y B, se evaluaron en un equipo automatizado de celda de flujo continuo, Dissotest CE-6 Sotax (Sotax AG, Basilea, Suiza), acoplado a un espectrofotómetro UV/VIS Perkin Elmer Lambda 10 (Norwalk, EUA). Los supositorios (12 unidades de cada producto) se colocaron en las celdas diseñadas especialmente para esta forma farmacéutica. Como medio de disolución se utilizó solución amortiguadora de fosfatos pH 8 ± 0.05 a 37 ± 0.5 °C, previamente desgasificada, y una velocidad de flujo de 16 mL/min. Se tomaron muestras del medio de disolución cada 3 min, durante un período de 2 h. La cantidad disuelta de paracetamol se determinó espectrofotométricamente a 257 nm utilizando una curva de calibración de paracetamol estándar (Sigma, St. Louis, EUA) en solución amortiguadora de fosfatos pH 8 ± 0.05, preparada el mismo día del análisis. El método analítico se validó previamente de conformidad con los criterios oficiales.¹⁷

Estudios *in vivo*

Ambos productos de paracetamol se administraron por vía rectal en dosis única a dos grupos de 10 conejos Nueva Zelanda Blancos (machos, 3-4 kg de peso), utilizando un diseño paralelo. Los conejos fueron proporcionados por la Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio de la Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco. El protocolo experimental cumplió los requisitos de las regulaciones

oficiales mexicanas¹⁸ y fue aprobado por el comité interno para el cuidado y uso de animales de laboratorio de la misma institución. Los conejos se mantuvieron a temperatura controlada (18–22 °C) con ciclos de luz-oscuridad de 12-12 h y cinco cambios de aire por hora. El alimento se retiró 12 h antes de la administración de los productos y los animales tuvieron libre acceso al agua todo el tiempo.

Antes de la administración rectal, se recolectó una muestra de 0.5 mL de sangre de la vena marginal de la oreja derecha como control. A tiempo cero, se administró un supositorio a cada animal y se verificó que no lo expulsara. Adicionalmente, a un tercer grupo de conejos ($n = 6$) se les administró una solución intravenosa (iv) con 100 mg de paracetamol, en solución salina isotónica. Después de la administración rectal o iv se recolectaron muestras de 0.5 mL de sangre de la vena marginal de cada conejo a las 0.25, 0.5, 1, 1.5 y 2 h y se colocaron en tubos de polipropileno para microcentrífuga (1.5 mL) previamente heparinizados. El plasma se separó por centrifugación (10 min a 5000 rpm) y las muestras se almacenaron a -20 °C hasta el día de su análisis.

Análisis de las muestras

Para la determinación del paracetamol en plasma se utilizó el método reportado por Frings y Saloom (1979), el cual fue modificado para un volumen de muestra de plasma de 0.2 mL.⁹ El procedimiento consistió en la adición de 0.2 mL de ácido tricloroacético al 20% (p/v) a 0.2 mL de plasma colocados en tubos para microcentrífuga. Los tubos se agitaron en vórtex durante 1 min y se centrifugaron durante 10 minutos a 5000 rpm. El sobrenadante se transfirió a tubos de ensayo y se añadió 0.1 mL de ácido clorhídrico concentrado. Las muestras se colocaron en un baño de agua hirviendo durante 35 min con el fin de hidrolizar el fármaco. Se enfriaron y, se añadieron 0.5 mL de amoníaco líquido y 0.4 mL de solución de fenol al 4% (p/v) y se dejaron reposar durante 30 min. Por último, se determinó la absorbancia del complejo colorido a 625 nm, en un espectrofotómetro UV/VIS Perkin Elmer Lambda 2S (Norwalk, EUA). Las concentraciones plasmáticas de paracetamol se determinaron con referencia a una curva de calibración de paracetamol estándar en plasma de conejo preparada el mismo día del análisis. El método analítico se basó en la reacción entre el p-aminofenol y el fenol en medio alcalino para formar indofenol, compuesto con un máximo de absorbancia a 625 nm.²⁰ El p-aminofenol es el producto de la hidrólisis del paracetamol y sus metabolitos por lo que, por este procedimiento, se cuantificó el fármaco total.

Validación del método analítico para la determinación de paracetamol en plasma

El método analítico utilizado para determinar las concentraciones plasmáticas de paracetamol se validó en los siguientes

parámetros: recobro absoluto, linealidad, repetibilidad, reproducibilidad, exactitud y estabilidad en plasma. Todas las soluciones de paracetamol estándar se prepararon en el intervalo de concentración de 5–25 mg/L.

El recobro absoluto de paracetamol se determinó a partir de seis curvas de calibración de paracetamol en plasma y seis curvas de calibración de paracetamol en agua destilada, las cuales se procesaron de acuerdo al método descrito anteriormente. Los datos promedio de absorbancia de las soluciones preparadas en plasma se graficaron en función de los datos promedio de absorbancia de las soluciones preparadas en agua. La pendiente de la línea de regresión indicó el recobro absoluto del fármaco.

La linealidad se determinó por el análisis de ocho curvas de calibración, con cinco concentraciones estándar, en el intervalo de concentración propuesto. Los valores resultantes de absorbancia se graficaron en función de las concentraciones de fármaco. Se calculó el coeficiente de determinación (r^2), la pendiente y el intercepto para cada curva de calibración por el método de mínimos cuadrados y se realizó un análisis de varianza (ANDEVA) de la regresión para probar la significancia del modelo lineal.

La repetibilidad se evaluó mediante el análisis de cinco soluciones de paracetamol en plasma por quintuplicado en el mismo día (con las mismas condiciones de equipo). Se calculó el coeficiente de variación (CV) de los resultados obtenidos de cada concentración. La reproducibilidad se probó mediante el análisis de la concentración plasmática de tres diferentes niveles de paracetamol (alta, media y baja) en seis días y se calculó el CV para cada concentración. Además, se realizó un ANDEVA con dos criterios de clasificación.

La exactitud se determinó por el análisis de soluciones plasmáticas de paracetamol provenientes de soluciones preparadas por el mismo analista y analizadas por otro que no tenía conocimiento de las concentraciones. La concentración de paracetamol en las muestras de plasma se determinó con referencia a una curva de calibración. Los resultados obtenidos se utilizaron para calcular la exactitud relativa, el intervalo de confianza al 95% ($IC_{95\%}$) y el CV. Además, los valores de las concentraciones recuperadas se graficaron en función de las concentraciones agregadas y se calcularon los parámetros de regresión lineal. Se calculó la diferencia relativa entre los valores experimentales y los valores nominales y los resultados se expresaron como porcentaje.

Finalmente, se evaluó la estabilidad del paracetamol en plasma mediante el análisis de cinco diferentes soluciones de paracetamol por triplicado a tiempo cero y una semana después de almacenar las muestras a -20 °C. Los resultados obtenidos se compararon mediante un ANDEVA con dos criterios de clasificación.

Análisis de datos

Los datos de disolución *in vitro* de cada producto se utilizaron para calcular el área bajo la curva del perfil del porcentaje de paracetamol disuelto *vs* tiempo (ABC_D) por el método de los trapezoides,²¹ y la eficiencia de la disolución.²² Además, los perfiles de disolución de paracetamol de los productos A y B, se compararon con el factor de similitud f_2 ,²³ y mediante un análisis de varianza multivariable de medidas repetidas (MANDEVA).

Con los datos de la concentración plasmática después de la administración rectal de los productos A y B, se calcularon los parámetros farmacocinéticos no compartamentales C_{max} y T_{max} , el área bajo la curva del perfil de concentración plasmática de paracetamol *vs* tiempo (ABC_p), el tiempo medio de residencia (TMR) y la constante de velocidad de la fase terminal (λ_z), utilizando el programa WinNonlin (versión 2.0; Pharsight Corp, Mountain View, EUA). Además, con los resultados obtenidos después de la administración *iv* se calcularon los parámetros ABC_p , TMR y λ_z . La bioequivalencia entre los productos se determinó comparando los parámetros farmacocinéticos utilizando una prueba *t* de Student no pareada.

La biodisponibilidad relativa (F_{rel}), del producto B se calculó como la relación del ABC_{0-t} del producto B y el ABC_{0-t} del producto A. La biodisponibilidad absoluta (F_{abs}), de cada producto se calculó como la relación del ABC_{0-t} de la administración rectal con respecto al ABC_{0-t} de la vía *iv*. Además, los perfiles de concentración plasmática de paracetamol *vs* tiempo de los productos A y B se compararon mediante un MANDEVA.

Las ABC acumuladas de los datos *in vitro* e *in vivo* a las 0.25, 0.5, 1, 1.5 y 2 h se correlacionaron con diferentes funciones. Los datos se ajustaron bien al modelo sigmoideo representado por la ecuación 1:

$$y = ax^b / (c^b + x^b) \quad [1]$$

donde: $y = ABC_p$, $x = ABC_D$, a es el valor máximo de ABC_p , b es la pendiente de la curva y c es el valor del ABC_D necesario para alcanzar la mitad del valor de a .

Los análisis estadísticos comparativos se realizaron con el programa SPSS (versión 12; SPSS Inc, Chicago, EUA). Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. El ajuste de los datos a las funciones no lineales se realizó con el programa GraphPad Prism (versión 4.0; GraphPad Software Inc., San Diego, EUA). Se consideró diferencia estadística entre los parámetros estimados si no se presentó superposición de sus intervalos de confianza.

Resultados y Discusión

Estudios *in vitro*

Ambos productos cumplieron los requisitos farmacopeicos de uniformidad de dosis y valoración. En la Figura 1 se muestran los perfiles de disolución de paracetamol de los productos A y B, donde se observa una marcada diferencia en la liberación del fármaco entre ambos productos. El producto A alcanzó la completa disolución del principio activo a 1.6 h, mientras que los supositorios del producto B sólo se deformaron y liberaron el 1.5% de la dosis en 2 h. Los valores de la eficiencia de la disolución de los productos A y B fueron de 78% y 0.86%, respectivamente. El factor de similitud f_2 calculado para el producto B fue de 4, por lo que el perfil de disolución del producto B no se consideró equivalente al perfil de disolución del producto A (se considera equivalente un valor dentro del intervalo de 50 a 100).²³ El MANDEVA también reveló diferencia significativa entre los perfiles de disolución de ambos productos ($p < 0.001$).

Validación del método analítico

El recobro absoluto promedio fue 96% con una buena precisión ($CV < 6\%$). Los valores promedio \pm desviación estándar para el intercepto y la pendiente de las ocho curvas de calibración fueron -0.042 ± 0.013 y 0.0134 ± 0.001 , respectivamente, con valores de r^2 entre 0.964 y 0.997. Las regresiones lineales fueron significativas ($p < 0.05$) con un error relativo menor del 2%.

El CV calculado para determinar la repetibilidad fue menor de 3% en los cinco niveles de concentración, y la reproducibilidad en los tres niveles de concentración mostró un $CV < 15\%$. Además, el ANDEVA calculado para evaluar la reproducibilidad no

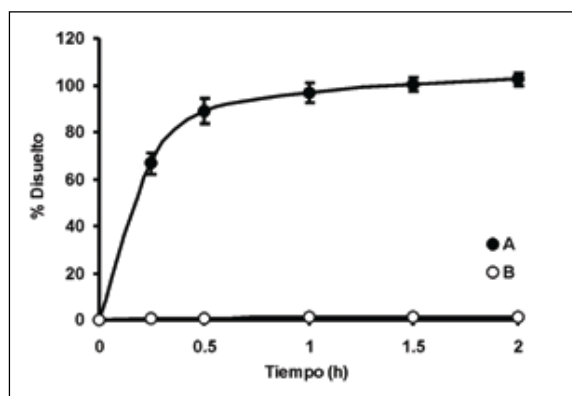


Figura 1. Perfiles de disolución de paracetamol en supositorios (100 mg) en el sistema de celda de flujo continuo. Como medio de disolución se utilizó solución amortiguadora de fosfatos pH 8 ± 0.05 , a 16 mL/min. (A) Producto de referencia, (B) producto de prueba. Media \pm EE, $n = 12$

mostró diferencia significativa entre los resultados obtenidos en los seis días ($p > 0.05$).

La exactitud del método fue del 99% con un $IC_{95\%}$ de 92–108% y un $CV \leq 15\%$. La diferencia relativa en relación con el valor nominal no excedió el 20% para la concentración más baja y el 15% para las demás concentraciones. Cuando las concentraciones recuperadas se graficaron en función de las concentraciones agregadas la ecuación de regresión fue $y = 0.965x + 0.401$. Los valores de la pendiente y el intercepto no resultaron significativamente diferentes de uno y cero, respectivamente ($p > 0.05$).

El ANDEVA obtenido para evaluar la estabilidad del paracetamol en plasma, de las cinco diferentes concentraciones, indicó que no existe diferencia significativa entre las concentraciones del fármaco en las muestras almacenadas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una semana y sus concentraciones iniciales ($p > 0.05$). Durante el estudio *in vivo*, las muestras plasmáticas se analizaron un día después de su recolección.

Estudios *in vivo*

En la Figura 2 se presentan los perfiles plasmáticos de paracetamol después de la administración rectal de los productos A y B. Se realizaron diluciones apropiadas de las muestras plasmáticas para la determinación del fármaco cuando fue necesario. La Tabla 1 incluye los valores promedios \pm error estándar (EE) de los parámetros farmacocinéticos C_{\max} , T_{\max} , ABC_p , TMR y λ_z . El valor de F_{rel} del producto B fue 56%. Los valores de F_{abs} de los productos A y B fueron 89% y 50%, respectivamente. El MANDEVA reveló una diferencia significativa entre los perfiles plasmáticos de los dos productos ($p < 0.05$).

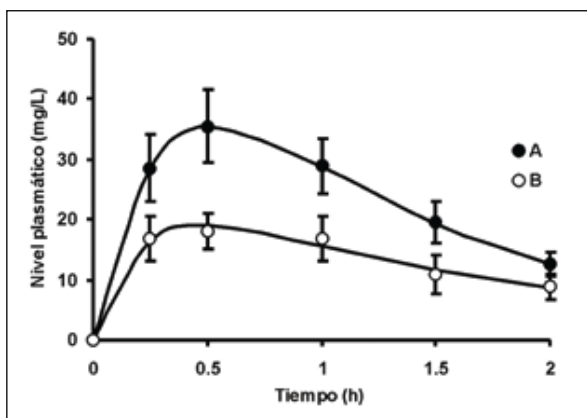


Figura 2. Perfiles plasmáticos de paracetamol después de la administración de supositorios con 100 mg de principio activo a conejos Nueva Zelanda Blancos. (A) Producto de referencia, (B) producto de prueba. Media \pm EE, $n = 10$

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de paracetamol calculados después de la administración de una solución intravenosa (iv) con 100 mg de principio activo y la administración rectal de los productos estudiados a conejos Nueva Zelanda Blancos

Parámetro	iv $n = 6$	A $n = 10$	B $n = 10$
C_{\max} (mg/L)	-	36.71 ± 6.04	$21.60 \pm 3.78^*$
T_{\max} (h)	-	0.53 ± 0.09	0.50 ± 0.09
ABC_{0-t} (mg/h/L)	53.78 ± 7.67	47.82 ± 7.53	$27.09 \pm 5.29^*$
TMR (h)	0.70 ± 0.02	0.92 ± 0.02	0.90 ± 0.06
λ_z (h^{-1})	0.94 ± 0.08	0.82 ± 0.09	0.90 ± 0.22

(A) Producto de referencia (B) producto de prueba. Media \pm EE

* Diferencia significativa en comparación con el producto A ($p < 0.05$)

Correlación *in vitro-in vivo*

Con el fin de establecer una correlación *in vitro-in vivo*, las ABC_p (mg/h/L) se hizo la gráfica en función de las ABC_D (%h), Figura 3. Los datos se relacionaron con diferentes funciones y el mejor ajuste se obtuvo con un modelo sigmoideo. Los valores calculados para los tres parámetros de la ecuación (e intervalos de confianza al 95%) para los productos A y B respectivamente fueron: parámetro a , 85.71 (67.51–103.9) y 45.50 (43.22–47.79); parámetro b , 1.03 (0.90–1.16) y 0.89 (0.86–0.91) y parámetro c , 124.45 (80.03–188.36) y 1.12 (1.00–1.26). Para ambos productos, los valores de r^2 resultaron ser mayores de 0.999, lo que indicó la posibilidad de encontrar una relación cuantitativa entre los datos *in vitro* generados en el sistema de celda de flujo continuo y los datos *in vivo* obtenidos con el modelo animal.

El sistema de celda de flujo continuo resultó adecuado para evaluar el proceso de disolución de paracetamol en supositorios, ya que puso de manifiesto las marcadas diferencias en la velocidad y magnitud de la liberación del fármaco a partir de los productos comerciales en estudio. Los supositorios del producto A se fundieron rápidamente, lo que permitió una completa liberación del paracetamol; mientras que los supositorios del producto B sólo se deformaron y por lo tanto, la base no permitió la completa liberación del fármaco bajo las condiciones establecidas. La baja disolución limitó la absorción del fármaco a partir del producto B, lo cual se reflejó en un valor de F_{abs} de 50%, en comparación con el valor de F_{abs} de 89% calculado para el producto de referencia.

Se puede observar que la fracción absorbida es mayor de lo esperado cuando se considera el grado de paracetamol disuelto a partir del producto B. Cabe mencionar que la temperatura rectal promedio en los conejos es de $39 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$,²⁴ lo que puede parcialmente justificar la magnitud absorbida del fármaco en este

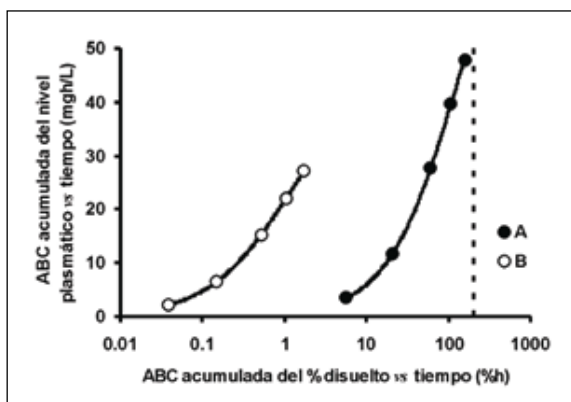


Figura 3. Áreas bajo la curva (ABC) acumuladas del nivel plasmático de paracetamol vs tiempo (mg/h/L) en función de las ABC acumuladas del % de fármaco disuelto vs tiempo (%h). (A) Producto de referencia, (B) producto de prueba. La línea punteada lateral representa el valor máximo de ABC del % de fármaco disuelto vs tiempo que puede ser alcanzada bajo las condiciones experimentales propuestas (200 %h). Los datos representan la media de al menos 10 determinaciones (para mayor claridad se eliminaron las barras de error)

producto. Con respecto a estos resultados, un estudio llevado a cabo con cuatro productos comerciales de paracetamol en supositorios (dos de ellos fabricados por empresas mundialmente reconocidas) reveló que los supositorios de uno de estos productos no se fundieron a 37 °C y que la disolución del fármaco fue menor que el 5% de la dosis.¹² En dicho estudio se utilizó el sistema de celda de flujo continuo con solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M a pH 7.4 como medio de disolución, con una velocidad de flujo de 100 mL/min durante 6 h. Al modificar las condiciones de disolución propuestas originalmente (temperatura del medio de disolución a 39.5 °C), se observó la liberación del 70–80% de la dosis de paracetamol dentro de las primeras 2.5 h. Sin embargo, como los mismos autores mencionan, no es común emplear un método de disolución a 39.5 °C. El procedimiento de disolución utilizado por estos autores difiere del método propuesto en el presente estudio ya que en este caso, el pH del medio de disolución similar al pH del recto, junto con la velocidad de flujo seleccionada, permitió al método ser suficientemente discriminativo para identificar diferencias en las características de disolución de los supositorios evaluados así como establecer la correlación de los datos *in vitro* con su desempeño *in vivo*.

Es bien sabido que la base utilizada en la fabricación de supositorios es un componente crítico para la liberación y la absorción del principio activo. Diversos autores han recomendado el uso de polietilenglicol para la elaboración de supositorios pediátricos de paracetamol,²⁵ e incluso se ha propuesto que las especifica-

ciones de la base utilizada en la preparación de los supositorios de paracetamol deben ser incluidas en los compendios oficiales.⁸ Aún cuando se desconoce la naturaleza de los excipientes utilizados en la formulación de los productos estudiados en el presente trabajo, es factible suponer que presentan diferencias en su composición y por tanto, en su hidrofobicidad, lo que afecta directamente el proceso de liberación del fármaco.

Por otro lado, se ha establecido una correlación entre las propiedades fisicoquímicas de los excipientes de los supositorios de paracetamol y sus perfiles de disolución. Entre los factores que han afectaron la liberación del fármaco se ha encontrado un cambio en la viscosidad del medio debido a la presencia del excipiente fundido y al coeficiente de reparto del fármaco, lo cual afectó la difusión del fármaco y consecuentemente su absorción. Asimismo se ha hipotetizado que el retardo en la liberación del fármaco desde la base del supositorio, debido a un aumento en la viscosidad, puede compensarse por un efecto “promotor” de la absorción al retener el fármaco en la porción inferior del recto.²⁶ Lo anterior permitiría explicar en parte el desempeño *in vivo* del producto genérico estudiado en el presente trabajo ya que aunque la disolución fue mínima, el paracetamol se absorbió de manera considerable ($F_{abs} = 50\%$).

Algunos de los parámetros farmacocinéticos calculados en este estudio concuerdan con los resultados publicados por otros investigadores, por ejemplo, el valor promedio de $C_{max} \pm EE$ de 21.6 ± 3.8 mg/L obtenido a las 0.5 h con el producto genérico es cercano al valor de 25 mg/L alcanzado a las 0.28 h después de administrar un supositorio comercial con 100 mg de paracetamol a un grupo de conejos.²⁷

En general, se puede observar una cierta relación entre los datos *in vitro* y los parámetros farmacocinéticos obtenidos, especialmente los valores de C_{max} y el ABC. El producto de referencia, el cual se disolvió rápidamente, alcanzó un grado de liberación del 100% y presentó valores promedio de C_{max} y ABC mayores que los calculados para el producto de prueba ($p < 0.05$), por lo que los productos A y B no se consideraron bioequivalentes.

En el presente estudio, el ajuste de los datos al modelo sigmoideo fue empírico y no tuvo como fundamento algún fenómeno fisiológico. El uso de modelos no lineales para describir la relación cuantitativa de datos *in vitro-in vivo* ha sido propuesto por diferentes autores.²⁸⁻³⁰ Las ABC acumuladas de los datos *in vitro-in vivo* se utilizaron con el fin de establecer una posible correlación porque tales parámetros reflejan tanto la velocidad como el grado de absorción.

Conclusiones

Aún cuando la evaluación de la biodisponibilidad de fármacos en clínica, se lleva a cabo en seres humanos, los modelos

animales son una herramienta válida para contar con una estimación inicial del desempeño *in vivo* de distintas formulaciones. El presente trabajo resultó ser útil para describir la relación cuantitativa entre los datos de disolución *in vitro* de paracetamol en supositorios, generados en el sistema de celda de flujo continuo, y los datos *in vivo* obtenidos en el modelo animal. El sistema de celda de flujo continuo ofrece una alternativa adecuada para la evaluación *in vitro* de los supositorios de paracetamol.

Una evaluación completa de la relación *in vitro-in vivo* utilizando diferentes condiciones *in vitro* (por ejemplo, pH, velocidad de flujo), una mayor cantidad de productos y las pruebas de bioequivalencia en humanos, ayudarán a desarrollar una prueba de disolución adecuada que logre predecir la biodisponibilidad del paracetamol en supositorios. Los resultados revelan la necesidad de contar con un método de disolución confiable que permita la evaluación de la liberación del paracetamol en supositorios.

Referencias

1. Watts P.J., Illum L. 1997. Colonic drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(9):893-913.
2. Coulthard K.P., Nielson H.W., Schroder M., Covino A., Matthews N.T., Murray R.S., Van der Walt J.H. 1998. Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 34(5):425-431.
3. Eandi M., Viano I., Ricci Gamalero S. 1984. Absolute bioavailability of paracetamol after oral or rectal administration in healthy volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 34(II):903-907.
4. FDA, Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance 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.
5. Kalantzi L., Reppas C., Dressman J.B., Amidon G.L., Junginger H.E., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky S.A., Barends, D.M. 2006. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (Paracetamol). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(1):4-14.
6. Langmaack H.J. 1980. *In vitro* release of active substances from suppositories. *Krankenhaus-Apotheke*, 30:91-95.
7. Pulišić M., Usmiani I., Bećirević M. 1988. Influence of excipients on the release of paracetamol from suppositories. *Farmaceutski Glasnik*, 44:287-290.
8. Palmieri A. 1982. Dissolution of suppositories and acetaminophen release. *Pharmaceutical Technology*, 6:70-80.
9. Palmieri A., Danson T., Groben W., Jukka R., Dummer C. 1983. Dissolution of suppositories part 3. Effect of insoluble polyvinylpyrrolidone on acetaminophen release. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 9(3):421-442.
10. Gjellan K., Graffner C. 1994. Influence of amount of hard fat in suppositories on the *in vitro* release rate and bioavailability of paracetamol II. A comparison between three compositions and a rectal solution. *International Journal of Pharmaceutics*, 104(3):215-226.
11. Hurtado M., Medina J.R., Cortés A.R., Domínguez, A.M. 2002. Perfiles de disolución de supositorios de paracetamol en el aparato 4 USP. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 33(1):31-35.
12. Janicki S., Sznitowska M., Zebrowska W., Gabiga H., Kupiec M. 2001. Evaluation of paracetamol by pharmacopoeial dissolution test – comments on methodology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52(2):249-254.
13. Lauroba J., Diez I., Rius M., Paire C., Doménech J. 1990. Study of the release process of drugs: suppositories of paracetamol. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 28(3):118-122.
14. Gjellan K., Graffner C. 1989. Comparative dissolution studies of rectal formulations using the basket, the paddle and the flow-through methods. I. Paracetamol in suppositories and soft gelatin capsules of both hydrophilic and lipophilic types. *Acta Pharmaceutica Nordica*, 1(6):343-354.
15. USP 28/NF 23. 2005: United States Pharmacopeia. The National Formulary. U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD. p. 18.
16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004. 8a ed. Vol. II. Secretaría de Salud. México. pp. 1955,1956.
17. FDA, Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Industry-Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms*. August 1997.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Publicada 9 de agosto de 2001. *Diario Oficial de la Federación*.
19. Frings C.S., Saloom J.M. 1979. Colorimetric method for the quantitative determination of acetaminophen in serum. *Clinical Toxicology*, 15(1):67-73.
20. Van Bocxlaer J.F., Clauwaert K.M., Lambert W.E., De Leenheer A.P. 1997. Quantitative colorimetric determination of urinary *p*-aminophenol with an automated analyzer. *Clinical Chemistry*, 43(4):627-634.
21. Ritschel W.A., Kearns G.L. 1999. *Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications*. 5a ed. American Pharmaceutical Association, Washington D.C., pp. 242-254.
22. Khan K. 1975. The concept of dissolution efficiency. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 27:48-49.
23. Moore J.W., Flanner H.H. 1996. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharmaceutical Technology*, 20:64-74.

24. Frosini M., Valoti M., Sgaragli G. 2004. Changes in rectal temperature and ECoG spectral power of sensorimotor cortex elicited in conscious rabbits by i.c.v. injection of GABA, GABA_A and GABA_B agonists and antagonists. *British Journal of Pharmacology*, 141:152-162.
25. Roller L. 1977. Formulation, dissolution and bioavailability of paracetamol suppositories. *Australian Journal of Hospital Pharmacy*, 7:97-101.
26. Chicco D., Grabnar I., Škerjanec A., Vojnovic D., Maurich V., Realdon N., Ragazzi E., Belič A., Karba R., Mrhar, A. 1999. Correlation of *in vitro* and *in vivo* paracetamol availability from layered excipient suppositories. *International Journal of Pharmaceutics*, 189(2):147-160.
27. Tanaka Y., Kotaki H., Nakamura H., Uchino K., Iga T. 1994. Change of pharmacokinetic behavior of acetaminophen after discharge of suppository from rectum rabbits. *Japanese Journal of Hospital Pharmacy*, 20:294-301.
28. Balan G., Timmins P., Greene D.S., Marathe P.H. 2001. *In vitro-in vivo* correlation (IVIVC) models for metformin after administration of modified-release (MR) oral dosage forms to healthy human volunteers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(8):1176-1185.
29. Buchwald P. 2003. Direct, differential-equation-based *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) method. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55:495-504.
30. Sirisuth N., Augsburger L.L., Eddington N.D. 2002. Development and validation of a non-linear IVIVC model for a diltiazem extended release formulation. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 23:1-8.